Институт экспериментальной медицины
Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук
Санкт-Петербургское отделение Российской академии наук

Всероссийская научно-практическая конференция «Экспериментальная медицина», посвященная 135-летию Института экспериментальной медицины

Сборник тезисов докладов

16 – 17 октября 2025 года

Санкт-Петербург
2025

УДК 612
ББК 28.707
С23

Под научной редакцией к.б.н. Абдурасуловой И.Н.

Тезисы докладов публикуются в авторской редакции

Всероссийская научно-практическая конференция "Экспериментальная медицина", посвященная 135-летию Института экспериментальной медицины: сборник тезисов докладов / под науч. ред. Абдурасуловой И.Н. – Санкт-Петербург: ИЭМ, 2025. – 346 с.
ISBN_____

Сборник содержит расширенные тезисы пленарных, устных и стендовых докладов Всероссийской научно-практической конференции "Экспериментальная медицина", посвященной 135-летию Института экспериментальной медицины. В конференции приняли участие академики и члены-корреспонденты РАН, профессора, доктора и кандидаты наук, аспиранты и магистранты, научные сотрудники и специалисты в области физиологии, фармакологии, молекулярной бмологии, генетики, вирусологии, иммунологии, неврологии, патофизиологии, представляющие различные регионы России, ближнее и дальнее зарубежье. В сборнике опубликованы результаты современных фундаментальных и поисковых исследований в различных отрасляхмедико-биологических наук.

Сборник предназначен для научных работников, специалистов в области фундаментальных биологических и медицинских исследований, а также аспирантов и студентов высших учебных заведений.

УДК 612
ББК 28.707

© Коллектив авторов, 2025
© Институт экспериментальной медицины, 2025

ISBN _____

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:
Д.м.н., профессор О.Н. Эргашев, и.о. директора ФГБНУ «ИЭМ»

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ:
Чл.-корр. РАН И.Н. Исакова-Сивак, зам. директора ФГБНУ «ИЭМ» по научной работе

ЧЛЕНЫ НАУЧНОГО КОМИТЕТА:
Академик РАН Г.А. Софронов
Академик РАН Ю.Л. Шевченко
Чл.-корр. РАН О.В. Шамова
Чл.-корр. РАН А.Н. Суворов
К.б.н. И.Н. Абдурасулова
К.б.н. В.В. Гусельникова
Д.м.н., проф. В.Б. Васильев
Д.м.н., доц. Д.А. Танянский
Д.м.н., проф. А.Д. Денисенко
Д.м.н., доц. Ю.А. Дешева
К.б.н. И.В. Кудрявцев
Д.б.н., проф. А.В. Полевщиков
К.б.н. М.С. Жаркова
Д.м.н., проф. П.Д. Шабанов
К.б.н. Е.В. Литасова
К.б.н. А.Н. Цапиева
Д.м.н., проф. Е.И. Ермоленко
К.м.н. Е.М. Бакалкина

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:
К.м.н. А.И. Махновский, первый заместитель директора ФГБНУ «ИЭМ»

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ:
И.В. Чупракова, зам. директора ФГБНУ «ИЭМ» по экономике и стратегическому развитию

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:
М.М. Буркина, С.В. Спирина, Е.А. Степанова, А.В. Жемякин, Ф.А. Сорокина, О.В. Гранатович, О.В. Ващенко, А.А. Архипов, Б.Н. Вяхирев, И.С. Винкенштерн, З.Ю. Мазинг
д.б.н. Н.Н. Пшенкина, А.В. Доронин, Д.А. Голубчик, Н.С. Пестерева, А.А. Иванова, Д.А. Суфиева, Н.Д. Надбитова, М.С. Сухарева, Е.В. Владимирова, Ю.А. Курбатова

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:
К.б.н. И.Н. Абдурасулова

КООРДИНАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:
К.м.н., доц. Е.М. Углева, ученый секретарь ФГБНУ «ИЭМ»

КООРДИНАТОРЫ ОТ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН:
Демин Е.Н., начальник управления популяризации науки
Маркова В.С., начальник отдела научных конкурсов и мероприятий

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Историческая сессия 5

Актуальные проблемы современной физиологии 14

Молекулярные механизмы развития социально-значимых заболеваний человека 85

Молекулярно-клеточные механизмы атерогенеза 116

Инфекция и иммунитет 132

Новые пути коррекции патологии при нарушении нейроиммунных взаимодействий, инфекции, опухолевом росте, преждевременном старении 159

Фармакология нейропротекторов 185

Трансляционная медицина: от теории к практике 231

Форум молодых ученых 278

ОГЛАВЛЕНИЕ 323

АВТОРСКИЙ ИНДЕКС 339

ИСТОРИЧЕСКАЯ СЕССИЯ

РАЗВИТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Абдурасулова И.Н., Глушаков Р.И.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
i_abdurasulova@mail.ru

Физиологический отдел существует в структуре Института экспериментальной медицины с момента основания. И. П. Павлов был первым руководителем Отдела и возглавлял его 45 лет. На первом этапе (1890 - 1903 гг.) основным направлением деятельности Отдела были ставшие классическими, исследования по физиологии пищеварения, за которые в 1904 г. И. П. Павлов был удостоен Нобелевской премии. Для изучения процессов пищеварения, И. П. Павлов разработал методы постановки хронической фистулы, мнимого кормления, изолированного желудочка; ввел в практику принципы гуманного отношения к экспериментальным животным. Изучая пищеварение, И. П. Павлов показал, что нервная система обеспечивает интеграцию функций отдельных органов и систем организма, а также его связь с внешней средой и приступил к осуществлению своей мечты – изучению психической деятельности. Для этого была построена специальная лаборатория – Башня молчания. В период 1903 - 1925 гг. академик И. П. Павлов со своими многочисленными учениками изучает основы и закономерности высшей нервной деятельности (ВНД) методом секреторных условных рефлексов, а позже, в 1926 - 1936 гг. разрабатывает учение о высшей нервной деятельности в норме и при патологии. В 1935 г. на XV Всемирном конгрессе физиологов, организацией которого занимался Л. А. Орбели, И. П. Павлову был присвоен титул "старейшины всех физиологов мира". Академик Л. А. Орбели – ученик И. П. Павлова, создатель эволюционной физиологии был одним из немногих, кого И. П. Павлов лично номинировал на Нобелевскую премию.

Продолжил и развил учение о ВНД в Отделе другой ученик И. П. Павлова – академик АМН СССР П. С. Купалов, возглавлявший Отдел с 1937 по 1964 гг. П. С. Купаловым разработана концепция об укороченных условных рефлексах; установлена фазовость в образовании условного рефлекса; разработана методика изучения ситуационных условных рефлексов, что позволило изучать условно-рефлекторную деятельность в свободном поведении, получили развитие исследования экспериментальных неврозов, изучалось влияние ионизирующего излучения на функции ЦНС.

Под руководством академика АМН СССР М. М. Хананашвили (1965 - 1976 гг.) ключевым направлением Отдела стало изучение влияния информационного стресса на деятельность ЦНС и осуществлялся поиск структур мозга, обеспечивающих устойчивость организма к психогенному стрессу. В этот период была создана теория информационного стресса, выделены его формы – нормостресс, гиперстресс, гипостресс; введено понятие информационного невроза; определены проявления и механизмы саморегуляции мозга на разных стадиях развития невроза и при разных формах стресса.

1976 - 1995 гг. связаны с именем чл.-корр. АМН СССР Г. А. Вартаняна, когда в Отделе изучались нейрофизиологические и нейрохимические механизмы процессов обучения и памяти, а также нейрохимические основы патогенеза и компенсации органических поражений мозга. Для этого была разработана микроэлектродная техника регистрации нейрональной активности в мозге в процессе выработки рефлексов у собак; разработаны методы биорегуляции деятельности мозга с помощью биологической обратной связи. Исследования этого периода позволили установить роль эндогенных пептидов в восстановлении центральных двигательных расстройств человека и животных.

В 1995 - 2020 гг. Отделом руководил профессор В. М. Клименко. В эти годы интегративная деятельность мозга в норме и при патологии стала изучаться с использованием молекулярно-клеточных и нейро-иммунных подходов, основное внимание уделялось механизмам формирования и развития психоневрологических расстройств, изучалось действие провоспалительных факторов на разных этапах онтогенетического развития.

В настоящее время Отделом руководит доктор медицинских наук доцент Р. И. Глушаков. После реструктуризации в Отдел вошли еще 4 лаборатории, имеющие свою богатую историю. Сегодня Физиологический отдел им. академика И. П. Павлова – самый крупный Отдел ФГБНУ "ИЭМ", состоящий из 7-ми лабораторий, продолжающий разрабатывать, заложенные предшественниками направления исследований на новом методическом уровне с применением современных ОМИКСных технологий и привлечением искусственного интеллекта.

ФОНДЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУЧНОЙ БИБЛИОТЕКИ ИЭМ – УНИКАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Дмитриева О.Л.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
museum@iemspb.ru

Фундаментальная научная библиотека Института экспериментальной медицины – одна из самых крупных и значительных специализированных библиотек Санкт-Петербурга. В ее фондах максимально полно представлена литература по теоретическим вопросам биологии и медицины.

Библиотека, созданная в 1891 году, имеет богатую историю. Основу ее фондов составили 500 томов, пожертвованных принцем Александром Петровичем Ольденбургским. В дальнейшем их формирование происходило в соответствии с направлениями научной работы Института. Это обусловило уникальность и ценность фондов для исследований по биологии и медицине.

В настоящее время фонды библиотеки насчитывают 500 тысяч единиц хранения, среди которых – редчайшие издания европейской медицинской литературы, в том числе коллекции уникальных изданий XVI - XVII вв; старинные персидские книги; тибетские и китайские рукописи, письма Л. Пастера, собрания опубликованных диссертаций Военно-медицинской академии и диссертаций отечественных и зарубежных университетов. Отдельные издания были подарены библиотеке различными организациями, российскими и зарубежными, некоторые поступили из частных коллекций.

Чрезвычайно интересна история здания научной библиотеки – объекта культурного наследия федерального значения. Оно было построено в 1911 - 1913 гг. по проекту архитектора Г. И. Люцедарского в стиле модерн. Портал из майолики, выполненный по проекту В. А. Покровского в мастерской П. К. Ваулина и созданный для международной гигиенической выставки в Дрездене (1911г.), был затем был перенесен в Петербург В. В. Подвысоцким, бывшим в то время директором ИЭМ, для строящегося здания библиотеки.

Особая страница в истории научной библиотеки ИЭМ – работа ее сотрудников в период блокады Ленинграда, когда ни на один день не прекращалась книговыдача и поступали новые издания. Уникальное собрание публикаций блокированного Ленинграда позволяет активно возрождать связь времен в интересах воспитания подрастающего поколения, в полной мере использовать "гений места", возможность прикоснуться к публикациям и рукописям ученых той поры.

В настоящее время в библиотеке ведутся работы по оцифровке наиболее ценных изданий, которая увеличивает их доступность, постоянно производится мониторинг публикаций сотрудников Института.

Научная библиотека ИЭМ использует все новейшие достижения современной техники и хранит традиции, заложенные при ее создании.

ЛИНИЯ ЖИЗНИ АГРИППИНЫ НАКОНЕЧНОЙ И РАФФАЭЛЕ ПИРОНЕ, ВРАЧЕЙ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Захарова Е.Т.[1], Никандрова О.И.[2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - фрилансер

et_zakharova@mail.ru

Агриппина Калистратовна Наконечная (1885 - 1975, Рим) окончила Женский Медицинский институт с отличием в 1917 г**.** и была принята на работу врачом-ассистентом в Прививочное отделение Института Экспериментальной медицины (ИЭМ) в Петрограде, вскоре став помощником Заведующего отделением. Ее учителем в ИЭМе был итальянский врач Раффаэле Пироне (Авеллино, 1873 - 1964, Рим), приехавший в Россию в 1902 г. Пироне поступил на работу в ИЭМ интерном отдела общей патологии к профессору Лукьянову. Получив российский диплом о медицинском образовании в 1910 г., он стал помощником, а потом начальником антирабической лаборатории и сотрудником отдела патанатомии. За время работы в ИЭМе Пироне опубликовал около сорока научных работ на русском, немецком и французском языках. С 1908. г. он участвовал в жизни итальянской диаспоры в Петербурге. Став Консулом Италии в Петрограде в 1916 г., он взял на себя руководство Итальянским благотворительным обществом для помощи итальянцам, оказавшимся в России после Первой мировой войны. В июне 1919 г. вслед за другими консулами "Антанты", Пироне, лежавшего в Максимилиановской больнице после операции, арестовали, обвинили в шпионаже и отправили в тюрьму на Шпалерной, а затем в концлагерь. За связь с Пироне была арестована и его будущая жена, Агриппина Наконечная, отправленная в Новоспасский концентрационный лагерь. К счастью, линия жизни обоих врачей не прервалась в лагерях, а после 1920 г. продолжилась в Италии, о чем стало известно совсем недавно. Раффаэль Пироне прожил 91 год, написав "Воспоминания о России", изданные его вдовой А.К. Наконечной после смерти мужа в 1966 г. По счастливой случайности книга Пироне "Ricordi Di Russia" попала в руки переводчицы с итальянского Ольги Ильиничны Никандровой.

МУЗЕИ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Курбатова Ю.А.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
kurbatova-ju-a@yandex.ru

Музеи учреждений ценны тем, что позволяют собирать, систематизировать материалы, относящиеся к истории учреждения. Благодаря этим материалам сохраняется память о сотрудниках института и прослеживается логика развития научных направлений. Нередко музеи учреждений проходят трансформацию – от сугубо учебного к историческому.

Первый музей Института экспериментальной медицины – Музей живых культур, был открыт в патологоанатомическом отделе ИИЭМ в составе патолого-бактериологического кабинета в августе 1891 года. При кабинете были созданы курсы для ознакомления с основными положениями медицинской микробиологии и с бактериологической методикой, для чего понадобилась коллекция микробов, имевшая тогда 150 видов.

В 1917 году Совет Института экспериментальной медицины вынес постановление об открытии Музея живых культур взамен патолого-бактериологического кабинета, и с января 1918 года начинается существование Музея живых культур, как самостоятельной единицы в составе ИЭМ. В июне 1931 года Музей живых культур был разделен на две части. Одна под названием Музея культур непатогенных микробов вошла в состав отдела общей микробиологии, другая, по изучению систематики патогенных микробов, вошла в отдел медицинской микробиологии.

Музей истории института было решено организовать в 1918 году при библиотеке ИЭМ. Предполагалось собирать предметы, относящиеся к истории института, предметы, относящиеся к истории эпидемий и предметы, относящиеся к истории медицины и естествознания. Пополнение музея шло медленно, не хватало сотрудников, поэтому музей прекратил свою деятельность в 1925 году.

Важный период изучения истории института начинается в 1930-е годы. Созданный на базе ИЭМ в 1932 году Всесоюзный институт экспериментальной медицины (ВИЭМ) задумывался как комплексный медицинский центр, призванный решать не только практические вопросы, но и разрабатывать философию медицины. В ленинградском филиале ВИЭМ было образовано Бюро истории науки под председательством К. М. Быкова.

После смерти И. П. Павлова, согласно постановлению Совнаркома СССР от 28 февраля 1936 года, лаборатория и кабинет И. П. Павлова сохраняются как музей. Для посетителей мемориальный кабинет И. П. Павлова и музей в Физиологическом отделе, где были размещены материалы, связанные с жизнью и научной деятельностью И. П. Павлова был открыт с 1939 года.

В 1983 году по инициативе Н. П. Бехтеревой с целью изучения истории ИЭМ была организована группа истории биологии и медицины, которую возглавил К. А. Ланге. На базе группы была создана самостоятельная Лаборатория истории медико-биологических наук с открытым в 1990 году к столетию ИЭМ Музеем истории института. Большая часть материалов из музея И. П. Павлова вошла в экспозицию музея истории института, но мемориальный кабинет И. П. Павлова и мемориальная камера И. П. Павлова в Башне молчания в Физиологическом отделе имени академика И. П. Павлова это – отдельная музейная экспозиция.

МЕТОДЫ УПРАВЛЕНИЯ И ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ ИМПЕРАТОРСКОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Мазинг З.Ю.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
museum@iemspb.ru

В Российской империи по данным на 1880 год умирало в среднем 35 человек на тысячу населения, причем 30% смертности приходилось на детей в возрасте до пяти лет. Для широкой медицинской общественности необходимость решительных мер по борьбе с различными эпидемическими заболеваниями была очевидна. Как и то, что без изучения причин заболеваний и открытия мер борьбы с ними дальнейшее развитие здравоохранения невозможно.

Принц А. П. Ольденбургский безошибочно выбрал момент времени создания Института экспериментальной медицины. Благодаря открытию Л. Пастером способа борьбы с водобоязнью начался процесс институализации микробиологической науки.

Весной 1889 года принц А. П. Ольденбургский на собственные средства приобрел усадебный участок 3.75 га на Аптекарском острове. С 1888 по 1890 год шла интенсивная работа по организации нового института. После всестороннего обсуждение проекта, структуры, штатов будущего учреждения члены комитета пришли к решению о создании особого научного центра, более широкого профиля, нежели Пастеровский институт в Париже. Создание ИИЭМ происходило на фоне притока иностранного капитала в Россию, в основном за счет успешных российских займов 1888 - 90 гг. в Париже.

Обязанности Попечителя не являлись синекурой. Он был высшим управляющим всеми делами учреждения. Говоря современным языком – генеральным директором. Только Попечитель имел право входить в высшие административные инстанции страны. Без его утверждения не могло быть реализовано ни одно решение, касающееся внутренней жизни Института. Попечителю принадлежало право приема на работу и увольнения сотрудников, командирования их как внутри страны, так и за границу. По его решению назначался директор, закрывались или создавались подразделения учреждения. Именно Попечитель активно подыскивал людей, которые могли финансировать те или иные проекты, причем благотворитель по ходатайству попечителя перед императором мог получить звание почетного гражданина.

Средства для строительства новых зданий для отделов привлекались из разнообразных источников. Достаточно большие суммы поступали от спонсоров. Жертвователями выступили: В. Кн. Константин Константинович, Альфред Нобель, московское общество им. Х. С. Леденцова, почетные граждане Санкт-Петербурга братья Николай и Иван Синягины, д.с.с. барон Г. О. Гинцбург, потомственный почетный гражданин И. А. Вавельберг.

К 1914 году годовой бюджет ИИЭМ увеличился в 4.5 раза и составил 600 тыс. руб. в год. Штат учреждения составляли 50 постоянных научных сотрудника.

АКАДЕМИК ИОФФЕ - ФЛАГМАНСКИЙ ЭПИДЕМИОЛОГ КРАСНОЗНАМЕННОГО БАЛТИЙСКОГО ФЛОТА

Парфенова Н.С.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
nina.parf@mail.ru

Владимир Ильич Иоффе родился 14 февраля 1898 г. в г. Мглин, Черниговской губернии. В 1915 г. Владимир Иоффе поступил на медицинский факультет Казанского университета. По его окончании в 1921 г. работал врачом в Перми. В 1923 г. Владимир Ильич переехал в Петроград. Здесь, в Институте экспериментальной медицины Владимир Ильич проработал до 1940 г., возглавив отдел детских капельных инфекций. Помимо работы в ИЭМ, в 30-е годы Владимир Ильич был научным руководителем Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. С началом Великой Отечественной войны В. И. Иоффе остался в осажденном Ленинграде. В 1941 г. он был призван на флот и в звании военврача 1 ранга назначен на должность сначала консультанта-эпидемиолога, а через год флагманского эпидемиолога Медико-санитарного отдела Краснознаменного Балтийского флота. Усилиями руководимой им службы за годы войны на флоте не случилось ни одной сколь-либо значимой вспышки инфекции среди личного состава кораблей, а незначительные очаги были быстро локализованы. Как сказано в одном из наградных листов В. И. Иоффе: "Инфекционная заболеваемость на Балтийском Флоте является наиболее низкой из всех действующих Флотов Советского Союза…", а "…заболеваемость дизентерией в 4 раза ниже заболеваемости войск Ленфронта". Заслуги Владимира Ильича в обеспечении эпидемиологической безопасности Балтийского флота неоднократно отмечались командованием. В 1942 г. он был представлен к награждению орденом Ленина, но получил орден Красной Звезды. В.И. Иоффе награжден также двумя орденами Отечественной войны II (1943) и I степеней (1945). В 1946 г. В. И. Иоффе был избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР. В 1948 г. Владимир Ильич вышел в отставку и вернулся в ИЭМ, возглавив Отдел медицинской микробиологии и иммунологии. Основные интересы В. И. Иоффе были в области изучения закономерностей развития патологического процесса при различных инфекциях, иммунитета, микробиологии, эпидемиологии большой группы бактериальных и отдельных вирусных инфекций, а также клинической и эпидемиологической иммунологии и иммунопатологических состояний. В. И. Иоффе первым в СССР предложил методы активной иммунизации против кори, получив в своем отделе апатогенный штамм коревого вируса. Владимиру Ильичу принадлежит авторство в создании системы ликвидации дифтерии как массового заболевания. В. И. Иоффе создал учение об общей иммунологической реактивности, как потенциальной способности организма к ответу на любое адекватное антигенное воздействие. В начале 1940 гг. В. И. Иоффе с Кларой Михайловной Розенталь открыли анти-антитела и впервые в мире описали их. За блестящие, опередившие свое время результаты, опубликовнные ими в 1943 г., Нобелевскую премию получили датчанин Нильс Кай Ерне, немец Георг Келер и аргентинец Сезар Мильштейн в 1984 г. В 1969 г. В. И. Иоффе был избран академиком Академии медицинских наук СССР. В октябре 1955 г. ещё до осуждения культа личности Сталина Владимир Ильич был среди тех советских учёных, кто подписал "Письмо трехсот", содержащее критику взглядов Лысенко и направленное против лысенковщины. В 2003 году РАН ввела памятную медаль им. Академика В. И. Иоффе, которая ежегодно торжественно вручается за выдающиеся достижения в иммунологии. В 2003 году Северо-Западным отделением Российской академии медицинских наук и Санкт-Петербургским отделением Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов учрежден Почетный Знак имени академика В. И. Иоффе, которым награждаются за достижения в области фундаментальной и клинической иммунологии. На фасаде здания, где был легендарный Отдел микробиологии и иммунологии установлена мемориальная доска академику Владимиру Ильичу Иоффе.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Птицына И.Б.
независимый исследователь
ptiirina@yandex.ru

Институт экспериментальной медицины имеет богатую историю. В нем возникли и получили развитие многие научные направления, в том числе теоретическая биология. Особенностью института было с одной стороны, богатство научных направлений, а с другой – желание выйти за рамки сугубо практических медицинских задач и найти их фундаментальные, общебиологические, теоретические основы. Именно об этом говорил А. А. Заварзин, аргументируя необходимость возвращения в состав вернувшегося в Ленинград ВИЭМА отдела Теоретической биологии под руководством Эрвина Симоновича Бауэра (Левина, Россиянов, 2025). Но отдел в составе ИЭМа (тогда ВИЭМа) существовал очень недолго.

В 1937 году был уничтожен не только отдел, арестован и скоро погиб его руководитель с женой (Голиков, 1998; Шноль, 2010; Müller, Elek, 2024; Bauer S., 2024), а основной труд Э. Бауэра – книга "Теоретическая биология" (1935) изымалась и уничтожалась. В ИЭМе экземпляр книги сохранился в библиотеке благодаря мужеству работавших там сотрудников. Реабилитация – восстановление справедливости, но она не вернула к жизни супругов Бауэров и далеко не сразу вернула его идеи в научный оборот, в России книга Бауэра была переиздано только в 2002 году.

В нашей стране количество работ по ТБ чрезвычайно мало, по сравнению с количеством работ иностранных авторов, опубликованных в международных журналах. Фактически мы лишились целого научного направления, и восстановить его – труднейшая задача, которую никто и не ставит. Так чего же именно мы лишились? Для этого надо хотя бы обозначить те направления, которые могли бы развиваться. Возьмем только три из них, на наш взгляд, наиболее важных:

1. *Определение места ТБ среди других наук*. Бауэр предложил разделение наук на 4 основные части: две из них – индуктивные, как обобщение результатов эмпирических наук (в том числе в виде моделей) и две – дедуктивные. Оба типа теорий в свою очередь делятся на финалистические и процессуальные. Это позволяет отделить ТБ от общей биологии, которая представляет собой эмпирическую науку с индуктивной теоретической частью, как обобщением результатов (Птицына, Музалевский, 1998).

2 *Принцип устойчивого неравновесия* (Бауэр, 1935; Mizraji, 2024). Современная физиология объединяет исследования разного типа. Среди них доминируют те, которые берут начало от изучения безусловных рефлексов и исследуют реакцию организма на воздействие при нулевой гипотезе, которая строится по принципу "стимул – реакция". Другой тип исследований изучает механизмы регуляции состояния. Клод Бернар постулировал существование постоянного параметра жидкостных сред организма – гомеостаза (Бернар, 1878). Уолтер Кэннон развил эту идею (Cannon, 1939) и совместно с Розенблютом сформулировал закон о роли депривации в нервной системе, который гласит, что уменьшение потока нервных импульсов увеличивает чувствительность денервированной структуры к действию химических веществ (Cannon, Rosenblueth, 1949; Emmelin, Muren, 1950). Конрад Хэл Уоддингтон расширил понятие гомеостаза, сделав его динамическим – гомеорезисом (Уоддингтон, 1970). Он ввел понятие креода, представляющего собой канал, внутри которого происходят изменения в организме. Все эти и другие работы, так или иначе, касаются гомеостаза, но не объясняют его природу. Объяснение этому явлению и дал Бауэр. Мы полагаем, что природа гомеостаза двойственна, она одновременно статична и динамична.

3. Бауэр исследовал "живое вещество", в котором он видел сущность жизни и изучал его свойства. Иными словами, он пытался понять, чем живое отличается от неживого. Проблеме этой посвящено множество публикаций и, соответственно, существует много мнений, но окончательное – до сих пор не принято.

РАЗВИТИЕ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
pdshabanov@mail.ru

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины был создан осенью 1923 г. по инициативе руководства Института. В качестве предполагаемого руководителя отдела был приглашен наиболее авторитетный на тот момент отечественный фармаколог, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии профессор Николай Павлович Кравков (1965 - 1924). Однако преждевременная смерть Н. П. Кравкова в апреле 1924 г. не позволила развернуть широкие исследования по фармакологии в Отделе. В 1924 - 1936 гг. Отдел возглавлял профессор Владимир Васильевич Савич (1874 - 1936), ученик И. П. Павлова, который основные исследования сосредоточил на изучении действия лекарственных веществ на нервную регуляцию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и водного обмена. Исследования проводились как с использованием изолированных органов, в частности эндокринных желез, для изучения механизма прямого действия лекарств и ядов на органы и ткани, так и классических условно-рефлекторных методик. В связи со смертью заведующего (В. В. Савич) и реорганизацией структуры Института в 1936 г. Отдел был расформирован. Возрожден Отдел был в 1948 г. под руководством профессора С. В. Аничкова (1892 - 1981), впоследствии ставшим Героем Социалистического Труда, лауреатом Ленинской и Государственной премий СССР, академиком АМН СССР, который вплоть до своей кончины (в июле 1981 г.) оставался его бессменным заведующим. Бок о бок с ним в стенах Отдела работали известные исследователи профессора В. М. Карасик, Н. В. Хромов-Борисов, И. С. Заводская (возглавляла отдел в 1981 - 1984 гг.), Н. С. Сапронов (возглавлял отдел в 1992 - 2011 гг.), П. П. Денисенко, Ю. С. Бородкин (возглавлял отдел в 1984 - 1992 гг.), Н. А. Хараузов, В. Е. Рыженков, Н. А. Лосев. Основным направлением работы Отдела в период 1948 - 1984 гг. стало сочетание фундаментальных фармакологических разработок с внедрением лекарственных препаратов в практику здравоохранения. В этот период было синтезировано большое число (более 2 тысяч) оригинальных соединений, изучены особенности их эффектов, системные и молекулярные механизмы на животных, возможности и перспективы применения в практическом здравоохранении. Несколько оригинальных препаратов внедрено в практику. Это дыхательный стимулятор этимизол, М-холиноблокатор метамизил, антиаритмик таукардин, синтетический эстроген сигетин, антиатерогенный препарат крамизол и другие. В настоящее время Отдел фармакологии им. С.В. Аничкова является одним из крупнейших в России научно-исследовательских центров, занимающихся фундаментальными исследованиями в области фармакологии. С 2011 г. руководителем Отдела является проф. П. Д. Шабанов. Отдел состоит из 4 лабораторий: лаборатории химии и фармакологии лекарственных веществ (рук. – д.м.н. Е. Р. Бычков), лаборатории фармакологии и физиологии поведения (рук. – д.б.н. проф. А. А. Лебедев), лаборатории биохимической фармакологии (рук. – д.м.н. проф. П. Д. Шабанов) и лаборатории синтеза и нанотехнологии лекарственных веществ (рук. – к.б.н. Е. В. Литасова). Главным направлением исследований отдела является создание и изучение лекарственных веществ для лечения социально-значимых болезней. Это, прежде всего, вещества для лечения нарушений функций сердца, желудочно-кишечного тракта, нейропротекторы, ноотропы, антигипоксанты, препараты для лечения химических (алкоголизм, наркомании) и нехимических видов зависимостей (игровая и пищевая зависимость).

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ФИЗИОЛОГИИ

ВЛИЯНИЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА НА УРОВНИ ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА И ЭСТРАДИОЛА В КРОВИ СТРЕССИРОВАННЫХ САМОК КРЫС В ЭСТРУСЕ И МЕТАЭСТРУСЕ

Абсалямова М.Т., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
margarita-abs@yandex.ru

Психическая травма, связанная с угрозой жизни, вызывает нарушения функционирования различных систем организма. Так, показано, что у крыс, подвергшихся острому витальному стрессу (ВС), в ответ на данное экстремальное воздействие происходят гормональные изменения. В частности, выявлена связь между стрессорным воздействием и нерегулярностью эстрального цикла, связанная с ингибирующим действием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на гормональную секрецию, опосредованную гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью.

Цель исследования состояла в оценке уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола (Е2) в плазме крови самок крыс в фазах эструса и метаэструса на 9-й день после пережитой психогенной травмы.

Исследование проводили на 3-месячных самках крыс породы Wistar (n = 35), разделённых на 4 экспериментальные группы: $К_Э$ – контрольные интактные самки в эструсе (n = 9); $К_М$ – контрольные интактные самки в метаэструсе (n = 9); $VS_Э$ – самки, пережившие ВС и находившиеся в эструсе на 9-й день после ВС (n = 7); $VS_М$ – самки, пережившие ВС и находившиеся в метаэструсе на 9-й день после ВС (n = 10). ВС моделировали обстоятельствами переживания ситуации гибели сородича от действий тигрового питона в течение 40 минут. На 9-й день после моделирования ВС всех животных декапитировали (во второй половине дня) и собирали плазму крови для оценки уровней ФСГ и Е2 с помощью иммуноферментного анализа. Статистическую обработку проводили с помощью ANOVA с последующим применением post-hoc теста Тьюки (уровень значимости: $p < 0.05$).

Результаты. Как и ожидалось, у интактных самок уровни ФСГ в плазме крови, взятой в вечерние часы, в эструсе и метаэструсе значимо не отличались. В то же время, у стрессированных самок уровни ФСГ в эструсе были значительно выше, чем в метаэструсе и по сравнению с контролем. С другой стороны, уровни Е2 в эструсе и метаэструсе не отличались у стрессированных крыс по сравнению с контролем. При этом, несмотря на то, что значимых отличий между этими уровнями в эструсе и метаэструсе не наблюдалось, как у контрольных, так и у стрессированных самок сохранялась тенденция к росту уровней Е2 в метаэструсе в вечерние часы.

Заключение. У крыс, переживших острую психогенную травму, в вечерние часы фаз эструса и метаэструса уровни Е2 в плазме крови сохраняются на уровне контрольных значений, в то время как уровни ФСГ в плазме крови в фазе эструса повышены.

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Агапова Е.А., Куропатенко М.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Шабров А.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
sergeev.tv@iemspb.ru

С каждым ударом сердца система кровообращения пребывает в новом гемодинамическом стоянии. Это состояние на верхнем уровне обобщения характеризуется системными показателями сердечно-сосудистой системы (ССС): систолическим, диастолическим и пульсовым артериальным давлением (АД), ударным объёмом крови (УОК), общим (системным) сосудистым сопротивлением, частотой сердечных сокращений и внешней работой сердца. При этом с каждым новым ударом сердца значения перечисленных показателей меняются, характеризуя новое гемодинамическое состояние. Эти изменения отвечают свойствам регуляторных механизмов ССС и условиям её функционирования, имея сложную взаимозависимость.

Для изучения взаимозависимости системных показателей ССС используют различные подходы, одним из которых является анализ функциональной зависимости в двумерных пространствах различных сочетаний указанных признаков. Двумерное пространство признаков АД – УОК является одним из наиболее понятных с точки зрения возможностей физиологической интерпретации отображаемых на нём распределений значений признаков.

Целью работы являлось формализовать значимые параметры в пространстве признаков АД – УОК и дать их физиологическую интерпретацию для использования в системах автоматизированного анализа гемодинамических состояний человека при оценке возможных границ вазоконстрикторных и вазодилятаторных реакций, а также границ инотропного эффекта.

Исследование проводилось с участием молодых здоровых испытуемых. Производными рассматриваемых признаков, ограничивающими распределение АД – УОК, стали максимальные и минимальные значения общего сосудистого сопротивления и внешней работы сердца, рассчитываемые по известным формулам. По полученным значениям можно определить четыре функции, ограничивающие индивидуальную область допустимых значений АД и УОК для установившегося состояния сердечно-сосудистой системы конкретного испытуемого.

Показано, что разработанный подход позволяет определять границы общего системного сосудистого сопротивления и, соответственно, вазоконстрикторных и вазодилятационных реакций, а также границы значений совершаемой внешней работы сердца и инотропного эффекта. Это, в свою очередь, позволит получить данные о функциональных резервах организма. Формализация значимых параметров в пространстве признаков АД – УОК с их физиологической интерпретацией позволяет использовать их в системах автоматизированного анализа гемодинамических состояний человека.

ПОТЕНЦИАЛЬНО ИКТАЛЬНЫЕ ПАТТЕРНЫ РЕАКЦИИ УСВОЕНИЯ РИТМИЧЕСКОЙ ФОТОСТИМУЛЯЦИИ

Александров А.М.[1], Ховпачев А.А.[2], Минасян С.М.[1], Топоркова О.А.[1], Александров М.В.[1], Галагудза М.М.[1]

1 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

antony2407@yandex.ru

Проблема разработки трансляционных нейрофизиологических биомаркеров для оценки тяжести церебральной дисфункции в исходе тяжелых повреждений остается нерешенной. Одной из основных причин является доминирование подхода, направленного исключительно на выявление эпилептиформных стигматов в фоновой биоэлектрической активности головного мозга без анализа реакций на функциональные нагрузки. Целью исследования было определение связи между вариантами реакций усвоения ритма, регистрируемых на электрокортикограмме (ЭКоГ), и тяжестью церебральной дисфункции в исходе глобальной ишемии мозга (ГИМ).

Целью исследования было определение связи между вариантами реакций усвоения ритма, регистрируемых на электрокортикограмме (ЭКоГ), и тяжестью церебральной дисфункции в исходе глобальной ишемии мозга (ГИМ).

Методы. Работа выполнена на 38 крысах-альбиносах линии Спрег-Доули массой 325 - 375 г, которые были разделены на опытную (n = 32) и контрольную (n = 6) группы. В опытной группе оценивались параметры ЭКоГ и порог судорожной готовности через 35 сут после ГИМ. Для регистрации ЭКоГ устанавливались субдуральные электроды в лобные, центральные, затылочные отделы коры обоих полушарий. Моделирование ГИМ выполнялось путем эксфузии циркулирующей крови из общей сонной артерии, дополненной клипированием контрлатеральной артерии, под общей анестезией тилетамином и золазепамом (Золетил, Valdepharm) в дозе 60 мг/кг. Эксфузия проводилась в объеме 7.5 - 8.5 мл (2.2 - 2.5% от массы тела), экспозиция ГИМ составляла 600 с. На ЭКоГ анализировалась спонтанная активность и реактивные изменения при ритмической фотостимуляции (РФС) на индивидуальной частоте поискового ритма (6 - 8Гц). Для количественной оценки ПСГ крысам обеих групп внутривенно вводился коразол в минимальной дозе, вызывавшей клинико-электрографический паттерн судорожного приступа.

Результаты. В исходе ГИМ ни в одном наблюдении на ЭКоГ не была зарегистрирована эпилептиформная активность. Были выделены следующие варианты реакции на РФС: 1) усвоение без увеличения амплитуды (n = 18), 2) усвоение с гиперсинхронизацией активности (n = 6), 3) генерация гармоник (n = 8). В подгруппе крыс с первым вариантом реакции ПСГ составил 24.7 (22.3; 27.1) мг/кг. В подгруппах крыс со вторым и третьим вариантами ПСГ был минимален: 15.6 (12.1; 18.2) мг/кг. В контрольной группе ПСГ составил 27.3 (26.2; 29.3) мг/кг, что было достоверно выше ($p < 0.05$), чем у животных, перенесших ГИМ.

Заключение. Реакция усвоения РФС является более чувствительным маркером церебральной дисфункции в исходе ГИМ, чем регистрация эпилептиформных стигматов на фоновой ЭКоГ. Варианты реакции усвоения, отражающие экзальтацию коры, ассоциированы со снижением ПСГ, что позволяет считать такие паттерны потенциально иктальными.

ВЛИЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ, СВЯЗАННОЙ С УГРОЗОЙ ЖИЗНИ НА ЭПИГЕНОМ МАТЕРИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОТОМСТВА

Апраксина Н.К., Абсалямова М.Т., Матвеевская П.А., Сучкова И.О., Дергачёва Н.И., Паткин Е.Л., Цикунов С.Г.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

natalapraksina@mail.ru

Психическая травма, связанная с угрозой жизни (витальный стресс, ВС), вызывает длительные психоэмоциональные нарушения у особей, а психическое состояние матери влияет на формирование нервной системы и стресс-реактивность потомства. Различные отклонения в эпигеноме матери, вызванные ВС, в частности изменения уровня метилирования ДНК, могут лежать в основе продолжительного течения психоэмоциональных расстройств, как у матерей, так и у их потомства.

Цель исследования заключалась в оценке влияния ВС на эпигеномные изменения беременных самок крыс, а также на психоневрологический статус и стресс-реактивность их потомства.

Методы. Эксперименты проводили на половозрелых самках крыс породы Wistar (7 мес), а также их потомстве (1 мес). Группы матерей: К – контроль и ВС (n = 30). Группы крысят: С – потомство интактных самок (n = 30; ♂/♀); VS – потомство самок, переживших ВС (n = 30; ♂). Психическую травму моделировали обстоятельствами переживания ситуации гибели сородича от действий хищника и угрозой собственной жизни. Оценивали уровень полногеномного метилирования ДНК, степень компактизации хроматина в клетках костного мозга и лейкоцитах крови самок на разных сроках беременности. У потомства крыс проводили оценку формирования сенсорно-двигательных рефлексов до 25 суток постнатального развития, показателей поведения в тесте "Открытое поле" и уровня кортикостерона в плазме крови методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку проводили с помощью ANOVA с последующим применением post-hoc теста Тьюки (уровень значимости: $p < 0.05$), а также критериями Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным сравнением критерием Данна (уровень значимости: $p < 0.05$).

Выявлен нелинейный характер динамики эпигеномных изменений, как в контроле, так и у самок после психогенной травмы в зависимости от срока беременности. Психоэмоциональный статус травмированных крысят характеризовался угнетением в двигательной сфере, а также снижением исследовательской активности и эмоциональной напряженностью в сравнении с контрольной группой. У потомства группы VS на фоне измененной стресс-реактивности, оцененной по уровню кортикостерона в плазме крови наблюдается нарушение формирования сенсорно-двигательных рефлексов.

Заключение. Эпигенетические изменения, выявленные во время беременности у самок крыс с психогенной травмой, могут обуславливать возникновение психоневрологических расстройств и изменение стресс-реактивности у их потомства.

НЕКОТОРЫЕ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС

Баранова К.А., Осипова М.В.
ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
ksentippa@mail.ru

Внедрение гипоксического нормобарического кондиционирования как метода коррекции различных патологий требует изучения его влияния на физиологические процессы в норме. В данной работе оценивали эффекты на поведенческие, неврологические, биохимические и гормональные показатели крыс 4-х режимов вдыхания гипоксических смесей: три 5-минутных эпизода гипоксии с 9% кислорода, чередующихся с 15-минутными интервалами 21% O_2 нормоксии в день в течение 3 дней; 3 или 5 эпизодов в день по 5 мин 9% гипоксии, чередующихся с 3-минутными интервалами гипероксии с содержанием в смеси 30% кислорода, в течение 3 дней; пять 5-минутных эпизодов 12% гипоксии и 3-минутной 30% O_2 гипероксии в день в течение 10 дней (тренировочный режим). Показано отсутствие заметного влияния на локомоторно-исследовательское поведение, физическую выносливость или болевую чувствительность, однако, выявлено снижение амплитуды реакции страха, удлинение времени наступления «поведения отчаяния» и прокогнитивный эффект, максимально выраженные для краткого интенсивного режима гипо/гипероксии. Краткие кондиционирующие режимы также более выражено стимулировали стрессорную и базальную активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, снижали антиоксидатную активности в первые сутки после последнего сеанса гипоксии, а также вызывали сдвиг лейкоцитарной формулы и биохимических показателей крови в течение 1 и даже 2 недель по сравнению с удлиненным тренировочным режимом. Наряду с этим установлено, что 10-дневные гипоксические тренировки угнетали функцию щитовидной железы, тогда как для кондиционирующих режимов данный эффект был выражен в меньшей степени, а на уровень половых гормонов эффект интенсивного кондиционирующего режима был, напротив, стимулирующим. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипоксическое кондиционирование, особенно в интенсивном режиме, является более эффективным методом и оказывает наиболее благоприятный эффект на нервную и гуморальные системы, чем длительные гипоксические тренировки.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-15-00381.

БАЛАНС ЦЕНТРАЛЬНОГО И АВТОНОМНОГО КОНТУРОВ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В НАЧАЛЬНЫХ КЛАССАХ РАЗНЫХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Батенкова И.В.[1], Горбунова В.В.[1], Кучина О.А.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет", Пермь, Россия

2 - МАОУ Адаптивная школа-интернат "Территория возможностей", Пермь, Россия

bativ@yandex.ru

Метод регистрации и анализа вариабельности сердечного ритма (ВРС) хорошо зарекомендовал себя, как прогностический при инфаркте миокарда и предынфарктном состоянии, в контроле за состоянием спортсменов, космонавтов, используется при отборе на работу, например, диспетчеров на атомных станциях, в авиации и др.

Вопрос о целесообразности использования этого метода в массовых обследованиях, например, для выявления ведущего типа регуляции работы организма, до сих пор дискутируется. Определяя тип регуляции сердечного ритма, можно судить об адаптивных возможностях детей начальной школы. В предлагаемой работе приведены данные, позволяющие по показателям, полученным на основе регистрации ВСР, разделить школьников младших классов, обучающихся в разных условиях – школы-интерната для детей со специальными нуждами и общеобразовательной городской школы, на группы по типу регуляции.

Методы. Разделение производилось в соответствии с предложенным Н. И. Шлык (2009) выделением 4-х групп: 2-х с выраженным преобладанием, либо центрального контура регуляции (2-я группа), либо автономного (4-я группа); 2-х – с умеренной их выраженностью (1-я и 3-я группы, соответственно). В качестве маркеров для выделения групп служили вариационный размах ряда кардиоинтервалов (MxDMn), индекс напряжения или стресс-индекс (SI), показатели волновой структуры спектра (HF, LF, VLF).

Результаты. После выделения в каждом классе 4-х групп и сравнения доли детей, относящихся к разным группам, было показано, что у детей из интерната по сравнению с детьми из обычной средней школы, в деятельности организма более сбалансированы активность центрального и автономного контуров регуляции; при этом уровень напряжения регуляции у них ниже, что обеспечивает относительно низкие энерготраты, по крайней мере, в состоянии относительного физиологического покоя. В то же время и чрезмерного "перевеса" автономного контура не наблюдается.

Заключение. Результат такого анализа позволяет, во-первых, оценивать функциональное состояние организма и, следовательно, осуществлять более индивидуализированный подход к обучению и режиму дня детей; во-вторых, соотнести те или иные условия обучения и воспитания с напряжением процессов регуляции.

ВЛИЯНИЕ 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В НОРМЕ И В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА

Безнин Г.В., Агафонова Д.С., Деркаева А.А., Сизов В.В., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
beznin.gv@iemspb.ru

Актуальность настоящего исследования обусловлена высокой значимостью проблем изучения расстройств, вызываемых у человека экстремальным психоэмоциональным стрессом, и поиска механизмов, воздействие на которые может оказывать терапевтический эффект при таких расстройствах. Цель: оценка влияния 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) на поведение крыс в норме и в раннем периоде после воздействия витального стресса (ВС).

Объект: самцы крыс "Вистар". Материалы (препараты): раствор ДДАВП (50 мкг/мл), физиологический раствор (ФР). Часть крыс однократно подвергали острому ВС, вызванному переживанием обстоятельств гибели сородича и угрозы собственной жизни от действий питона. Часть крыс подвергали курсовому интраназальному введению того или иного препарата (ежедневно в объёме 40 мкл на животное; с 3-х по 12-е сутки после моделирования ВС). Оценивали двигательное, эмоциональное и исследовательское поведение крыс в тестах "Открытое поле" и "Приподнятый крестообразный лабиринт" (с 15-х по 20-е сутки после моделирования ВС).

Крысы, 1) подвергнутые ВС и не получавшие препаратов, демонстрировали меньшую двигательную активность, чем интактные; 2) подвергнутые ВС и получавшие ФР или раствор ДДАВП, демонстрировали бóльшую двигательную активность и меньшую тревожность (по одним данным), чем подвергнутые ВС и не получавшие препаратов; 3) подвергнутые ВС и получавшие раствор ДДАВП, демонстрировали меньшую тревожность (по другим данным) и бóльшую исследовательскую деятельность, чем подвергнутые ВС и не получавшие препаратов или получавшие ФР; 4) не подвергавшиеся ВС, но получавшие раствор ДДАВП, не демонстрировали отличий в поведении от интактных.

ВС оказал негативное влияние на поведение крыс, что укладывается в рамки концепций о повреждающем действии стресса. Крысы, получавшие препараты после ВС, демонстрировали в разной степени нормализованное поведение, что объясняется либо предотвращением развития нарушений, вызываемых ВС, либо восстановлением функций после того, как они успели нарушиться. В качестве механизмов действия введения препаратов на состояние крыс усматриваются как адаптивный эффект хендлинга, так и корригирующий эффект ДДАВП. Отсутствие отличий в поведении крыс, получавших раствор ДДАВП и не подвергавшихся ВС, от интактных соответствует представлениям о ДДАВП как о веществе, модулирующем нарушенные функции головного мозга и не оказывающем влияния на неповреждённый стрессом организм.

Финансирование: Тема FGWG-2025-0019.

ОЦЕНКА ВКЛАДА СИМПАТИЧЕСКОГО И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛОВ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОРЕАКТИВНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ

Берлов Д.Н.[1], Баранова Т.И.[2], Свечникова П.Г.[1]

1 - ФГБОУ ВО "Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

dberlov@yandex.ru

Особенностью кардиореактивности, как специфического типа реактивности, является взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС), обладающих относительной независимостью. В настоящем исследовании были использованы две функциональные пробы, дифференцированно влияющие на отделы АНС: проба с имитацией ныряния, для которой характерен комплексный вегетативный ответ с выраженным парасимпатическим эффектом на сердце в виде рефлекторной брадикардии, и модифицированный тест Струпа**,** выступающий в качестве стрессора, активирующего преимущественно симпатический отдел АНС.

Методы. В исследовании приняли участие 20 условно здоровых испытуемых-добровольцев, средний возраст 22.3 ± 3.2 года. Во время пробы с имитацией ныряния испытуемые в положении сидя погружали лицо в воду температурой 15.2 ± 3.0 °C, на нефорсированном выдохе, поддерживая максимально длительную задержку дыхания, проводили 3 последовательных погружения с интервалом между ними 2 минуты. Модифицированный тест Струпа состоял из 8 чередующихся конгруэнтных и неконгруэнтных блоков длительностью 52 секунды каждый, разделенных паузами. В неконгруэнтных условиях (основной стресс-фактор) цвет предъявляемого слова не совпадал с его значением (например, слово "красный" напечатано синим цветом). Уровень сложности адаптировался индивидуально за счет изменения межстимульного интервала для поддержания уровня успешности на уровне ~60% в неконгруэнтных блоках. Регистрировали артериальное давление и электрокардиограмму, включая последующий анализ вариабельности сердечного ритма и спектра.

Результаты. Во время пробы с имитацией ныряния наблюдалось достоверное увеличение систолического и диастолического давления, замедление частоты пульса, во время выполнения модифицированного теста Струпа – увеличение частоты пульса и систолического давления, более выраженные для неконгруэнтных блоков.

Испытуемые с высокореактивным типом нырятельной реакции продемонстрировали больший процент правильных ответов в неконгруэнтных блоках теста Струпа в первой половине пробы, и меньший – во второй половине по сравнению с представителями реактивного типа (64.8% и 49.0% для блока 1; 69.1% и 75.3% для блока 5), что, вероятно, отражает различную динамику тренировки и утомления у лиц с разным уровнем реактивности. Это сочеталось с различиями в характере сердечной деятельности у представителей двух групп во время выполнения теста Струпа: показатели *HF* и *RMSSD* были достоверно выше у представителей высокореактивного типа нырятельной реакции.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тип нырятельной реакции может выступать в качестве маркера индивидуальных особенностей вегетативной регуляции, предсказывающего характер адаптационного ответа на различные виды стрессоров.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ ЛЕТНОГО ТРУДА

Благинин А.А.[1,2]
1 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
blaginin60@rambler.ru

Физиология летного труда (ФЛТ) является областью авиационной медицины, изучающей особенности жизнедеятельности человека при действии факторов авиационного полета с целью разработки средств и методов сохранения профессионального здоровья, летного долголетия, качества жизни и безопасности профессиональной деятельности.

Основные задачи ФЛТ по изучению факторов полета, исследованию психофизиологических особенностей деятельности летчиков, нормированию летной нагрузки, физиологическому обоснованию использования средств жизнедеятельности и аварийного спасения летного состава, медицинскому обеспечению полетов успешно решены.

Вместе с тем, анализ существующей системы медицинского обеспечения полетов, авиационной аварийности, профессиональной дисквалификации авиационного персонала позволил выделить современные проблемы ФЛТ.

1. Медицинское обеспечение полетов современной и перспективной авиационной техники.
2. Разработка средств и методов профилактики пространственной дезориентации летчика.
3. Совершенствование профессионального отбора летчиков с учетом генетических особенностей, индивидуальных эмоциональных и волевых характеристик, гипоксической и стресс-устойчивости.
4. Внедрение технологий виртуальной реальности в процесс обучения летчиков.
5. Своевременное выявление и коррекция пограничных функциональных состояний летчика, характеризующихся снижением надежности деятельности или неадекватностью ее цены параметрам гомеостаза.
6. Создание центров психофизиологической подготовки летчиков.
7. Оценка переносимости полетов летчиками женского пола в зависимости от особенностей протекания овариально-менструального цикла.
8. Проведение комплексных исследований в целях сохранения профессионального здоровья летчиков Юго-Восточной Азии, эксплуатирующих самолеты российского производства.
9. Совершенствование системы подготовки специалистов по авиационной и космической медицине, включающей все доступные уровни образования.
10. Бережное и объективное изучение исторического наследия.

КОГНИТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧРЕЗМЕРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ: АНАЛИЗ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА И СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Бокова Е.М.
ФГБОУ ВО "Ингушский государственный университет", Магас, Россия
eliz.bq1@gmail.com

Стремительное распространение социальных сетей и их активное внедрение в повседневную жизнь вызывают растущий интерес к их влиянию на когнитивные функции человека. Основной **целью данного исследования** является выявление ключевых аспектов негативного влияния соцсетей на когнитивные функции организма человека. Методологической основой исследования послужил анализ научных публикаций, а также результаты проведенного социологического опроса студентов медицинского института ИнгГУ.

Было выявлено, что чрезмерное использование соцсетей может приводить к таким негативным когнитивным последствиям, как:

1. ухудшение познавательных навыков;
2. снижение объема внимания;
3. затруднение воспроизведения осознанной информации;
4. снижение качества аналитико-синтетической и прогностической деятельности.

Перечисленные явления являются последствиями адаптации организма человека к условиям окружающей среды, обеспечиваемой нейропластичностью мозга и характерны, прежде всего, для детей, подростков и людей юношеского возраста.

Большое значение имеет опасность развития зависимости от соцсетей. Мы предполагаем, что развитие зависимости связано с форматом видеороликов, представленных в таких соцсетях, как Instagram, TikTok и др., для которых характерны ёмкость и небольшая продолжительность, а также музыкальное сопровождение. Просмотр данных роликов в форме скроллинга бесконечной ленты подкрепляется активацией дофаминергической системы с последующим субъективным ощущением удовольствия.

В нашем социологическом опросе приняли участие студенты в возрасте от 15 до 28 лет. В результате было подтверждено, что использование соцсетей оказывает влияние на когнитивные функции: у 77% опрошенных были выявлены признаки Клипового мышления. Также, более 40% испытывают трудности с вниманием. Однако, по имеющимся данным, нельзя сделать четких выводов о развитии зависимости от соцсетей среди опрошенных.

Подводя итоги, можно сказать, что чрезмерное использование соцсетей несет негативный характер для высших психических функций человека. Для решения данной проблемы, необходимо формирование культуры осознанного подхода к использованию соцсетей, а также повышение уровня критико-аналитического мышления у молодежи.

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОНАЛЬНЫХ И ГЛИАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ МОЗЖЕЧКА МОЛОДИ КЕТЫ (ONCORHYNCHUS KETA) В УСЛОВИЯХ КОНСТИТУТИВНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА

Быкова М.Е., Пущина Е.В., Пименова Е.Е., Вехова Е.Е.
ФГБУН "Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского" ДВО РАН, Владивосток, Россия
stykanyova@mail.ru

У позвоночных нейрогенез связан с регенерацией и когнитивными функциями, но обычно ограничен передними отделами мозга. Рыбы обладают высокой способностью к регенерации и росту мозга, что делает их перспективной моделью. У костистых рыб, включая лососевых, мозжечок – ключевой нейрогенный центр. У молоди кеты ранее описаны нейроэпителиальные и нейральные стволовые/прогениторные клетки (вНСКП), но их свойства изучены недостаточно. **Цель** – охарактеризовать глиальные и неглиальные вНСКП в мозжечке молоди кеты.

Методы: трансмиссионная и сканирующая микроскопия (глутаральдегид, OsO_4, LR-White, критическая сушка, хромирование), иммуногистохимия (PCNA, GFAP, виментин, нестин, HuCD), ABC-визуализация, цифровая морфометрия, статистика (ANOVA, Бонферрони, $p \leq 0.01$). **Результаты**. Обнаружены астроциты, олигодендроциты, звёздчатые нейроны, эвридендроидные клетки (ЭДК), глиальные и неглиальные вНСКП, "тёмные клетки". Впервые описаны дендритные букеты клеток Пуркинье, моховидные и лазающие волокна. тPCNA выявил пять типов пролиферирующих клеток, преимущественно в гранулярном слое и дорсальной матричной зоне (ДМЗ). В ДМЗ обнаружены GFAP+ радиальные волокна, зрелые афференты и вНСКП, GFAP+ клетки размером 4 - 6 мкм. Экспрессия нестина и виментина указывает на наличие неглиальных предшественников; HuCD маркирует клетки раннего нейрогенеза. В молекулярном слое выявлены миелинизированные волокна, ЭДК и дендриты Пуркинье. ЭДК взаимодействуют с астроцитами и участвуют в нейрогенезе. В ДМЗ различаются два морфотипа вНСКП: округлые (неглиальные) и с неровным ядром (глиальные). Сканирующая микроскопия выявила скопления сферических вНСКП с перисоматическими утолщениями. Нестин+ клетки (до 6.8 мкм) в ДМЗ и гранулярных эминенциях подтверждают неглиальную природу части вНСКП. Их распределение различается между медиальными и латеральными зонами ($p \leq 0.05$). В ДМЗ также найдены нейроэпителиальные клетки с десмосомоподобными контактами. Нестин+ клетки частично совпадают по параметрам с PCNA+ клетками и дифференцируются в HuCD+ нейробласты. Их контакт с GFAP+ волокнами отражает глио-нейрональные взаимодействия. HuCD+ клетки включают зрелые и незрелые нейроны, а также ЭДК с развитым аксональным ветвлением, возможно участвующие в кальциевой сигнализации.

Заключение. Мозжечок молоди кеты содержит активные нейрогенные ниши с глиальными (GFAP+, виментин+) и нейрональными (нестин+, HuCD+) предшественниками. Эти данные подтверждают наличие гомеостатического нейрогенеза и его эволюционную сохранность у костистых рыб.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ С УРОВНЕМ ЗРЕЛОСТИ У ПОДРОСТКОВ-ФУТБОЛИСТОВ

Веденеева П.А., Еркудов В.О., Лытаев С.А.
ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
bd.polina99@yandex.ru

В процессе роста и развития происходит изменение метаболического статуса у детей и подростков. Регулярные физические нагрузки в этот период могут вызывать дополнительные изменения в метаболизме, его регуляции и функциональном состоянии организма. Систематический мониторинг биохимических показателей крови важен для оценки состояния здоровья и адаптации молодых спортсменов к тренировочным нагрузкам.

Целью исследования является изучение взаимосвязи биохимических маркеров крови с уровнем биологической зрелости у юных футболистов различных возрастных групп.

Методы. Исследование проводилось на базе СПбГБУЗ "Городская поликлиника № 22" Колпинского района г. Санкт-Петербурга. В исследовании приняли участие футболисты в возрасте от 8 до 17 лет (n = 404). Спортсмены были разделены на 3 возрастные группы: младший школьный возраст (n = 122 от 8 до 10 лет), старший школьный возраст (n = 154 от 11 до 13 лет) и подростковый возраст (n = 128 от 14 до 17 лет). Изучались следующие биохимические маркеры: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), амилаза, креатинфосфокиназа (КФК), холестерин, креатинин, глюкоза, общий белок, общий билирубин, мочевина, железо, лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Для оценки биологической зрелости спортсменов использовался показатель смещения зрелости, рассчитанный с помощью уравнения Мирвальда. Коэффициент корреляции Спирмена применялся для исследования корреляционной взаимосвязи между показателем смещения зрелости и биохимическими показателями. Все значения P в исследовании ниже 0.05, что подтверждает высокую статистическую значимость результатов.

Результаты. В младшей возрастной группе выявлена положительная корреляция уровня зрелости с креатинином и КФК, и отрицательные корреляции с мочевиной, амилазой и ЛДГ.

У детей средней возрастной группы отмечена прямая корреляция между уровнем зрелости, концентрацией общего билирубина, креатинина, КФК и АСТ, а также обратная корреляция с холестерином, амилазой, ЛДГ и мочевиной.

В старшей возрастной группе обнаружена слабая положительная корреляция уровня зрелости с креатинином.

Заключение. В результате исследования выявлена связь между биологической зрелостью и метаболическим статусом организма юных футболистов, что является важным при мониторинге состояния здоровья и функционального потенциала детей и подростков. Кроме того, это может способствовать разработке индивидуализированных программ физической подготовки и тренировок и снижению риска травматизма юных спортсменов.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СТРЕССА КРЫС-ОТЦОВ НА ПОВЕДЕНИЕ И ГОНАДОСОМАТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ПОТОМКОВ-САМЦОВ

Вьюшина А.В., Притворова А.В., Акулова В.К.
ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
vyushinaav@infran.ru

Проведённые исследования демонстрируют, что пренатальный стресс (ПС), вызывающий эпигенетические изменения, становится одним из наиболее мощных факторов, влияющих на психическое здоровье потомков. В то же время эпидемиологические исследования родителей, страдавших посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), продемонстрировали усиление ПТСР-подобных симптомов у их потомков. В опубликованных ранее работах (Вьюшина и соавт., 2011; Семенова и соавт., 2021) нами было выявлено разнонаправленное влияние ПТСР-подобного состояния на результаты поведенческих тестов у животных с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения. В данной работе нами было **исследовано** влияние различных видов стресса отца на поведение и гонадосоматический индекс у потомков мужского пола, разделенных на группы с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения

Методы. В исследовании были использованы 4 группы – интактная, группа с ПС отца, с ПТСР отца и с комбинированным стрессом ПС + ПТСР отца. Для получения ПС потомства F1 беременных самок F0 подвергали одночасовому иммобилизационному стрессу с 15-го по 19-й день гестации. Родившихся самцов ПС F1 использовали для получения потомства F2. Для получения потомства от самцов с ПТСР в качестве модели ПТСР использовали парадигму "стресс–рестресс". Через 38 - 40 сут после рестресса самцов поодиночке подсаживали к двум регулярно циклирующим самкам. Потомков контрольных и стрессированных отцов разделяли на активных и пассивных животных с использованием теста Т-лабиринт и изучали ориентировочно-исследовательскую активность (тест открытое поле). После декапитации измеряли гонадосоматичнский индекс.

Результаты. У активных животных число пересеченных квадратов и стоек в группе с ПС отцом снижено на 20% относительно показаний интактной группы, тогда как в группе ПС + ПТСР количество стоек увеличено на 40%. Показатель фризинга снижен в группе ПС + ПТСР на 50%. Гонадосоматический индекс снижен на 20% в группах с фактором ПТСР отца.

У пассивных животных число пересеченных квадратов увеличено на 40% во всех экспериментальных группах, тогда как стоек – только в группах ПС отца и ПТСР отца. Показатель фризинга снижен во всех экспериментальных группах в 2 раза. Гонадосоматический индекс снижен во всех экспериментальных группах на 20%.

Заключение. Последствия стресса отца наиболее выражены у животных с пассивным типом поведенческой активности. У животных с активным типом поведенческой активности наиболее выражены последствия в экспериментальных группах с фактором ПТСР отца.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ

Глебская С.А., Грибиниченко Т.Н., Рубальская К.С., Олексенко В.Р.
ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский университет ИТМО", Санкт-Петербург, Россия
snezhanaglebskaia@niuitmo.ru

Перфорация барабанной перепонки представляет серьезную клиническую проблему, приводящую к стойкому нарушению слуха и воспалительным осложнениям. Современная регенеративная медицина ориентирована на разработку биосовместимых материалов, способных не только перекрывать перфорацию, но и восстанавливать сложную структуру барабанной перепонки, что позволяет сохранять слух.

Цель данного обзора – систематизация данных о применении современных аллогенных трансплантатов, а также натуральных и синтетических полимеров в тимпанопластике.

Проведен системный анализ данных актуальной научной литературы, посвященной изучению свойств графтов, механизмов их биодеградации, биохимического взаимодействия с тканями среднего уха и клинической эффективности различных материалов. Основное внимание уделено сравнительной оценке аллотрансплантатов, биополимеров (гиалуроновая кислота, хитозан, коллаген, фиброин шелка) и синтетических полимеров (поликапролактон, полилактид, поливиниловый спирт).

Установлено, что ключевым преимуществом аллогенных материалов, в частности децеллюляризованных внеклеточных матриксов, является минимальная инвазивность процесса, так как отсутствует необходимость взятия тканей у пациента, и сохранение естественной архитектуры коллагенового каркаса, что минимизирует иммунный ответ. Натуральные биополимеры демонстрируют исключительную биосовместимость и способность стимулировать регенеративные процессы. Гиалуроновая кислота обеспечивает клеточную миграцию и ангиогенез, а хитозан проявляет выраженные антибактериальные и противовоспалительные свойства. Синтетические полимеры обладают контролируемыми механическими характеристиками и управляемой кинетикой деградации. Наиболее эффективными представляются комбинированные материалы, например сочетания гиалуроновой кислоты с хитозаном или коллагеном, которые улучшают механические свойства имплантата и регулируют скорость его биодеградации, или системы, сочетающие натуральные и синтетические компоненты.

Согласно проведенному анализу, дальнейшие направления регенеративной тимпанопластики связаны с разработкой комплексных материалов на основе модифицированных аллогенных тканей и биополимерных композитов, так как такие материалы позволяют имитировать первоначальную структуру барабанной перепонки и обеспечивать возможность контроля регенерации. Перспективными направлениями являются разработка материалов с заданными физико-механическими свойствами и проведение исследований *in vivo*.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК НА ПОРОГЕ ШЕСТОГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО УКЛАДА: СМЕНА ПАРАДИГМЫ

Глушаков Р.И.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
glushakoffruslan@yandex.ru

Прогнозируемый шестой технологический уклад (ТУ), как и ожидаемая смена циклов Кондратьева, свидетельствует о неминуемых предпосылках, которые способны изменить мировоззренческую картину мира. Ожидаемый очередной виток развития социума связан с научно-технологической революцией, которая, как прогнозируют, будет основана на цифровых реалиях. Базисными направлениями шестого ТУ будут являться биотехнологии, включающие достижения молекулярной биологии и генной инженерии, которые изменят традиционный сектор народного хозяйства, станут основой развития биоинформатики, высокотехнологичных методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний; нанотехнологии, системы искусственного интеллекта. В научной сфере предполагается, что движущими силам данного ТУ будут NBIC-конвергенция макротехнологий (N – нанотехнологии, B – биотехнологии, I – информационные технологии, C – когнитивные технологии) как процесс сближения и диффузии различных технологий, когда границы между отдельными технологиями стираются, а новые результаты возникают на пересечении областей. Считается, что развитие когнитивных технологий будет основано на изучении функций мозга, механизмов сознания и поведения живых существ и человека, как с нейрофизиологической и молекулярно-биологической точек зрения, так и с помощью гуманитарных методов и подходов. Данные перспективы открывают одно из приоритетных направлений в физиологических науках: изучение молекулярно-генетических и биохимических паттернов высшей нервной деятельности. Также предполагается междисциплинарная интеграция нейрофизиологии с когнитивной психологией, когнитивной лингвистикой и теорией искусственного интеллекта.

В настоящее время определены векторы развития остальных макротехнологий. Биотехнология, прежде всего, за счет генной инженерии также дает инструментарий и теоретическую основу для нанотехнологий и когнитивной науки. Технологическая конвергенция все больше распространяется на растущую взаимозависимость между биологической и микроэлектронной революциями, как материально, так и методологически. В отдаленной перспективе предполагается создание наноструктурированных биоматериалов, биомолекулярных двигателей, самогенерирующихся искусственных систем и других нанобиоструктур, встроенных в организм человека для улучшения его функциональности, расширения как телесных, так и интеллектуальных возможностей. Информационные технологии уже сейчас активно внедряются в нашу жизнь, трансформируя философское определение объектности. Оперативная работа с колоссальными массивами данных, инструменты реалистичного компьютерного моделирования, прогнозирования и проектирования сверхсложных систем, а также создание цифровых двойников с коррекцией данных в режиме реального времени с существующим биологическим объектом увеличивает объем информационной составляющей и делает "bigdata" не просто большими данными, а инструментом познания реальности, которое обеспечивает смену парадигмы научного познания. Если ранее гипотеза подтверждалась или опровергалась в экспериментальных или клинических наблюдениях, уже в настоящее время "bigdata" способны выдавать неложные корреляции между объектами и/или явлениями, под которые можно построить теорию. Омиксные технологии являются биологическим сегментом "bigdata", изучающим целостное состояние биологической системы на разных уровнях организации. Интеграция мультиомиксных данных в "интеграномику" и создание молекулярных двойников биологического объекта может быть перспективным направлением физиологии будущего. Таким образом, в шестом технологическом укладе прогнозируется интеграция нейрофизиологии сначала в мультидисциплинарный сегмент с другими научными сферами с последующим расширением до когнитивной макротехнологии, а также оперирование мультиомиксными данными, интерпретация которых позволит в новом аспекте взглянуть на причинно-следственные связи между процессами жизнедеятельности в онтогенезе макроорганизма.

КИССПЕПТИН 10 РЕГУЛИРУЕТ ГИПОТАЛОМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНУЮ СИСТЕМУ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ

Гольц В.А.[1,2], Лизунов А.В.[1,2], Лебедев А.А.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

valera190995@mail.ru

Введение. Эмоциональный стресс нарушает не только психическое, но и репродуктивное здоровье, провоцирует гормональные сбои, которые трудно поддаются коррекции. Кисспептин – нейропептид, регулирующий репродуктивную систему через влияние на гипоталамо-гипофизарные механизмы.

В данной работе исследовано влияние кисспептина-10 на активность кисспептино-гонадолиберинoвой системы у самцов крыс (*Rattus norvegicus*) при моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

Материалы и методы. В работе были использованы 42 самца крыс популяции Wistar в репродуктивном возрасте (90 - 100 дней), с массой 220 - 230 г., полученных из питомника исследовательских животных "Рапполово" (Ленинградская область). В каждой клетке содержалось по 6 самцов. Животные содержались в соответствии с международными рекомендациями по содержанию лабораторных животных. Животные были разделены на 7 групп. Первая группа представляла собой интактный контроль. Вторая группа включала самцов, подвергшихся рестрикционному стрессу без введения препарата. Третья группа состояла из самцов, получавших препарат интраназально, а четвертая группа — из самцов, получавших препарат внутрибрюшинно. Аналогичное разделение было проведено и для самцов, подвергшихся витальному стрессу. Оценку уровня кисспептина проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты: Измерение концентрации кисспептина в плазме крови показало статистически значимое ее повышение в группах с введением препарата по сравнению с контрольными группами, как при рестрикционном, так и при витальном стрессе. При рестрикционном стрессе и интраназальном введении препарата концентрация кисспептина в плазме крови увеличивалась в 2.6 раза ($p = 0.0020$) по сравнению с контролем, а при внутрибрюшинном введении – в 2.8 раза ($p = 0.0008$) по сравнению с контролем. При витальном стрессе и интраназальном введении концентрация кисспептина увеличивалась в 1.85 раза ($p = 0.0003$) по сравнению с контролем, а при внутрибрюшинном введении – в 2.24 раза ($p = 0.0003$) по сравнению с контролем.

Заключение. Результаты настоящего исследования подтверждают значительное влияние кисспептина-10 на нейроэндокринную регуляцию репродуктивной системы, его участие в патогенезе ПТСР и возможность коррекции данного состояния.

РЕАКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР ДЕРМЫ И ГИПОДЕРМИСА ПРИ ОДНОКРАТНОМ РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

Горбулич М.А., Гайдук В.А.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия
milenagor_vma@bk.ru

Изучению реакции кожи на радиационное воздействие посвящено много исследований, но лишь небольшое их число отведено проблеме гистогенеза и реактивности тканей кожи. Известно, что радиация воздействует на глубокие слои кожи, повреждая жировую и соединительную ткани, входящие в состав гиподермиса, что может привести к задержке репаративного гистогенеза и развитию фиброза. Уменьшение толщины гиподермиса с течением времени также влияет на свойства эластичности кожи.

Цель исследования охарактеризовать реактивные изменения тканей гиподермиса после воздействия в дозе 10 Грей в динамике.

Методы. Эксперимент проводили на половозрелых самцах мышей (n = 20). Животных экспериментальной группы (n = 15) однократно облучали с использованием передвижной рентгенотерапевтической установки. Материал (кусочки кожи спины) брали на 3-и, 7-е и 14-е сутки после облучения, фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном растворе формалина и обрабатывали по стандартной методике. Срезы толщиной 5 - 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионной программы ZEN 2.3 (Германия).

Результаты. На 3-и сутки после радиационного воздействия видимых изменений в строении сосудов и гемокапилляров микроциркуляторного русла в дерме и гиподермисе не выявлено. Гиподермис имеет хорошо выраженную границу с дермой и подкожными мышцами. Адипоциты не деформированы, имеют преимущественно округлую форму. В некоторых жировых клетках визуализируется гиперхромное палочковидное ядро, смещенное к цитолемме. Кровеносные сосуды имеют четкие профили, без светооптически видимых деструкций стенки. На 7-е сутки после радиационного воздействия в гиподермисе отмечен отёк соединительной ткани, лежащей в виде прослоек между жировыми дольками. Выявлено уменьшение количества адипоцитов и их размеров. Также наблюдается интенсивная инфильтрация гиподермиса гранулоцитами и лимфоцитами. В кровеносных сосудах дермы и гиподермиса диагностируются разрушение эндотелия, свидетельствующие о его гибели, а также участки отслоения эндотелиального и субэндотелиального слоев сосудистой стенки. На 14-е сутки после радиационного воздействия жировая ткань в составе гиподермиса практически отсутствует. Симпласты подкожной мышцы реактивно изменены. В них обнаруживается вакуолизация саркоплазмы, частичное разрушение миофибрилл, на что указывает светлая саркоплазма, местами утратившая оксифилию. Выявленные особенности реактивных изменений структур гиподермиса кожи в динамике от 3-х к 14-м суткам имеют морфофункциональную значимость. К 14-м суткам уменьшается плотность расположения микрососудов гиподермиса, что приводит к ишемии тканей и снижению скорости регенерации кожи.

Заключение. Реактивные изменения изученных тканевых структур дермы и гиподермиса после однократного высокодозного облучения носят преимущественно необратимый характер.

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТАУРИНА НА ГИППОКАМП КРЫС В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

Даниелян М.А., Азизян Н.Г., Мкртчян А.А., Небогова К.А., Погосян М.В., Карапетян К.В., Антонян И.В., Маркосян А.М., Саркисян Дж.С.
Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА, Ереван, Армения
margaritadanielyan76@gmail.com

При алкогольной интоксикации практически во всех системах и структурах головного мозга возникают функциональные и морфологические нарушения. Гиппокамп обладает избирательной чувствительностью к острой и хронической алкогольной интоксикации. Все больше внимания уделяется изучению влияния аминокислот на метаболические нарушения при алкоголизме. Злоупотребление алкоголем приводит к дефициту таурина в организме.

Цель исследования: изучить влияния таурина на морфофункциональное состояние нейронов гиппокампа крыс в динамике после интоксикации этанолом.

Методы. С целью изучения морфофункционального состояния нейронов гиппокампа был применён гистохимический метод выявления активности Ca^{2+}– зависимой кислой фосфатазы. Исследования проводили на половозрелых крысах Альбино, массой 200 - 250 г. Животные в качестве единственного источника жидкости получали 15% раствор этанола в разные сроки: ранний – 10 дней, средний – 1 месяц; хронический – 4 месяца). После интоксикации этанолом животных переводили на воду и делали каждодневные инъекции таурина в течение 7 дней (50 мг/кг, в/б).

Результаты. В ранние сроки интоксикации в гиппокампе выявляются набухшие гранулярные клетки зубчатой извилины, подвергнутые хроматолизу, отмечается снижение численной плотности пирамидных нейронов с укороченными отростками. В средние сроки в гиппокампе происходят дегенеративные изменения пирамидных клеток. Уменьшается плотность нейронов, клетки теряют характерную форму. При хроническом применении этанола наблюдаются изменения в размерах и числе пирамидных нейронов, в объеме областей гиппокампа. Итак, при интоксикации этанолом морфологическая картина гиппокампа характеризуется дегенеративными изменениями нейронов и является доказательством расстройств их метаболизма. Для понимания положительного влияния таурина были проведены исследования после изъятия хронического воздействия этанола (контроль). При изъятии этанола после всех сроков интоксикации морфологическая картина деструктивных изменений гиппокампа мозга крыс характеризуется дезорганизацией нормальной тканевой структуры, набуханием клеток и круговым опустошением во всех полях гиппокампа. В нейронах гранулярного слоя зубчатой извилины наблюдается спад активности КФ. У крыс, получавших таурин, отмечается тенденция к восстановлению формы и размеров клеток, относительное увеличение плотности нейронов всех полей гиппокампа и повышение фосфатазной активности (метаболизма), что определяет клеточное выживание.

Заключение. Выявлен протекторный эффект таурина вследствие воздействия на регенерацию и выживаемость, а также на регулирование фосфатазной активности и усиление метаболизма в нейронах гиппокампа крыс. Полученные результаты указывают на эффективность и перспективность использования таурина в качестве метаболической терапии при лечении алкоголизма и его последствий.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ РИТМОВ ЭЭГ У СТУДЕНТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ VR-ТЕХНОЛОГИЙ

Дурнев Н.А.

ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королёва", Самара, Россия

sakaispirit@mail.ru

Виртуальная реальность (VR) представляет собой перспективный инструмент, находящий применение в обучении, клинической практике и досуге. Несмотря на активное внедрение VR-технологий в повседневность, недостаточно изучено их влияние на когнитивные функции. Это исследование направлено на выявление особенностей изменений спектральной мощности ритмов головного мозга, с помощью которых можно сделать выводы о влиянии VR-технологий на когнитивные функции.

Материалы и методы. В исследовании участвовали студенты Самарского университета возрастом от 20 до 25 лет. Электроэнцефалография регистрировалась с применением системы NVX 36 digital DCEEG по международному стандарту "10 - 20". Записи ЭЭГ проводились в состоянии покоя и после взаимодействия с VR-программами. Сессия взаимодействия с VR составляла 5 минут. Дополнительно испытуемые проходили тестирования зрительной и слуховой памяти. Анализировались изменения спектральной мощности основных частотных диапазонов (α, β, γ, δ, θ).

Результаты. Установлено, что взаимодействие с VR-технологиями способствовали повышению показателей кратковременной памяти по результатам тестов на зрительную и слуховую память. Объем зрительной и слуховой памяти студентов увеличился, наблюдалось усиление ритмов головного мозга (в частности, α и β), что свидетельствует о возрастании уровня возбуждения и сенсомоторного вовлечения и отражает процессы концентрации внимания и оптимизации когнитивной деятельности. Отрицательного влияния VR-технологий на мозговую активность зафиксировано не было.

Заключение. Результаты исследования подтверждают, что кратковременное использование VR-технологий оказывает модулирующее воздействие на когнитивные процессы и электрическую активность мозга студентов. Данные могут быть использованы для разработки методических рекомендаций по интеграции VR-технологий в учебный процесс с целью увеличения эффективности усвоения информации и формирования устойчивых когнитивных навыков.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ПАСЛЕНА ЧЕРНОГО, ЦЕЛЕКОКСИБА И НИМЕСУЛИДА

Евлахов В.И., Березина Т.П., Пасатецкая Н.А., Лопатин А.И.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
viespbru@mail.ru

Введение. В клинической практике не решена проблема снижения сопротивления сосудов легких при тромбоэмболии легочной артерии с целью улучшения сократимости правого желудочка. Применение водного экстракта травы Паслена черного, компоненты которого ингибируют циклооксигеназу 2 типа, показало свою эффективность у больных COVID-19 с отмеченным у них острым респираторным дистресс-синдромом и тромбоэмболическими осложнениями.

Цель исследования. Изучение изменений микроциркуляции легких при моделировании легочной тромбоэмболии у кроликов на фоне применения водного экстракта листьев Паслена черного, а также селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 типа нимесулида и целекоксиба.

Материалы и методы. Исследование выполнено на перфузируемых изолированных легких кроликов in situ со стабилизацией легочного кровотока с измерением перфузионного давления в легочной артерии, определением капиллярного гидростатического сопротивления и коэффициента капиллярной фильтрации методом волюмометрии экстракорпорально циркулирующей крови и расчетом легочного сосудистого, пре- и посткапиллярного сопротивлений.

Результаты и обсуждение. Применение водного экстракта Паслена черного, целекоксиба и антагониста кальция дилтиазема приводило к уменьшению давления в легочной артерии, легочного сосудистого и прекапиллярного сопротивления. Экстракт паслена снижал также капиллярное гидростатическое давление и посткапиллярное сопротивление.

Применение нимесулида приводило к повышению этих показателей. При эмболизации легочной артерии на фоне действия указанных препаратов приросты давления в легочной артерии, капиллярного гидростатического давления, легочного сосудистого сопротивления, пре- и посткапиллярного сопротивления были меньше, чем в контроле. Величина коэффициента капиллярной фильтрации была обратно взаимосвязана с величиной капиллярного гидростатического давления. Дилататорные эффекты водного экстракта Паслена черного и целекоксиба на сосуды легких обусловлены не только ингибированием циклооксигеназы 2 типа, но и блокирующим влиянием этих препаратов на потенциалзависимые $Ca2^{+}$ каналы гладкомышечных клеток легочных сосудов.

Заключение. Целекоксиб и содержащиеся в водном экстракте листьев паслена галловая кислота, катехин, эпикатехин и кверцетин 3-О-глюкуронид проявляют свойства антагонистов $Ca2^{+}$ каналов L-типа. Ингибиторы циклооксигеназы 2 типа в условиях экспериментальной легочной тромбоэмболии уменьшают проницаемость эндотелия сосудов легких.

Источник финансирования - Гос. задание FGWG-2025-0008.

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОБЕЛКОВОГО РАЦИОНА НА ОБЩЕЕ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ КРЫС

Заботнова Д.А.
ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королёва", Самара, Россия
zabotnova2003@ya.ru

В современной нутрициологии и экспериментальной физиологии все большее внимание уделяется роли макронутриентов в процессах роста и развития организма. Среди них занимает центральное место белок, являющийся ключевым строительным материалом для тканей и регулятором метаболических процессов.

Целью работы было исследование влияния высокобелкового рациона на общее и половое развитие крыс.

Исследование проводили на 10 белых интактных крысах и их потомстве. Объектом исследования в первой части эксперимента выступали две группы интактных самок-крыс, во второй части эксперимента – две группы новорождённых крысят. Уход за крысами соответствовал требованиям содержания лабораторных животных.

Самки контрольной группы животных получали рацион согласно суточным кормовым нормам. Для животных экспериментальной группы была составлена особая диета с высоким содержанием белка.

Источником белка служил концентрат и изолят сывороточного протеина. Суточная норма рассчитывалась исходя из веса крысы: 0.2 г на 100 г.

Мазки из влагалища крысы брали ежедневно микробрашами, смоченными в воде. Мазок рассматривали под микроскопом при различных увеличениях. Для оценки двигательной активности молодых животных использовали общепринятые методики тестирования позно - тонических реакций:

– переворот со спины на живот;

– переворот теменем кверху.

Массу тела измеряли при помощи весов ВЭУ-2-0.5/1.

Сравнительный анализ динамики массы тела продемонстрировал, что самки экспериментальной группы, а также их потомство, набирали вес быстрее, по сравнению с особями контрольной группы.

Анализ позно-тонических рефлексов между потомством зафиксировал статистически значимое сокращение времени его выполнения у животных экспериментальной группы.

Также, нами был проведен сравнительный анализ продолжительности эстрального цикла и анализ доли эструса в цикле самок. Достоверных различий обнаружено не было.

В результате проделанной работы установлена зависимость влияния высокобелкового рациона питание, как на протекание самой беременности у самки-крысы, так и на антенатальный онтогенез плода, а впоследствии и на его постнатальное развитие. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии высокобелкового рациона питания на общее развитие крыс.

РЕСПИРАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕПТИНА НА УРОВНЕ КОМПЛЕКСА ПРЕ-БЕТЦИНГЕРА

Инюшкина Е.М., Инюшкин А.Н.
ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королёва", Самара, Россия
inyushkina@mail.ru

Открытие в 1994 году анорексигенного полипептида лептина стало важным событием в современной физиологии.

Было выявлено, что лептин регулирует образование и накопление жировой ткани в организме, а также половые особенности распределения жировой клетчатки (Montagueet all, 1997). В первое время после открытия лептина ученые установили, что секреция этого гормона связана с наличием гена ОВ, участвующего в патогенезе ожирения, а уже позже были обнаружены рецепторы лептина на клеточных мембранах мозга: гипоталамуса (в аркуатном и вентромедиальном ядрах), таламуса, периформной коре (Bennett et all, 1998).

Комплекс пре-Бетцингера впервые был описан в 1991 году как область генерации дыхательного ритма (Smith et all, 1991). Было установлено, что в локальной области вентролатеральной части продолговатого мозга каудальнее ретрофациального ядра находятся структуры, генерирующие дыхательный ритм (Connelley et all, 1992; Del Negro et all, 2001). Поэтому мы предположили, что введение лептина в данную структуру может играть существенную роль в респираторном ритмогенезе.

Целью нашего исследования являлось изучение респираторных реакций лептина при микроинъекциях в комплекс пре-Бетцингера.

Методы. Параметры дыхания оценивали по спирограмме и электромиограмме (ЭМГ) диафрагмы и наружных межреберных мышц. С помощью спирограммы измеряли дыхательный объем, продолжительности вдоха, продолжительности выдоха и общую продолжительность дыхательного цикла. Затем вычислялась частота дыхания и минутный объем дыхания. Амплитуда респираторной активности на интегрированной ЭМГ (в относительных единицах) использовалась как мера электрической активности инспираторных мышц. Эксперименты проводились в соответствии с биоэтическими правилами и нормами обращения с животными и их использования в научных целях.

Результаты. Полученные нами данные показывают, что лептин стимулирует дыхание при микроинъекциях в комплекс пре-Бетцингера. После микроинъекции лептина минутный объем дыхания увеличился, прежде всего, в результате значительного увеличения частоты дыхания, а не дыхательного объема. Было зарегистрировано значительное сокращение продолжительности выдоха, тогда как продолжительность вдоха не изменилась. Диапазон эффективных концентраций лептина во вводимом растворе составлял от 10 нМ до 10 мкМ.

ЛАТЕРАЛЬНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ОДНОСТОРОННЕЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У КРЫС

Карпова И.В.[1], Клименко Д.И.[2,3], Щукина Н.А.[3], Ватаева А.А.[2], Мастерова К.В.[2], Монахова Е.Е.[2], Зернова Е.Б.[2], Лапина Н.В.[2], Белякова Н.А.[2], Шабанов П.Д.[1,3]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБУ НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

inessa.karpova@gmail.com

Односторонняя экспериментальная ишемия головного мозга является важной моделью для изучения последствий инсульта и понимания механизмов, лежащих в их основе. Клинические наблюдения показывают, что как прогноз выживаемости, так и тяжесть отдаленных последствий ишемического повреждения головного мозга существенно зависит от стороны поражения.

Цель исследования: выяснить, изменяется ли функция внешнего дыхания при экспериментальной унилатеральной ишемии головного мозга крыс и зависят ли эти изменения от стороны поражения.

Методы. Эксперименты выполнены на крысах обоего пола весом 175 - 214 г. Изучение функции внешнего дыхания проводили у свободно подвижных бодрствующих животных при помощи плетизмографа всего тела (Emka Technologies Vent 2, Франция), регистрируя 14 показателей. Продолжительность каждого тестирования составляла 3 минуты. В ходе операции под золетил-ксилазиновым наркозом 11-ти животным перевязывали правую общую сонную артерию (ПрСА), 9-ти – левую (ЛевСА). Контролем служили 10 ложнооперированных (ЛО) крыс, которых подвергали всем хирургическим процедурам, за исключением перевязки сонных артерий. Функцию внешнего дыхания у каждого животного исследовали дважды: до хирургической операции (первое тестирование) и через 1.5 суток после операции (повторное тестирование). У каждой крысы по критерию Манна-Уитни оценивали различия между результатами первого и повторного тестирования, после чего группы сравнивали по частотам проявления значимых различий, используя точный критерий Фишера. В качестве численной оценки выраженности изменений у каждой крысы для всех показателей вычисляли нормированную разницу по формуле: $(M_2 - M_1)/((M_2 + M_1) / 2)$, где M_1 – среднее значение показателя при первом тестировании, M_2 – при повторном. Группы сравнивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты. После перевязки ПрСА доля животных, у которых при повторном тестировании возрастали длительность выдоха, время релаксации и объем вдоха (TV), была значимо больше, чем в группе ЛО крыс ($p < 0.05$). При перевязке ЛевСА, по сравнению с ЛО, увеличивалась только доля особей, у которых возрастал TV ($p < 0.05$). По показателям нормированной разницы было выявлено, что длительность вдоха в большей степени, чем у ЛО, возрастала только у крыс, перенесших перевязку ПрСА ($p < 0.05$), а пауза в конце вдоха – у животных обеих экспериментальных групп, независимо от стороны перевязки ($p < 0.001$).

Заключение. Перевязка ПрСА в большей степени сказывается на изменении показателей внешнего дыхания, чем аналогичная операция на ЛевСА.

РОЛЬ ГАМК- И ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ НА УРОВНЕ РЕТРОТРАПЕЦИЕВИДНОГО ЯДРА

Конашенкова А.Т.[1], Ведясова О.А.[1], Павленко С.И.[1,2], Будаев А.И.[2]

1 - ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королёва", Самара, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Самара, Россия

konashenkova.an@gmail.com

Ретротрапециевидное ядро (РТЯ) играет важную роль в респираторном контроле, что подтверждается формированием патологических паттернов дыхания при аномалиях развития и приобретенных поражениях данного ядра. В значительной степени нарушения дыхания связаны с дисфункцией ряда нейромедиаторных систем в области РТЯ. При этом заслуживает внимания влияние изменений возбуждающей и тормозной синаптической передачи в РТЯ на параметры паттерна внешнего дыхания.

Целью данной работы являлся сравнительный анализ респираторных реакций при введении в РТЯ агонистов ГАМКергических и пуриновых рецепторов.

Методы. В опытах на наркотизированных крысах регистрировали реакции внешнего дыхания на микроинъекции в РТЯ растворов (0.2 мкл; 10^{-7} М) мусцимола и АТФ. Внешнее дыхание оценивали по спирограмме; запись вели до и в течение 30 мин после микроинъекции.

Результаты. Микроинъекции мусцимола в РТЯ угнетали внешнее дыхание у крыс, на что указывало снижение его частоты (18%; $p < 0.05$) за счет удлинения вдоха в ходе всей экспозиции и выдоха во второй ее половине. Изменения вдоха определяли снижение объемной скорости инспираторного потока (25%; $p < 0.05$) в конце наблюдений. Итоговое уменьшение минутного объема дыхания при действии мусцимола составляло 24% ($p < 0.05$). В отличие от этого, введение в РТЯ раствора АТФ приводило к стимуляции дыхания. Отмечалось сокращение дыхательного цикла за счет укорочения фаз вдоха и выдоха к 30-й мин экспозиции в среднем на 8.9% ($p < 0.05$). Этому соответствовал рост частоты дыхания, более заметный на 1–10-й мин (9.7%; $p < 0.05$). Объемные параметры спирограммы, включая дыхательный объем и объемную скорость инспираторного потока, увеличивались после микроинъекции АТФ в среднем на 15% ($p< 0.05$). Минутный объем дыхания также возрастал, начиная с 15-й мин записи, в среднем на 16% ($p < 0.05$).

Заключение. Наблюдаемые респираторные эффекты мусцимола могут быть связаны с активацией $ГАМК_A$-рецепторов, а реакции на АТФ, вероятнее всего, обусловлены активацией постсинаптических P2Y-рецепторов, представленных на нейронах РТЯ, посылающих свои проекции к пейсмейкерным и премоторным нейронам других отделов дыхательного центра.

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА МОЩНОСТЬЮ 600 МВТ ПРИ РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Кононова А.С.[1], Соколова М.Г.[1,2], Иваненко А.В.[1]

1 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена", Санкт-Петербург, Россия

anglkvs@mail.ru

Введение. В последние годы лазеры ближнего инфракрасного диапазона активно применяются в медицине, особенно в нейрохирургии, неврологии и дерматологии. Однако вопросы безопасности их использования, включая оптимальную продолжительность экспозиции, требуют дальнейшего изучения.

Цель. Оценка безопасности импульсного лазерного излучения мощностью 600 мВт при различной длительности воздействия на основе анализа функциональных и морфологических изменений кожи человека.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 15 здоровых добровольцев. Воздействие осуществлялось на кожу предплечья аппаратом "Лахта-Милон" (длина волны 0.97 мкм, мощность 600 мВт, импульсный режим: длительность импульса 50 мс, интервал 50 мс) с длительностью экспозиции 10, 20 и 30 минут. Оценка включала: клинический осмотр (гиперемия, отек, субъективные ощущения); термографию (измерение локальной температуры); микрофотографирование для анализа структурных изменений. Мониторинг проводился сразу после процедуры, на 3-и и 10-е сутки. Статистическая обработка данных выполнена в STATISTICA 8.0.

Результаты. Во всех группах (10, 20, 30 минут) реакция кожи была однотипной ($p < 0.05$). Наблюдалась слабая эритема и повышение температуры на 1.5 - 1.7°C, исчезающие в течение 10 - 15 минут. Микрофотографирование не выявило повреждений эпидермиса. Субъективно пациенты отмечали легкое тепло или отсутствие какой-либо реакции. На 3-и и 10-е сутки изменений кожи не зафиксировано.

Выводы. Импульсное лазерное излучение (0.97 мкм, 600 мВт) не вызывает значимых функциональных или морфологических изменений кожи при экспозиции до 30 минут. Отсутствие различий между группами ($p < 0.05$) подтверждает безопасность данного режима.

ОСОБЕННОСТИ ГРУМИНГА У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СЕПТОПЛАСТИКИ

Королев А.Г.[1,2], Кастыро И.В.[2], Иноземцев А.Н.[1]
1 - ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия
2 - ФГАОУ ВО "Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы", Москва, Россия
korolevpost@gmail.com

Введение. Груминг является эволюционно древней и во многом консервативной формой поведения. Функции груминга не сводятся к гигиене и очищению поверхности тела. Данный тип поведения изменяется под влиянием стрессирующих факторов и связан с аффективным состояниям животного. В модели хирургической травмы носовой перегородки носа крысы ("септопластика", СП) область повреждения локализована в зоне начала нормальной последовательности груминга (ростральный груминг). Выдвинуто предположение, что воспаление, умеренный болевой синдром и повышение назальной секреции способны изменять структуру груминга, который может рассматриваться, как косвенный показатель интенсивности хирургического стресса грызунов.

Цель. Оценить влияние септопластки на параметры груминга у крыс популяции Вистар.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах Вистар (самцы, 4 мес.), перенесших СП (n = 10) и группы контроля (n = 12). Груминг инициировали по модифицированной методике "Сплаш-тест" *(splash test)*: до операции шерсть крыс опрыскивали пульверизатором водой для оценки фонового груминга, на 3-й день после операции на шерсть наносили 10% раствор сахарозы. На 4-й день груминг регистрировали после однократного удара током (0.7 мА, 5 сек) в той же обстановке.

Результаты. Нанесение сахарозы значимо ($p < 0.001$) увеличило общее время и среднюю продолжительность груминга в обеих группах. В группе СП время одного акта было короче, чем у группы контроля ($p < 0.05$). Доля крыс с завершенным грумингом в группе контроля составила 60%, а СП 10%. После тока, общее время груминга снижалось и не отличалось от фонового, отмечено уменьшение дисперсии признака. В фоновой пробе и после тока основная доля груминга была представлена ростральным грумингом лап и морды. В пробе с сахарозой значимо повышалась доля груминга тела в обеих группах (Контроль $p < 0.001$, СП $p < 0.05$). В группе СП доля груминга тела значимо меньше ($p < 0.05$), чем у контроля. Анализ двигательной активности, показал меньшее, чем у контроля число стоек в группе СП ($p < 0.05$).

Заключение. В раннем послеоперационном периоде у крыс в модели септопластики происходит изменение структуры груминга из-за большего числа коротких грумингов лап и морды. Данные изменения могут быть связаны как с локальным воспалением носовой полости и повышением слизистого отделяемого, так и с эмоциональным стрессом. Операция не отменяла тяги крыс к сладкому, что может рассматриваться как аргумент в пользу исключения ангедонии и депрессивно-подобного состояния.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТОВ КРЫСЫ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ НАГРУЗКАХ В МОДЕЛИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ

Корф Е.А., Новожилов А.В., Гончаров Н.В.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
ngoncharov@gmail.com

Введение. Изучение механизмов воздействия природных препаратов, способствующих повышению выносливости и ускорению восстановления, представляет собой одно из ключевых направлений в спортивной физиологии и медицине. Нутрицевтики, к которым относятся полифенолы зеленого чая, могут повышать физическую работоспособность благодаря влиянию на баланс сигнальных и метаболических процессов в тканях организма**.**

Цель исследования – изучить влияние декофеинизированного экстракта зеленого чая (ЭЗЧ) и малых доз солей аммония (хлорида, ACL, и карбоната, ACR) на биохимические показатели плазмы крови и эритроцитов крыс при предельной физической нагрузке в модели принудительного плавания.

Материалы и методы. Биохимические показатели плазмы крови определяли на биохимическом анализаторе Sapphire 400 с наборами Randox. Биохимические показатели эритроцитов определяли на спектрофотометре UV-2401 PC (Shimadzu).

Результаты и обсуждение. Во всех экспериментальных группах, по сравнению с контролем, однонаправленные изменения наблюдались только по уровню лактата через 5 мин после завершения нагрузки. У крыс группы ACR концентрации лактата снижена как в плазме крови, так и в эритроцитах, что указывает на усиление утилизации лактата медленными и/или окислительными быстрыми мышцами, эритроцитами во время нагрузки или печенью после завершения нагрузки. В группе ЭЗЧ + ACL снижена активность GAPD и повышен уровень BPG. Эти изменения, наряду с уменьшением активности GR и концентрации лактата в эритроцитах, свидетельствуют об активации шунта Рапопорта–Люберинг и пентозофосфатного пути в эритроцитах. В группе ЭЗЧ + ACR, где зарегистрированы высокие функциональные результаты и минимальные значения лактата после предельной нагрузки, снижение белкового и липидного обмена указывает на ослабление анаболических процессов.

Заключение. Проведенное нами исследование демонстрирует, что ЭЗЧ и соли аммония повышают физическую выносливость, но их эффекты обусловлены различными механизмами, зависят от дозировки и режима комбинированного применения.

Источник финансирования. Госзадание ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

СОСТОЯНИЕ ВЕНОЗНОГО РУСЛА ПЕЧЕНИ МЫШИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В ДОЗЕ 10 ГРЕЙ

Корчагина В.А., Щербакова Е.С.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия
vika022004kor@yandex.ru

Печень является одним из органов, выполняющих функцию «депо» крови, что объясняет обилие развитых внутрипечёночных вен. Кровь из междольковых вен вместе с артериальной кровью проходит по синусоидным капиллярам, попадает в центральную вену, а затем в печеночную вену. Каждый сосуд венозного русла имеет свои особенности строения.

Цель исследования – выявить морфометрические особенности междольковых, центральных вен и синусоидных капилляров при однократном воздействии рентгеновского облучения.

Методы. У экспериментальных групп животных (мыши-самцы, n = 15) с помощью передвижной рентгенотерапевтической установки моделировали острую лучевую болезнь. Для морфологического анализа фрагменты печени фиксировали на 3-и, 7-е и 14-е сутки после однократного рентгеновского облучения в поглощенной дозе 10 Гр и обрабатывали по стандартной методике для световой микроскопии. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрический анализ срезов осуществляли с помощью светового микроскопа Scope A1c камерой Axiocam Erc 5s и программы ZEN 2.3.

Результаты. На 3-и сутки после облучения отмечено расширение диаметров синусоидных капилляров до 8 мкм, которое наиболее выражено около центральных вен. Средний диаметр центральных вен на гистологических срезах составляет 53.79 ± 3.29 мкм. В некоторых междольковых венах отмечен стаз форменных элементов крови, в первую очередь – эритроцитов. На 7-е сутки после воздействия большая часть сосудов гемомикроциркуляторного русла на своем протяжении имеет узкий просвет, но в некоторых участках выявляются его выраженные расширения. Средние значения диаметра крупных сосудов на гистологических срезах печени составляют 61.51 ± 12.41 мкм (для центральных вен) и 45.99 ± 5.98 мкм (для междольковых вен) сохраняется стаз в междольковых венах. Также отмечено наличие плазмолиза и перивазального отека. На 14-е сутки после воздействия отмечено равномерное расширение внутридольковых синусоидных капилляров печени до 7.5 мкм. Показатели диаметров крупных вен снижаются и составляют 56.94 ± 5.94 мкм (для центральных вен) и 47.33 ± 1.44 мкм (для междольковых вен), но сохраняются выше нормы. В единичных случаях отмечен стаз в междольковых венах.

Заключение. Однократное воздействие рентгеновского облучения в дозе 10 Грей приводит к реактивным изменениям компонентов сосудистого русла печени, расширению всех вен и гемокапилляров на ранних сроках эксперимента, что свидетельствует о патологической перестройке венозного русла печени.

ВЛИЯНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ, АРХИТЕКТУРУ И БИОМЕХАНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЫШЦ ПОСЛЕ ТРЕХСУТОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В УСЛОВИЯХ "СУХОЙ" ИММЕРСИИ

Коряк Ю.А., Томиловская Е.С., Пономарев И.И.
ФГБУН ГНЦ РФ - Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия
yurikoryak@mail.ru

В настоящее время число женщин в пилотируемых космических полетах возросло и, если на июнь 2013 года популяция женщин составила 57, то на апрель 2025 года - 105. Поэтому для обеспечения безопасности женщин-космонавтов необходимо изучить и понять механизмы изменения сократительных функций мышц.

Целью исследования было изучение изменений мышечной архитектуры (длины - $L_в$ и угла наклона волокон - $\Theta_в$) медиальной икроножной мышцы (МИМ) у женщин и биомеханических свойств мышц с увеличением высоты спрыгивания во время менструального цикла после 3-суточной экспозиции в условиях "*сухой"* иммерсии.

Методы. В исследовании приняли участие девушки возрастом 28 лет с нормальным менструальным циклом продолжительностью в среднем 28 дней и не принимавшие гормональную терапию. Максимальное произвольное сокращение (МПС) мышц-сгибателей стопы регистрировали изокинетическим динамометром Biodex (USA) при нейтральном анатомическом положении голеностопного сустава. Скоростно-силовые свойства мышц-сгибателей стопы оценивали по времени достижения уровня изометрического сокращения в 25, 50, 75 и 90 % от МПС. Биомеханические свойства мышц оценивались по времени вертикальных прыжков, реакции опоры и импульсу силы при спрыгивании с высоты 20, 40 и 60 см на контактную платформу, соединенную с электронным таймером. Ультразвуковое изображение МИМ на уровне 30 % расстояния между подколенной складкой и центром латеральной лодыжки выполнялось в условиях покоя и во время МПС с использованием сканера Edge (USA) датчиком 7.5 МГц при углах голеностопного сустава -15°, 0°, +15° и +30° с углом в коленном суставе 0°. В каждом положении определяли $L_в$ и $\Theta_в$ относительно поверхностного и глубокого апоневрозов. Фазы менструального цикла делились на менструальную (концентрация эстрадиола низкая) и фолликулярную (концентрация эстрадиола повышенная).

Результаты. Значительные изменения МПС, мышечной архитектуры и биомеханических свойств мышц были обнаружены в поздней фолликулярной фазе по сравнению с ранней фолликулярной фазой. Отмечалось увеличение МПС (~11 %), скорости развития силы, высоты прыжков, $L_в$ уменьшилась в большей степени и меньшие изменения в $\Theta_в$ мышцы.

Заключение. Изменение уровня женских стероидных гормонов во время менструального цикла увеличивают сократительные функции мышц в поздней фолликулярной фазе менструального цикла, и является ключевым элементом изменения функций мышц в данной возрастной группе. Это следует учитывать при планировании исследований мышечного аппарата в условиях реальной микрогравитации.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00435).

КОМБИНИРОВАННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ ОБЛЕГЧАЕТ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ТАУПАТИИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ TAU P301S

Кохан В.С.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии", Москва, Россия

viktor_kohan@hotmail.com

Группа нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), патогенез которые связан с гиперфосфорилированием и агрегацией ассоциированного с микротрубочками белка (тау-белка) получила название таупатий. На сегодняшний день эффективного лечения таупатий не существует. Вместе с тем, в нескольких исследованиях был продемонстрирован ряд ноотропных эффектов при воздействии ионизирующих излучений (ИИ) в умеренных дозах (< 1 Зв).

Целью представленной работы было изучить эффекты комбинированного воздействия ИИ на поведенческие симптомы и содержание тау-белка в мозге мышей линии Tau P301S.

Методы. Работа была выполнена на самцах гомозиготной линии мышей Tau P301S и C57Bl/6J (WT, n = 7), использованных в качестве контроля. В возрасте 126 дн. половина пула Tau P301S (Tau + R, n = 7) была подвергнуты облучению γ-квантами (0.24 Гр, 0.01 Гр/ч, на всё тело), а через 72 часа – ядрами углерода-12 (400 МэВ/нук, 0.18 Гр, голова); оставшиеся мыши Tau P301S использовались в качестве группы сравнения (Tau, n = 7). В возрасте 169 дн. был проведён тест "перевёрнутая сетка", в возрасте 203 дн – оценена сила хвата всеми конечностями, в возрасте 205 дн. – ротарод тест. В возрасте 208 дн. мыши подверглись эвтаназии путём цервикальной дислокации и ткани мозжечка были извлечены для последующего анализа. Оценку содержания тау-белка и его фосфорилированной формы проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Время удержания на перевёрнутой сетке Tau мышей было меньше по сравнению с группой WT и Tau + R, соответственно, на 44% (p = 0.0007) и 36% (p = 0.01). Сила хвата мышей Tau + R была на 138% (0.04) больше по сравнению с мышами Tau; при этом, Tau + R и Tau мыши показали катастрофическое снижение силы хвата по сравнению с мышами WT. Время удержания на вращающемся стержне в группах Tau и Tau + R было меньше, чем в группе WT, соответственно, на 98% (p = 0.0001) и 93% (p = 0.0001); при этом, группа Tau + R показала большее время удержания – на 229% (p = 0.03) по сравнению с Tau мышами. Содержание фосфорилированного тау-белка не отличалось между группами мышей Tau и Tau + R. Вместе с тем, содержание тау-белка в мозжечке Tau + R мышей составило 1.32 нг/мг общего белка – на 76% (p = 0.003) меньше, чем в группе мышей Tau. Комбинированное воздействие ИИ привело к улучшению поведенческой симптоматики таупатии у трансгенных мышей линии Tau P301S, а именно: улучшило показатели выносливости, силы хвата, а также координации и баланса в терминальной стадии заболевания. Эти изменения были ассоциированы со снижением содержания тау-белка в мозжечке.

АНТИМИКОТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ПОДАВЛЯЮТ Ca^{2+}-ОТВЕТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ ГЛУТОКСИМОМ В МАКРОФАГАХ

Крутецкая З.И.[1], Миленина Л.С.[1], Антонов В.Г.[2], Крутецкая Н.И.[1], Бельтов М.А.[3]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

z.krutetskaya@spbu.ru

Синтетический аналог окисленного глутатиона (GSSG) препарат глутоксим® (динатриевая соль GSSG с d-металлом в наноконцентрации, ФАРМА-ВАМ, Санкт-Петербург) используется как иммуномодулятор и гемостимулятор в комплексной терапии бактериальных и вирусных заболеваний, псориаза, лучевой и химиотерапии в онкологии. Глутоксим относится к группе лекарственных средств тиопоэтинов, влияющих на процессы редокс-регуляции в клетках. Ранее нами было впервые обнаружено, что глутоксим увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+}, $[Ca^{2+}]_i$, вызывая мобилизацию Ca^{2+} из тапсигаргин-чувствительных Ca^{2+}-депо и последующий депозависимый вход Ca^{2+} в перитонеальные макрофаги крысы. Активированные фагоциты продуцируют большое количество полиненасыщенной арахидоновой кислоты (АК). В перитонеальных макрофагах АК, освобождаемая из мембранных фосфолипидов при действии фосфолипазы A_2, легко окисляется с участием ферментов эпоксигеназ (ЭГ) (цитохром Р-450-подобных ферментов).

В связи с этим, представлялось целесообразным **исследовать** участие ЭГ пути окисления АК во влиянии глутоксима на $[Ca^{2+}]_i$ в перитонеальных макрофагах крысы. В экспериментах использовали два структурно различных ингибитора ЭГ – эконазол и проадифен (SKF525A). Эконазол и проадифен являются антимикотическими агентами имидазольной природы; в микромолярной концентрации эффективно блокируют ЭГ.

Методы. Эксперименты проводили на автоматизированной установке для измерения $[Ca^{2+}]_i$ на базе флуоресцентного микроскопа Leica DM 4000B (Leica Microsystems, Германия).

Результаты. С использованием флуоресцентного Ca^{2+}-зонда Fura-2AM было обнаружено, что преинкубация макрофагов в течение 5 мин с 5 мкМ эконазола или 100 мкМ проадифена вызывает практически полное подавление как мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных Ca^{2+}-депо, так и последующего депозависимого входа Ca^{2+}, индуцированных 100 мкг/мл глутоксима. Добавление агентов на фоне уже развившегося входа Ca^{2+}, вызванного глутоксимом, также приводит к ингибированию депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги.

Заключение. Ингибиторы ЭГ эконазол и проадифен подавляют Ca^{2+}-ответы, вызываемые глутоксимом в перитонеальных макрофагах крысы. Полученные результаты свидетельствуют об участии ЭГ и/или продуктов ЭГ пути окисления АК в сигнальном каскаде, вызываемом глутоксимом и приводящем к увеличению $[Ca^{2+}]_i$ в макрофагах, а также о нежелательности совместного применения в клинической практике антимикотических агентов и дисульфидсодержащего иммуномодулятора глутоксима.

ВЛИЯНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ НА ВНИМАНИЕ СТУДЕНТОВ

Кузнецов В.А., Инюшкина Е.М.
ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королёва", Самара, Россия
carroarmato1540@gmail.com

Виртуальная реальность активно интегрируется в повседневную жизнь, способствует новым подходам в обучении, применяется в медицине и используется как разнообразие для досуга. Исследование влияния виртуальной реальности на внимание имеет ценность для понимания ее потенциала и различных рисков, что может помочь более правильной оптимизации для пользователей.

Цель работы – изучить влияние виртуальной реальности на внимание студентов, определить влияние очков виртуальной реальности на когнитивные функции человека.

Методы. Изучены изменения спектральной мощности ритмов ЭЭГ основных частотных диапазонов (альфа, бета, тета, дельта, гамма) у группы испытуемых до и после использования очков виртуальной реальности. ЭЭГ регистрировали на нейровизоре NVX 36 digital DCEEG по международной схеме "10 - 20". Время регистрации до и после тестирования составляло 1 минуту.

Результаты: В результате проведенных исследований нами было выявлено, что после использования очков виртуальной реальности наблюдается кратковременное повышение концентрации внимания. Спектральная мощность α–ритма имеет неоднозначную тенденцию. Она повышается на отведениях T6 и P4 в связи с уменьшением когнитивной нагрузки и перехода в более расслабленное состояние. Спектральная мощность β–1 ритма на отведениях O1 и Oz статистически значимо повышается, что может свидетельствовать о повышенной активности зрительных областей мозга, связанных с обработкой визуальных стимулов. Статистически значимое увеличение мощности на отведении C3 указывает на эмоциональный ответ пользователя внешним стимулам, что проявляется в планировании и контроле своих действий. Спектральная мощность β–2 ритма на отведениях Fp1 и Pz увеличивается (на Fp1 статистически значимо), что указывает на активное вовлечение префронтальной коры в когнитивные и эмоциональные процессы, а также на активность теменной коры, которая связана с обработкой и интеграцией различных зрительных стимулов. Спектральная мощность γ–ритма на отведениях F7, O1, C3 и T6 увеличивается. Следовательно, происходит интенсивная когнитивная нагрузка (F7, C3), интенсивные зрительные стимулы в виртуальной реальности (O1), а также сенсорные и аудиальные обработки (T6). Спектральная мощность δ–ритма статистически значимо увеличивается на отведениях F7 и F8, что связано с процессами когнитивной 58 обработки стимулов, а также эмоциональной реакцией на стимулы виртуальной реальности. Спектральная мощность θ–ритма уменьшается на отведениях F3, Pz и T5 (статистически значимо на T5). Это связано тем, что стимулы виртуальной реальности приводят к повышению активации лобной доли и снижению θ–ритма (мозг переходит в более активное состояние, требующее более высоких частот).

З**аключение**. В исследовании установлено, что виртуальная реальность не оказывает отрицательного влияния на мозговую активность; концентрация внимания у большинства студентов, использовавших виртуальную реальность, кратковременно повышается, что может свидетельствовать о положительном влиянии VR на внимание студентов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОСОНТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СОН И РИТМЫ СНА-БОДРСТВОВАНИЯ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМИ ХРОНОТИПАМИ

Куров К.А., Инюшкина Е.М.
ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королева", Самара, Россия
kir2002kur@yandex.ru

Электросонтерапия – отечественная разработка, используемая в физиотерапевтической практике при различных физических и психических расстройствах, в восстановительной терапии, при депрессии, бессоннице и комплексном лечении алкоголизма. Эта методика не требует медикаментозного вмешательства, что расширяет сферу ее применения, поскольку многие лекарственные препараты могут вызывать аллергию. Также электросонтерапия популярна благодаря минимальному количеству противопоказаний. Однако при ее назначении редко учитываются индивидуальные особенности организма, в частности хронотип. Существует предположение, что эффективность терапии может повышаться при учете хронотипа испытуемых, так как сердечно-сосудистая система может по-разному реагировать на данное воздействие в зависимости от циркадианных особенностей организма.

Целью нашей работы являлось исследование влияния электросонтерапии на людей с различными хронотипами. В ходе исследования решалась задача выяснить, какое воздействие оказывает электросонтерапия на сердечно-сосудистую систему у людей с различными хронотипами (жаворонки, голуби, совы).

Методика сочетает в себе противострессовое, седативное и стимулирующее действия, и мы предположили, что выраженность этих эффектов может отличаться в зависимости от хронотипа. В исследовании приняли участие студенты Самарского университета, разделенные на три группы по хронотипу. Эксперименты проводились ежедневно: испытуемые подвергались одному сеансу электросонтерапии продолжительностью один час в темной, тихой комнате. Электроды в виде металлических емкостей с ватными тампонами, смоченными физраствором, размещались на веки и на область сосцевидных отростков. До и после сеанса проводилась пульсоксиметрия прибором "ЭЛОКС-01М".

Результаты исследования показали, что электросонотерапия является достаточно эффективным методом воздействия на ритмы сна-бодрствования студентов. Наиболее выраженный эффект отмечался у жаворонков – повышалась синхронность сна и стабилизировался ритм сна-бодрствования. У сов также наблюдались положительные изменения, однако в меньшей степени, чем у студентов с утренним хронотипом.

Заключение. Мы предполагаем, что электросонотерапия может рассматриваться как эффективный метод регулирования сна и суточных ритмов, особенно при индивидуальном исследовании с учетом различных хронотипов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПЕРИОД ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Лемешко Е.В., Тапальский Д.В., Кохан С.Б., Титкова Н.Д., Нагибов А.В.
Государственное научное учреждение "Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси", Минск, Республика Беларусь
titkovandm@yandex.ru

Введение. Учебная нагрузка, коллоквиумы, зачеты, экзамены и другие факторы, связанные с обучением, могут вызывать стресс у студентов, что отражается на вариабельности ритма сердца (ВРС). Длительный стресс и переутомление могут приводить к снижению ВРС, что свидетельствует об уменьшении адаптационных резервов организма. В период повышенной учебной нагрузки у студентов может быть более выраженная реакция на ортостатическую пробу, что свидетельствует о дисбалансе вегетативной регуляции.

Методы исследования. Аналитическое исследование выполняли в период 2024 - 2025 учебного года. Анализ ВРС при активной ортостатической пробе проведен у 34 студентов Белорусского государственного университета (г. Минск) в возрасте 18 - 26 лет (10 юношей и 24 девушки). Исследование и анализ ВРС проводили с учетом методических рекомендаций (Баевский Р. М. с соавт., 2008). Регистрацию ЭКГ-сигнала выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса "Экосан-2007" (ООО "Медицинские Компьютерные Системы", Россия), программы "Кардивар" в исходном положении лежа на спине (5 минут) и стоя (5 минут) во II стандартном отведении утром. Исходя из представлений, о двухконтурной модели управления ритмом сердца были выделены 4 типа вегетативной регуляции ритма сердца: умеренное (I тип) и выраженное (II тип) преобладание центральной регуляции, а также умеренное (III тип) и выраженное (IV тип) преобладание автономной регуляции. I типу соответствовали значения $SI > 100$ усл. ед. и $VLF > 240$ мс², II типу – $SI > 100$ усл. ед. и $VLF < 240$ мс², III типу – $20 < SI < 70$ усл. ед. и $VLF > 240$ мс², IV типу – $10 < SI < 20$ усл. ед., $VLF > 500$ мс² и $TP > 10000$ мс². При этом изучали и другие временные и спектральные показатели ВРС.

Результаты. Анализ динамики показателей ВРС при ортостатическом тестировании показал, что качество и выраженность реакции регуляторных систем на изменение положения тела зависит от типа вегетативной регуляции. При анализе ВРС у студентов с центральным типом вегетативной регуляции (I и II тип) при ортостатическом воздействии отмечены варианты реакции, когда происходит незначительное увеличение разброса кардиоинтервалов (MxDMn), выраженное снижение SI, увеличение суммарной мощности TP, HF и LF-волн, снижение VLF. У студентов с преобладанием автономной регуляции (III-IV тип) при ортостазе отмечается увеличение или незначительное снижение SI, увеличение SDNN, RMSSD и резкое снижение pNN50. Показатель активности блуждающего нерва pNN50 при резком снижении может свидетельствовать о дисбалансе парасимпатической регуляции. Анализ ВСР выявил количественные и качественные различия в ортостатической реакции у студентов с преобладанием центральной или автономной регуляции, которые определяются по уровню суммарной мощности HF и HF.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что анализ ВРС при применении ортостатического тестирования в конкретной ситуации применим для экспресс-оценки и динамического контроля за функциональным состоянием регуляторных систем и адаптационных возможностей организма обследуемого.

АНАЛИЗ МЕТИЛИРОВАНИЯ LINE-1 В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Людыно В.И.[1], Цымбалова Е.А.[1], Чернявская Е.А.[1], Бисага Г.Н.[2], Полушин А.Ю.[3], Лопатина Е.И.[3], Абдурасулова И.Н.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБУ "Национальный исследовательский медицинский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

vlioudyno@mail.ru

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание аутоиммунной природы, при котором у пациентов происходит неуклонное нарастание неврологического дефицита, приводящее к инвалидизации. Аутореактивные Т- и В-клетки играют ключевую роль в патогенезе РС, способствуя развитию воспалительной реакции в ЦНС, повреждению миелина и прогрессированию заболевания.

Нарушение процессов толерантности и развитие аутоиммунного процесса может быть опосредовано эпигенетическими факторами, в частности, формированием аберрантных паттернов метилирования ДНК.

Целью исследования был анализ профиля метилирования периферических мононуклеарных клеток (ПМНК) у пациентов с РС с использованием суррогатного маркера общегеномного метилирования LINE-1.

Методы. Для анализа уровня метилирования применяли метод метил-чувствительного анализа кривых плавления с высоким разрешением (MS-HRM анализ, Methyl-sensitive High-Resolution Melting Assay).

Результаты. Установлено, что развитие заболевания сопровождается возрастанием степени метилирования LINE-1, на что указывает наличие положительной корреляционной связи между уровнем метилирования и длительностью заболевания. При этом разрушается присущая здоровым индивидам закономерность – снижение уровня метилирования с увеличением возраста. В группе пациентов с прогрессирующими типами течения РС значения балла EDSS, характеризующего степень неврологического дефицита, были достоверно более высокими, также в этой группе отмечен достоверно более высокий уровень метилирования LINE-1 по сравнению с пациентами с ремиттирующим течением.

Отдельная группа в исследовании была сформирована из числа пациентов, прошедших процедуру высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК). ВИСТ-АТГСК – эффективный метод терапии РС, результатом которого является длительное безрецидивное течение. Динамика уровня метилирования LINE-1 у пациентов этой группы была схожей с наблюдаемой у здоровых лиц контрольной группы. В ходе исследования у всех испытуемых также были проанализированы показатели, характеризующие состояние фолатного обмена. Только у пациентов с РС, но не в группе контроля была выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем метилирования LINE-1 в ПМНК, содержанием гомоцистеина в крови и соотношением гомоцистеин/фолиевая кислота.

Заключение. Полученные данные демонстрируют связь нарушений метилирования LINE-1 в ПМНК с прогрессированием РС, потенциальную возможность коррекции этих нарушений посредством регуляции фолатного обмена, а также возможность оценки уровня метилирования LINE-1 как маркера эффективности терапии.

КОМПОЗИЦИИ ХИТОЗАНА С ГИДРОФИЛЬНЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ ЗАЩИЩАЮТ ОРГАНИЗМ ОТ КРОВОТОЧИВОСТИ

Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е., Ляпин Г.Ю.
ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия
lyapinal@mail.ru

Известно, что полисахарид хитозан в виде композиций с гидрофидьными аминокислотами способствует усилению первичного гемостаза (Radwan-Pragłowska *et al.,* 2019; Chen *et al.,* 2022). Одновременно замечено, что эти композиции хитозана хорошо растворяются в физиологическом растворе или воде благодаря присутствию гидрофильных аминокислот.

Цель исследования – получить композицию хитозана с гидрофильными аминокислотами (глутаминовой и аспарагиновой) и применить ее в условиях пониженного фибринолиза и повышенного плазменного (вторичного) гемостаза.

Материал и метод. Использованы стандартные коагулологические тесты – определение активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ, тромбинового времени – ТВ, протромбинового времени – ПВ, суммарной (СФА), ферментативной (ФФ) и фибриндеполимеризационной (ФДПА) активности плазмы, степень полимеризации фибрина. Привлекали модель животных с пониженной свертываемостью крови (после введения антикоагулянта гепарина в дозе 80 МЕ / 200 г массы тела). Применяли сукцинил-хитозан, с которым соединяли гидрофильные аминокислоты в весовом соотношении 50 : 1.

Результаты. Получали плазму крови от гепаринизированных крыс со сниженным уровнем факторов свертывания (превышение контрольных значений у здоровых крыс по тесту АЧТВ – в 1.5, ПВ – в 1.3, ТВ – в 1.7 раз) и повышенным фибринолизом – СФА. НФ и ФДПА были увеличены в 2.5, 2.0 и 3.5 раза соответственно, по сравнению с контролем. Установлено в условиях *in vitro*, что добавление к такой плазме композиции хитозана с гидрофильными аминокислотами приводило к нормализации факторов свертывания крови внутреннего (тест АЧТВ), внешнего (тест ПВ) и общего (тест ТВ) путей свертывания. При этом одновременно усиливалась степень полимеризации фибрина (на 36%). Рассмотрен механизм коагулянтного действия композиции на основе хитозана, заключающийся в активации вторичного гемостаза через влияние в основном на тромбин, тканевой фактор крови и на заключительный этап процесса свертывания крови, что выражалось в активации фактора XIII и быстром образовании фибринового сгустка.

Заключение. Таким образом, при склонности организма к кровоточивости возможно применять композицию хитозана с гидрофильными аминокислотами для восстановления нормальной свертываемости крови и быстрого купирования кровотечений при их возникновении.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ОБЕСТАТИНА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Маклакова А.С., Маслова М.В., Граф А.В.
ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия
a_maklakova@mail.ru

Ожирение и связанные с ним метаболические нарушения широко распространены не только в развитых странах, но постепенно охватывают и развивающиеся, то есть представляют глобальную проблему современной медицины. В поисках эффективных методов коррекции пищевого поведения особое внимание уделяется эндогенным пептидам, в частности обестатину – олигопептиду, обладающему анорексигенными свойствами. Однако неоднозначность данных о его физиологических эффектах стимулирует поиск более стабильных и эффективных аналогов.

Методы. В исследовании использовали модифицированные N-концевые фрагменты обестатина (1-4): FNAPEP-NH_2 (гексапептид) и FNAPVEP-NH_2 (гептапептид). Основанием для модификаций послужили данные об усилении активности пептидных соединений при их амидировании, а также о пролонгировании их эффектов при присоединении к С-концу молекулы фрагментов, обогащенных остатками пролина. Пептиды вводили интраназально (1, 10 и 300 нмоль/кг из расчета 20 мкл на 300 г веса) в течение 5 дней самцам крыс Wistar. Через сутки и через неделю после окончания курса введения оценивали поведенческую активность, уровень тревожности, ЭКГ и порог болевой чувствительности экспериментальных животных. Ежедневно в течение всего эксперимента регистрировали массу тела животных, количество потребляемого корма и воды.

Результаты. Наиболее эффективной для обоих пептидов оказалась доза 10 нмоль/кг. Введение гексапептида приводило к снижению потребления корма на 15%, однако сопутствующее снижение веса было зафиксировано только к последнему дню наблюдений, что предполагает отставленные во времени эффекты данного фрагмента. Также для гексапептида были показаны значительный анксиолитический эффект, снижение двигательной активности и болевой чувствительности. Напротив, гептапептид показал быстрое устойчивое снижение прироста массы тела без изменения пищевого поведения, отсутствие влияния на тревожность и болевую чувствительность при небольшом увеличении вариабельности сердечного ритма.

Заключение. Таким образом, если более короткий фрагмент оказывает комплексное воздействие на пищевое поведение и эмоциональный статус животных, то более длинный – проявляет селективное влияние на массу тела без побочных эффектов на поведение, что делает его более перспективным кандидатом в качестве основы для создания анорексигенных регуляторов по сравнению как с гексапептидом, так и со своим еще более коротким прототипом FNAP-NH_2. Полученные результаты открывают новые возможности для создания таргетных препаратов коррекции метаболических нарушений.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СОСТАВ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА У ЛИЦ С НАРУШЕННОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ

Мацулевич А.В., Забельникова А.М., Чернявская Е.В., Абдурасулова И.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
cat_fly@bk.ru

Хронический стресс оказывает комплексное влияние на организм человека, способствуя развитию широкого спектра заболеваний, включая психопатологию и расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), между которыми существует высокая коморбидность. Ось "микробиота-кишечник-мозг", обеспечивающая двунаправленную коммуникацию между ЦНС и периферией, уязвима к действию длительных стрессов, что объясняет эту коморбидность. Предполагается, что в основе пост-стрессовых динамических изменений психического состояния лежат сдвиги состава микробиоты кишечника.

В связи с этим **цель исследования –** выявить характерные изменения таксономического состава кишечного микробиома (КМ) у людей с высоким уровнем восприятия стресса и оценить их возможную связь с психоэмоциональными нарушениями.

Методы исследования. В исследовании приняло участие 44 человека, наблюдавшихся в ЦВМТ ФГБНУ "ИЭМ" и подписавших информированное согласие. Для оценки психоэмоционального состояния были использованы стандартные методики определения уровня стресса (PSS-10, авторский опросник Ю. Щербатых), тревожности (STAI) и депрессии (HADS). Оценку деятельности ЖКТ проводили с помощью разработанной анкеты. По результатам тестов PSS-10 и опросника Ю. Щербатых было сформировано 2 группы по 22 участника: "стресс" и "контроль". Состав кишечного микробиома определяли методом секвенирования гена 16S рРНК на платформе Illumina.

Результаты. Исследование показало, что у всех испытуемых с высоким уровнем восприятия стресса повышается тревожность (STAI) ($p = 0.0001$), из них у 59% имеются также признаки депрессии (HADS) ($p = 0.0002$), отмечается коморбидность психоэмоциональных и ЖКТ расстройств. При анализе таксономического состава КМ в группе "стресс" по сравнению с контрольной группой выявлены значимые таксономические сдвиги в кишечном микробном сообществе с уменьшением представленности доминирующего филума *Bacillota* (*Firmicutes*) за счет истощения семейств *Lachnospiraceae, Christensenellaceae* и возрастанием доли минорного филума *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) и относящегося к нему семейства *Bifidobacteriaceae*. У испытуемых из группы "стресс" с признаками депрессии, по сравнению с не имевшими депрессии и контрольной группой было снижено содержание рода *Faecalibacterium* (семейство *Oscillospiraceae;* класс *Clostridia;* филум *Bacillota*) и возрастала доля грамотрицательных бактерий порядка *Enterobacterales (*класс *Gammaproteobacteria;* филум *Pseudomonadota*).

Заключение. Результаты исследования не только подтвердили, что хронический стресс сопровождается выраженными тревожно-депрессивными симптомами, но и выявили характерные для этих состояний изменения в составе микробного сообщества кишечника. Таким образом, проведенное исследование позволило установить взаимосвязь между психоэмоциональным состоянием и структурой кишечной микробиоты у лиц с высокой стресс-реакцией.

Работа выполнена по государственному заданию ФГБНУ «ИЭМ»: ПНИ FGWG-2023-0004.

ИНГИБИТОР ПОЛИМЕРИЗАЦИИ МИКРОТРУБОЧЕК НОКОДАЗОЛ ДОЗОЗАВИСИМО МОДУЛИРУЕТ ТРАНСПОРТ NA^+ В ЭПИТЕЛИИ КОЖИ ЛЯГУШКИ

Мельницкая А.В.[1], Крутецкая З.И.[1], Антонов В.Г.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

a.melnitskaya@spbu.ru

Исследование механизмов трансэпителиального транспорта – интенсивно развивающееся направление современной биофизики, физиологии и медицины. Изолированные эпителии амфибий – классические модельные объекты для изучения транспортных характеристик основных клеток собирательных трубочек нефрона млекопитающих. Известно, что тубулиновый цитоскелет играет важную роль в гомеостазе эпителиальной клетки. Микротрубочки (МТ) участвуют в регуляции поляризации и формировании межклеточных контактов, обеспечивают пути для внутриклеточного транспорта, участвуют в миграции клеток, формировании и поддержании цитоскелетных структур апикального домена, а также опосредуют регуляторное действие на трансэпителиальный транспорт Na^+ различных гормонов.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования являлось изучение роли МТ в регуляции транспорта Na^+ в эпителии кожи лягушки *Rana temporaria*. В экспериментах использовали деполимеризатор МТ – антимитотический агент нокодазол, быстро и обратимо нарушающий полимеризацию МТ.

Методы. Для регистрации вольт-амперных характеристик (ВАХ) кожи лягушки использовали автоматизированную установку фиксации потенциала. Из ВАХ определяли электрические параметры кожи. Транспорт Na^+ оценивали как амилорид-чувствительный ток короткого замыкания - I_{SC}.

Результаты. Показано, что нокодазол модулирует транспорт Na^+ в эпителии кожи лягушки. Обнаружено также, что эффект нокодазола зависит от концентрации: так, в низких (10 мкМ) концентрациях нокодазол незначительно стимулировал транспорт Na^+, тогда как высокие концентрации нокодазола (50 мкМ) подавляли трансэпителиальный транспорт Na^+. Таким образом, нами впервые показано дозозависимое модулирующее влияние нокодазола на транспорт Na^+ в коже лягушки. Полученные результаты позволяют предположить, что реорганизация МТ непосредственно влияет на транспорт Na^+ в коже *Rana temporaria* в отсутствие дополнительных стимулирующих или ингибирующих воздействий. В то же время, не все эффекты нокодазола связаны с его способностью ингибировать полимеризацию МТ. Известно, что высокие концентрации нокодазола вызывают деполимеризацию МТ, тогда как низкие концентрации изменяют динамику МТ, но МТ не деполимеризуются. Кроме того, нокодазол является ингибитором различных киназ, в том числе связанных с раком, включая ABL, c-KIT, BRAF, MEK1, MEK2 и MET киназы.

Заключение. Механизмы, опосредующие дозозависимое модулирующее влияние нокодазола на транспорт Na^+ в эпителии кожи лягушки, во многом неясны и требуют дальнейших исследований.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АГЕНТЫ МОДУЛИРУЮТ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА МОЛИКСАН НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ Ca^{2+} В МАКРОФАГАХ

Миленина Л.С.[1], Крутецкая З.И.[1], Антонов В.Г.[2], Бельтов М.А.[3]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

l.milenina@spbu.ru

Фармакологический аналог окисленного глутатиона препарат моликсан® (ФАРМА-ВАМ, Санкт-Петербург) используется как иммуномодулятор и цитопротектор в комплексной терапии бактериальных, вирусных и онкологических заболеваний; эффективен в профилактике и лечении коронавирусной инфекции COVID-19. Ранее нами было впервые обнаружено, что моликсан увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+}, $[Ca^{2+}]_i$, вызывая мобилизацию Ca^{2+} из тапсигаргин-чувствительных Ca^{2+}-депо и последующий депо-зависимый вход Ca^{2+} в перитонеальные макрофаги крысы. Полиненасыщенная арахидоновая кислота (АК) и продукты ее окисления являются одной из важнейших сигнальных систем в клетках. В перитонеальных макрофагах АК, освобождаемая из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы A_2, легко окисляется с участием ферментов циклооксигеназ (ЦОГ).

В связи с этим, представлялось целесообразным **исследовать** участие ЦОГ пути окисления АК во влиянии моликсана на $[Ca^{2+}]_i$ в перитонеальных макрофагах крысы.

Методы. В экспериментах использовали два структурно различных ингибитора ЦОГ – индометацин (производное пиразолидинона) и ацетилсалициловую кислоту (аспирин). Индометацин и аспирин обладают противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим эффектами и входят в состав нестероидных противовоспалительных препаратов.

Эксперименты проводили на автоматизированной установке для измерения $[Ca^{2+}]_i$ на базе флуоресцентного микроскопа Leica DM 4000B (Leica Microsystems, Германия).

Результаты. С использованием флуоресцентного Ca^{2+}-зонда Fura-2AM было обнаружено, что преинкубация макрофагов в течение 5 мин с 20 мкМ индометацина или 100 мкМ аспирина вызывает практически полное подавление обеих фаз Ca^{2+}-ответа, индуцированного 100 мкг/мл моликсана. Добавление индометацина или аспирина на фоне уже развившегося входа Ca^{2+}, вызванного моликсаном, также приводит к ингибированию депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги.

Заключение. Показано, что ингибиторы ЦОГ индометацин и аспирин подавляют Ca^{2+}-ответы, вызываемые иммуномодулятором моликсаном в перитонеальных макрофагах крысы. Полученные результаты свидетельствуют об участии ЦОГ и/или продуктов ЦОГ пути окисления АК в комплексном сигнальном каскаде, вызываемом моликсаном и приводящем к увеличению $[Ca^{2+}]_i$ в макрофагах, а также о нежелательности совместного применения в клинической практике нестероидных противовоспалительных агентов и дисульфидсодержащего иммуномодулятора моликсана.

БЫСТРО-СКАНИРУЮЩАЯ ЦИКЛИЧЕСКАЯ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЯ (ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ)

Мухин В.Н., Боровец И.Р., Терехов А.Ю., Клименко В.М.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
mukhin.vn@iemspb.ru

Быстро-сканирующая циклическая вольтамперометрия (БСЦВА) – современный электрохимический метод прижизненной оценки изменений уровня различных веществ в мозге экспериментальных животных. В частности, наиболее распространено применение БСЦВА для регистрации кинетики уровня внеклеточного дофамина в той или иной точке мозга с беспрецедентно высоким временным (10 измерений в секунду) и пространственным (50 - 100 мкм) разрешением. Принцип метода – регистрация силы электрического тока, возникающего при окислении и восстановлении дофамина под воздействием определённым образом изменяющегося во времени электрического напряжения. Чем больше молекул дофамина находится около сенсорного электрода (микроэлектрод на основе углеволокна), тем больше – изменение силы тока. Калибровка электрода на растворах дофамина с известной концентрацией позволяет определить изменение уровня дофамина в концентрационных единицах. Метод может использоваться *in vivo* (в острых экспериментах на наркотизированных животных или в хронических экспериментах на свободно передвигающихся животных) или ex vivo (в экспериментах на срезах мозга животных). В 2016 г. впервые в России метод внедрён нами в практику научных исследований, выполняемых в ФГБНУ "ИЭМ". Для этого потребовалось разработать и сконструировать специальный прибор, позволяющий регистрировать в цифровом виде изменения тока в наноамперном диапазоне при заданном напряжении – потенциостат (инженер Сизов В.В.). Для анализа данных, полученных с помощью потенциостата, нами разработаны компьютерные программы (зарегистрированы в Роспатенте). Одна из них, Voltammograph, позволяет оценить изменение уровня внеклеточного дофамина во времени. Другая, BrainKinetics, предназначена для кинетического анализа, позволяющего оценить по отдельности величину выброса дофамина (например, после экспериментального стимула) и интенсивность его элиминации из межклеточного пространства).

С помощью БСЦВА нами обнаружено новое явление – габитуация выбросов внеклеточного дофамина, выражающаяся в постепенном уменьшении их объёма при повторных возбуждениях нейронов дофаминергических нервных путей стимулами (в эксперименте). Явление наблюдается в дорзальном стриатуме, сердцевине и оболочке прилежащего ядра. То, что природа этого явления, именно габитуация (а не утомление) подтверждается наличием характерных признаков: постепенное уменьшение реакции, но не до нуля, а с выходом на постоянный уровень, возможность возврата к первоначальной величине ответа или полное отсутствие явления под воздействием различных факторов. В наших экспериментах уменьшение величины вызванного электростимуляцией выброса дофамина отсутствовало при введении животному хлорида лития или инсулина (в малых дозах). В экспериментах на переживающих срезах мозга крыс показано, что механизм этого явления локализуется на уровне окончаний дофаминергических нейронов.

Исследования выполнялись в рамках государственного задания ФГБНУ "ИЭМ" по теме фундаментальных научных исследований: FGWG-2025-0018.

ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СОДЕРЖАНИЕ МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ У КРЫС В ПЕРИОДЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА

Никитина А.А., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
doknikitina@yandex.ru

Введение. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) играет ключевую роль в ответах на стресс, в том числе, вызванного болевым воздействием (Menke A., 2018). Механизмы влияния стресса на чувствительность к боли не ясны (Vieira J.S., 2021). Известно, что аргинин-вазопрессин (АВП) обеспечивает адаптацию ГГНС к стрессу, участвует в модуляции боли (Ring R.H., 2005; Aguilera G., 2008).

Цель исследования – оценить влияние 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, ДДАВП, на болевую чувствительность у крыс в позднем периоде витального стресса, определить содержание кортикостерона в крови, нейротрофического фактора мозга (BDNF), моноаминов в теменной коре и спинном мозге.

Методы. Исследование проведено на 41-м самце крыс линии Вистар. Животных разделили на 4 группы: 1 группа (КГ) – интактные крысы; 2 группа (АВП) – 12 крыс, получивших ДДАВП; 3 группа (ВС) – 12 крыс, перенесших витальный стресс, вызванный гибелью партнера от действий хищника – тигрового питона; 4 группа (ВС+АВП) – 12 животных, получивших ДДАВП с 10-х по 14-е сутки после перенесенного витального стресса. ДДАВП вводили интраназально в дозе 2 мкг в течение 5 дней. Болевая чувствительность у крыс оценивалась в тесте термической иммерсии хвоста. Содержание кортикостерона в крови и уровни BDNF в мозге определяли с помощью ИФА; содержание NE, 5-HT, DA и их метаболитов в мозге – с использованием ВЭЖХ.

Результаты. ДДАВП снижал болевую чувствительность у нестрессированных крыс, что сочеталось с повышением в теменной коре содержания NE, DA и BDNF, снижением уровней метаболитов – 5-HIAA и HVA; в спинном мозге повышалось содержание NE, 5-HT и BDNF.

У перенесших стресс крыс болевая чувствительность не изменилась; уровни кортикостерона в крови были повышены; в теменной коре были снижены уровни HVA; в спинном мозге – повышено содержание NE, 5-HT, DOPAC.

У стрессированных животных введение ДДАВП с 10-х по 14-е сутки после стресса оказывало анальгетический эффект, что сопровождалось повышением содержания NE, 5-HT и DOPAC в теменной коре; в спинном мозге – увеличением содержания NE, 5-HT и DOPAC. Пептид значительно повышал содержание кортикостерона в крови крыс этой группы.

Заключение. Введение ДДАВП в позднем периоде витального стресса у крыс вызывало снижение болевой чувствительности, что сочеталось с повышением активности моноаминергических систем на уровне коры и спинного мозга, но не устраняло повышенную активность ГГНС. Применение пептида в периоде отдаленных последствий психической травмы создает благоприятные условия для повышения адаптивных возможностей организма и стрессоустойчивости.

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ПАССИВНЫЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ ПОСТУРАЛЬНЫЕ НАГРУЗКИ КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ ПРИ ГИПОДИНАМИИ

Новикова Т.В., Фроленкова Д.Ю., Яфаров А.З., Сергеев Т.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
prianishnikova.tv@iemspb.ru

Внедрение инновационных технологий оптимизирует жизнедеятельность современного общества, автоматизируя рутинные процессы. Обратная сторона такого прогресса – снижение двигательной активности человека. Малоподвижный образ жизни увеличивает риск развития гиподинамии и приводит к ухудшению кровообращения, в том числе тканей мозга и нервных тканей, что влияет на умственную работоспособность.

Цель исследования – снижение негативного влияния гиподинамии на когнитивные способности человека.

Методы. В исследовании приняло участие 5 мужчин и 5 женщин в возрасте 22.0 (21.3; 23.7) года. У испытуемых отсутствовали активные жалобы и обострения хронических заболеваний.

Протокол исследования включал 5 этапов: 1 – проведение функциональных тестов (ФТ); 2 – лежание на спине с закрытыми глазами (15 минут); 3 – повторное проведение ФТ; 4 – применение колебательной пассивной динамической постуральной (КПДП) нагрузки (15 минут); 5 – третье ФТ. Функциональное тестирование представляло собой последовательное выполнение тестов, направленных на оценку умственной активности и физической работоспособности. Сначала в течение 5 минут испытуемый последовательно вычитал одно и то же заданное двухзначное число из исходного четырехзначного, не проговаривая результаты вслух. Затем испытуемый делал 3 максимальных сжатия кистевого динамометра ведущей рукой с интервалом 30 секунд.

В связи с ненормальным распределением данных, подтвержденным критерием Шапиро – Уилка, применялись непараметрические методы статистического анализа: критерий Фридмана и критерий Вилкоксона с учетом множественного сравнения.

Результаты. Первоначально испытуемые делали 27,0 (15,0; 35,8) итераций мысленного счета и выжимали 26.3 (21.7; 32.9) даН. После 15-минутного лежания результаты устного счета ухудшились до 16.5 (12.0; 25.7) итераций при почти неизменном уровне физической работоспособности 26.7 (21.7; 29.6) даН. Анализ результатов третьего ФТ показал, что количество итераций устного счета возросло до 30.5 (17.3; 34), и физическая работоспособность улучшилась до 27.0 (22.4; 30.0) даН.

При проведении испытания не было выявлено статически значимых изменений физической работоспособности, однако с помощью критерия Фридмана было показано, что постуральные воздействия значимо влияют на когнитивные способности ($p = 0.014$). При этом после нахождения в положении лёжа в течение 15 минут результаты устного счета ухудшились, а последующее применение КПДП нагрузок значимо их улучшило ($p = 0.012$) за счет усиления микроциркуляции и насыщения тканей кислородом.

КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Новоселова Н.Ю.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
nnst-p.p@mail.ru

Нейрональные культуры являются широко используемым в нейробиологических исследованиях экспериментальным инструментом для изучения *in vitro* патогенеза разнообразных заболеваний ЦНС, а также механизмов действия нейропротекторов. В последние годы увеличивается количество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об избирательных или неравных повреждениях полушарий при различных патологиях ЦНС. Однако к настоящему времени нейрональные культуры в качестве платформ для изучения in vitro межполушарных особенностей патогенеза патологических состояний ЦНС и механизмов действия нейропротекторов практически не использовались.

Целью настоящего исследования была разработка экспериментальной клеточной модели на основе культур нейронов, полученных отдельно из коры левого и правого полушарий мозга новорожденных крыс. При этом одним из основных преимуществ выбора постнатальных нейронов, помимо широкого потенциала для генетических манипуляций, является возможность сокращения числа используемых животных, что отвечает биоэтическим принципам 3R (Beaudoin et al, 2012).

Результаты. Проведённый визуальный мониторинг интактных культур клеток, изолированных ферментативно-механическим методом из коры обоих полушарий, показал гетерогенность их состава. В полученных культурах наряду с нейрональными, глиальнымии и плоскими пролиферирующими клетками на разных сроках после посева отмечалось присутствие различных по форме и размерам адгезивных многоклеточных кластеров сферообразной формы – нейросфер (формирование которых является фундаментальным свойством и критерием идентификации стволовых клеток). При этом у отдельных сферических колоний на момент их обнаружения наблюдались процессы миграции из них в радиальном направлении прогениторных клеток с отростчатой морфологией, которые впоследствии формировали обширный плотный монослой.

Заключение. Выявленные *in vitro* нейросферообразующие свойства клеток коры обоих полушарий и другие клеточные феномены представляют значительный интерес и требуют дальнейшего детального анализа. Помимо этого, сами нейросферы могут не только являться объектом исследования, но и служить самостоятельным экспериментальным инструментом, в частности, для изучения механизмов постнатального нейрогенеза при различных повреждениях ЦНС и разработки методов их фармакологической коррекции.

ОЦЕНКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В НЕЙРОНАХ РАЗЛИЧНЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ

Окулова К.М.[1,2], Баранич Т.И.[1,2], Сухоруков В.С.[1,2], Воронков Д.Н.[2]

1 - ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" МЗ РФ, Москва, Россия

2 - ФГБНУ "Научный Центр Неврологии", Москва, Россия

kseniaokul2101@gmail.com

Введение. Старение головного мозга (ГМ) – физиологический процесс, для которого характерны различные нейродегенеративные проявления, во многом обусловленные митохондриальными нарушениями, среди которых - изменение общего митохондриального пула и изменение процессов слияния этих органелл, отражающее адаптационный потенциал митохондрий. Белками-маркерами митохондриального пула и слияния наружных митохондриальных мембран являются транслоказа TOMM20 и Mfn1. Данные о распределении указанных маркеров в различных зонах ГМ человека при старении нуждаются в дополнительном изучении, что и стало целью настоящей работы.

Материалы и методы. Исследование проведено на аутопсийном материале гиппокампа, моторной и сенсорной коры ГМ умерших в возрасте 75 лет и старше (5 случаев). Контрольной группой был аналогичный материал умерших от внезапной сердечной смерти пациентов в возрасте 35 - 44 лет (5 случаев). Распределение маркеров Mfn1 и TOMM20 оценивалось с помощью метода пероксидазной иммуногистохимии. В программе LeicaQWin определялась интегральная плотность иммуногистохимического окрашивания белков Mfn1 и TOMM20 в нейронах вышеперечисленных зон. Статистические данные обрабатывались методом ANOVA.

Результаты. Было обнаружено статистически значимое снижение уровня Mfn1 во II и III слоях моторной коры на фоне его достоверного повышения во II, III и V слоях сенсорной коры при старении относительно контроля. В V слое моторной коры наблюдалось достоверное снижение уровня TOMM20 в группе старения относительно контроля. В нейронах CA1 зоны гиппокампа при старении было обнаружено статистические значимое повышение уровня Mfn1 относительно контроля.

Заключение. В нейронах моторной и сенсорной коры наблюдаются иммуногистохимические признаки снижения адаптационного потенциала митохондрий. При этом происходит увеличение объема митохондриального пула в нейронах сенсорной коры и его уменьшение в нейронах V слоя моторной коры, что демонстрирует уязвимость данного слоя к нейродегенеративным изменениям. Наконец, увеличение уровня Mfn1 в нейронах CA1 зоны гиппокампа при старении может свидетельствовать о компенсаторном слиянии наружных мембран митохондрий и, как следствие, об относительно высокой устойчивости нейронов данной зоны к возрастной нейродегенерации.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗИДЕНТНЫХ МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛОВ В ЭНДОНЕВРИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Петрова Е.С., Колос Е.А.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
iempes@yandex.ru

Актуальность изучения восстановления периферических нервных проводников после механического повреждения связана с высокой частотой травм, которые затрагивают нервные сплетения и часто приводят к утрате трудоспособности. Экспериментальные разработки методов стимуляции восстановления нервов (совершенствование шовной техники и нейропластики, применение кондуитов, соединяющих проксимальный и дистальный сегменты нерва, электростимуляция, разработка клеточной и генной терапии и др.) часто не приводят к их полному функциональному восстановлению. Это объясняется недостатком фундаментальных знаний о молекулярно-клеточных механизмах дегенеративных и репаративных процессов, которые развиваются в нерве после повреждения. Недостаточно изучены клеточные взаимодействия в эндоневрии в ранние сроки после травмы. Неясно, какие клетки первыми реагируют на повреждение и запускают процессы валлеровской дегенерации.

Цель настоящей работы - изучение распределения резидентных макрофагов (RMs) и нейтрофилов в эндоневрии седалищного нерва крысы в ранние сроки после травмы и субпериневрального введения мезенхимных стволовых клеток (МСК).

Методы. Седалищные нервы крыс Вистар-Киото повреждали путем наложения лигатуры (40 с). МСК костного мозга крыс той же линии были получены в ООО "Транстехнологии" (СПб). Подопытным животным субпериневрально вводили суспензию МСК (5×10^4 клеток в 5 мкл среды). Идентификацию RMs эндоневрия осуществляли с помощью иммуногистохимического выявления маркера мононуклеарных фагоцитов белка Iba-1. Используя программу ImageJ, определяли площадь, занимаемую Iba-1^+ клетками эндоневрия. Нейтрофилы исследовали на препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином и толуидиновым синим.

Результаты. Установлено, что активация эндоневральных RMs (выражающаяся в увеличении объема цитоплазмы и утолщении отростков) наблюдается уже через 1 ч после травмы нерва, то есть на несколько часов раньше, чем в эндоневрий мигрируют из кровеносных сосудов нейтрофилы (через 6 ч). Это свидетельствует о том, что RMs первыми реагируют на повреждение и способствуют развитию процессов валлеровской дегенерации. Показано снижение активации RMs и уменьшение плотности распределения нейтрофилов через 1 сут после введения МСК. По-видимому, это происходит под влиянием вырабатываемых МСК противовоспалительных факторов. Механизм влияния экзогенных МСК на нейтрофилы неизвестен. Исследования в этом направлении открывают новую перспективу в понимании раннего воспалительного ответа.

НОВАЯ ГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Попов М.А.
OMCAN Mathematical Institute University of Oxford, Oxford, UK
michael282.eps@gmail.com

Базовые механизмы нейротрансмиттеров достаточно хорошо известны в настоящее время (Brunger et. al., *Curr Opin Struct Biol* **54** 179 - 188,2019), однако, то каким образом эти механизмы организуют сверхбыструю синхронную синаптическую передачу сигналов остается загадкой и актуальной проблемой нейронаук и междисциплинарных математических исследований.

В 2017 Дж. Э. Ротман (Нобелевская Премия 2013) и его коллеги (*FEBS Lett* 2017. 591:3459-3480,) предложили квази-геометрическую модель , которая могла бы объяснить как отдельные SNARE - комплексы с отчетливой геометрической структурой само-изменяются на терминальной стадии освобождения синаптических везикул в результате симметричной кольцеобразной самосборки . Эта модель сегодня более известна как BRH – гипотеза (Buttressed Rings Hypothesis) и была изначально мотивирована интуитивными геометрическими соображениями и элементарными физическими вычислениями (минимальная энергия необходимая для SNAREpins чтобы преодолеть барьер приблизительно равна 30 k_BT : 5 = 6, кратна 6 и внушает возможность некоего Ротмановского "турбо - эффекта" (Turbocharging Effect) напоминающего физический феномен "открывающегося Шампанского" - по словам Ротмана, Оксфордская презентация Trinity 2025).

Взяв за основу данные X-кристаллографии, биохимики нашли, что SNAREpins имеют оптимальное энергетически незатратное распределение в 3D геометрическом пространстве особого рода, которое не ведет к нарушающим структуру перекрытиям. Они показали, что устойчивое существование отчетливых 6-SNAREpins комплексов может потребовать существования неких внутренних колец состоящих из 18 синаптотагминов (Synaptotagmins). Таким образом, биохимия и биофизика синаптических передач требует корректной постановки чисто геометрических задач и формулировки новой геометрической модели, которая смогла бы объяснить геометрические трансформации SNAREpins на основе точных геометрических теорем.

В моей геометрической модели вводится Универсальное Пространство Тейхмюллера населенное геометрическими объектами, чьи измерения (величина, интеграл кривизны) эквивалентны сумме измерений субъобъектов или "геометрических делителей" SNAREpins могли бы моделироваться как некие неподвижные точки геометрического оператора который бы определял возможность трансформации объектов в некую сумму его собственных частей. Иначе говоря, биохимики столкнулись с существованием некой геометрии совершенных чисел в Универсальном Пространстве Тейхмюллера (совершенные числа (6,28,…) представляют сумму своих делителей и могут определяться как само – p флексивные геометрические объекты или Не-Шольцевы Перфектоиды).

В целом, процесс синаптической передачи может описываться, как Поток Тейхмюллера, где везикулы нейрона 1 возникают с некой случайностью μν(стохастической формой), а суммарная Риманова поверхность нейрона 2 допускает, соответственно, только везикулы, где fv являются решениями уравнения Бельтрами с μΣ в L2 - норме. Успешное попадание сигнальной молекулы через мембрану нейрона 3 на pk запускает конформное слияние fv(pk) —> t - SNARE, моделирующееся как Отображение Шварца - Кристоффеля.

Обычная Интер-Универсальная Тейхмюллерова Геометрия (IUTT) Ш. Мочидзуки в данном случае не работает, так как IUTT - арифметическая механика (Фробеноиды, «Театр Ходжа», Etale топология колец и анабелианова реконстракция) производят лишь абстрактный формализм и не допускает биофизической интерпретации (https://doi.org/10.13140/RG.2.2.3445.65762).

В моем докладе на VI Международной Конференции по Математике Нейронаук и ИИ (Июнь 2025 Хорватия) я показал как "Перфектоидность" SNAREpins механизма могла бы точнее описывать геометрическое равновесие или резонансность системы, где внутренние компоненты геометрической структуры совершенно сбалансированы с энергозатратами.

РОЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА В ТЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ АНЕСТЕЗИИ

Привалова С.А.
ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
privamariya@yandex.ru

Введение: Применение стандартных методов обезболивания в послеоперационном периоде не у всех пациентов дает положительный результат; а пациенты с разным психоэмоциональным статусом отличаются по степени выраженности болевого синдрома и реакции на анальгезию; однако, в настоящее время при выборе препаратов и методов для обезболивания не учитываются психоэмоциональные особенности конкретного пациента.

Цель исследования: оценить эффективность различных видов обезболивания у пациентов в раннем периоде после абдоминальных оперативных вмешательств в зависимости от психоэмоционального статуса больного.

Материалы и методы исследования: в исследовании приняли участие 27 пациентов мужского пола, находившиеся на лечении в клинике общей хирургии по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта. Пациентам выполнялись хирургические вмешательства равного объема на органах брюшной полости (эндотрахеальный наркоз, лапаротомия). Все пациенты до и после хирургического вмешательства проходили психологическое тестирование, по результатам которого они относились к группе с умеренно и сильно выраженными негативными переживаниями (по шкале Изарта (шкала дифференциальных эмоций)), основную группу представили 15 пациентов, которым к стандартной послеоперационной терапии был добавлен препарат габапентин (300мг 3р/день в течении 5 дней; контрольная группа – 12 пациентов, получающих стандартную обезболивающую терапию (НПВС, наркотические анальгетики).

Результаты исследования: в ходе лечения, на 6 сутки было отмечено улучшение эмоционального фона, снижение болевых ощущений у пациентов основной группы в 76.4% случаев; в контрольной группе – в 51.3%. Также в основной группе течение послеоперационного периода шло без осложнений, в отличие от контрольной группы, где наблюдалось 3 осложнения.

Заключение: Оценка психоэмоционального статуса пациента по шкале Изарта (выраженность негативного эмоционального переживания) позволяет подобрать более эффективный индивидуальный протокол послеоперационного лечения. Пациент-ориентированная обезболивающая терапия с добавлением габапентина не только способствует уменьшению болевого синдрома у негативно настроенного пациента, но в целом улучшает его субъективное состояние и качество жизни в раннем послеоперационном периоде, что подтверждается данными оценки физиологических параметров (частоты пульса, вариабельности сердечного ритма).

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Рыбникова Е.А., Баранова К.А.
ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
rybnikovaea@infran.ru

На современном этапе перед фундаментальной наукой государством поставлены задачи по необходимости реализации практического потенциала научных исследований для достижения национальных целей развития России, касающихся укрепления здоровья населения. Не вызывает сомнений, что результаты отечественных физиологических исследований могут внести существенный вклад в решение таких насущных проблем здравоохранения, как повышение эффективности клинической и превентивной медицины, преодоление фармакорезистентности, достижение здорового и активного долголетия населения. Однако, успешной реализации инновационного потенциала физиологии мешает ряд ограничений и проблем, затрудняющих широкое внедрение биомедицинских разработок в практику здравоохранения. Доклад посвящен рассмотрению этих вопросов на примере трансляционного цикла технологии гипоксического кондиционирования, которая разработана авторами на основе многолетних фундаментальных исследований коллектива, посвященных изучению физиологических эффектов и механизмов умеренных гипоксических воздействий.

Гипоксическое кондиционирование (ГК) – это воздействие на организм умеренной периодической гипоксией в определенных режимах, мобилизующее адаптационные возможности организма. В экспериментах на лабораторных животных описан широкий спектр протективных эффектов ГК в моделях различных заболеваний, от тревожно-депрессивных расстройств до сахарного диабета 1 и 2 типа. Получены доказательства стимулирующего влияния ГК на процессы нейропластичности и когнитивные функции, в том числе при возрастных деменциях. Детально охарактеризованы молекулярно-клеточные и системные механизмы, реализующие как превентивные, так и терапевтические эффекты ГК. Таким образом, в многолетних экспериментальных исследованиях сформирована доказательная база перспективности ГК в качестве возможной медицинской технологии для профилактической и клинической медицины, а также для геропротекции. Что необходимо для дальнейшего трансфера технологии в медицину и реальный сектор экономики? Какие инструменты поддержки уже существуют? Какие проблемы трансляционного цикла биомедицинских разработок не решены? В результате обсуждения данных вопросов в докладе будет сделано заключение, что меры, необходимые для обеспечения высокой степени трансфера биомедицинских технологий, должны включать изменение подхода к планированию фундаментальных исследований, а также государственные и негосударственные инструменты поддержки научных организаций и коллективов, выполняющих инновационные физиологические исследования.

Поддержано средствами федерального бюджета в рамках ФП “Биомедицинские когнитивные технологии будущего” (№ FMMU-2025-0003).

ВЛИЯНИЕ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ПАССИВНОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ КРОВИ

Рыжов М.В., Кузнецова Ю.А., Яфаров А.З., Куропатенко М.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
mikeostex@mail.ru

В современном обществе гиподинамия охватывает всё более широкие и более молодые слои населения. Одним из возможных способов профилактики и реабилитации последствий гиподинамии является колебательная пассивная динамическая постуральная (КПДП) нагрузка. **Цель** данного исследования – определение влияния КПДП воздействий на микроциркуляцию крови в организме человека.

Методы. В исследовании приняли участие 5 мужчин и 5 женщин со средним возрастом 25.3 ± 1.7 года, у которых отсутствовали жалобы на острые заболевания или обострения хронических заболеваний. У испытуемых регистрировали показатели микроциркуляции крови в перфузионных единицах (пф.ед), записанные прибором лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) ЛАЗМА-ПФ на висках и лодыжках. Протокол исследования состоял из двух этапов: испытуемые 10 минут лежали на спине с закрытыми глазами, затем 10 минут подвергались КПДП нагрузкам, пассивно лежа на поворотном столе. Сравнивали показатели микроциркуляции крови в коже головы в области висков и в коже голеней. Всего анализировали 40 ЛДФ-грамм, записанных прибором в первые 5 минут лежания и в последние 5 минут КПДП нагрузок.

В связи с ненормальным распределением данных, подтвержденным критерием Шапиро – Уилка, для статистического анализа применяли непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных выборок. Все записи ЛДФ-грамм были сгруппированы в зависимости от уровня перфузии в коже височного отдела головы в первые 5 минут лежания: 1 – гипоперфузия (<10 пф.ед), 2 – удовлетворительная перфузия (10-15 пф.ед), 3 – качественная перфузия (>15 пф.ед). Далее сравнивались показатели микроциркуляции в коже головы и в коже голеней в двух положениях тела в трёх выделенных группах.

Результаты. В группе с исходной гипоперфузией после КПДП-воздействия статистически значимо улучшился показатель микроциркуляции в области головы с 6.6 (5.3; 7.0) до 7.0 (6.3; 7.7) ($p < 0.001$) пф.ед. Аналогичное улучшение наблюдалось в группе с удовлетворительной перфузией: показатель микроциркуляции в области головы увеличился с 12.9 (11.3; 14.1) до 14.0 (10.4; 16.2) ($p = 0.008$). В группе с качественной перфузией значимо увеличились показатели и в коже головы с 18.8 (16.9; 22.6) до 23.4 (18.6; 23.9) ($p < 0.001$), и в коже голеней с 16.5 (14.9; 19.6) до 17.4 (13.2; 21.0) ($p < 0.001$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значимое положительное влияние колебательных постуральных воздействий на микроциркуляцию крови, что позволяет рекомендовать КПДП нагрузки для профилактики и устранения последствий гиподинамии.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЫШИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В ЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЕ

Рябуха А.В.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия
andrew13579andrew@gmail.com

Поджелудочная железа находится в зоне воздействия облучения при лучевой терапии рака желудка. Вызванное облучением нарушение синтеза пищеварительных ферментов экзокринной части железы влияет на течение радиоиндуцированных расстройств желудочно-кишечного тракта.
Цель работы – оценить морфологическое состояние экзокриноцитов поджелудочной железы мыши на разных сроках после однократного рентгеновского облучения.
Методы. Исследование экзокринной части поджелудочной железы мышей-самцов (n = 15) проведено на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, на светооптическом уровне. Фрагменты железы после облучения на передвижной рентгенотерапевтической установке фиксировали на 3-и, 7-е сутки после однократного воздействия в дозе 10 Грей и 25-е сутки в дозе 14 Грей. Обе дозы на данной установке вызывают острую лучевую болезнь и определены для мышей как летальные. Морфометрический анализ проводили с помощью светового микроскопа Scope A1 и лицензионной программы ZEN 2.3. На гистологических срезах морфометрически охарактеризованы секреторные отделы панкреатических ацинусов.
Результаты. На 3-и сутки средняя площадь экзокриноцитов составляет 64.45 ± 4.82 мкм^2, на 7-е сутки – 31.84 ± 3.31 мкм^2, на 25-е сутки – 19.00 ± 1.19 мкм^2. Средний диаметр ядер на 3-и сутки составляет 3.81 ± 0.10 мкм, на 7-е сутки – 3.62 ± 0.11 мкм, на 25-е сутки – 2.30 ± 0.09 мкм. Все полученные данные значительно ниже показателей нормы и тенденция к снижению сохраняется в отдаленные сроки. Большинство экзокриноцитов независимо от сроков практически лишены гранул секрета. В стромальной части железы отмечено снижение плотности соединительной ткани и реактивные изменения гемокапилляров микроциркуляторного русла. В экзокринной части поджелудочной железы реактивные изменения после однократного рентгеновского облучения в летальных дозах носят неспецифический характер: снижение морфометрических показателей площади клеток и диаметров ядер экзокриноцитов, отсутствие секреторных гранул в апикальной части клеток.
Заключение. Полученные данные свидетельствуют о снижении функциональной активности панкреатоцитов, нарушении синтеза ферментов этими клетками, ухудшении кровоснабжения железы вследствие поражения гемокапилляров микроциркуляторного русла.

РОЛЬ ПРАВОГО БАЗОЛАТЕРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛИНЫ В ФОРМИРОВАНИИ ТРЕВОЖНОСТИ У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Самсонова Е.А.

ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им акад. С. П. Королева", Самара, Россия

liza_sams@mail.ru

Цель исследования. Изучение вклада структур миндалевидного комплекса в развитие зависимого поведения представляет значительный интерес для нейробиологии. Целью данной работы является оценка роли правого базолатерального ядра минадилины в регуляции тревожности и поведенческих реакций у крыс подросткового возраста с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. В исследовании использовались 6 самцов крыс подросткового возраста (3 месяца). Животные подвергались алкоголизации 5%-ным раствором этанола в течение 3 недель. После этого у части животных было проведено разрушение правого базолатерального ядра миндалевидного комплекса под эфирным наркозом с применением стереотаксического прибора. Восстановительный период после операции составил 12 дней. Для оценки уровня тревожности и исследовательского поведения использовались тесты "Крестообразный приподнятый лабиринт" и "Темно-светлая камера".

Результаты. Установлено, что разрушение правого базолатерального ядра миндалины оказывает влияние на поведение алкоголизированных животных. В крестообразном приподнятом лабиринте крысы с амигдалэктомией совершали больше выходов в открытые рукава (в среднем 8.7 против 4.3 у контрольной группы) и проводили в них больше времени (в среднем 126 с против 72 с). Соотношение времени пребывания в открытых и закрытых рукавах также было выше у экспериментальной группы животных, что указывает на снижение уровня тревожности. В тесте "Темно-светлая камера" крысы с разрушенной миндалиной проводили больше времени в светлом отсеке (81.6 с против 53.3 с у контрольной группы) и чаще переходили между отсеками (5.3 перехода против 3.3 перехода в среднем у контрольной группы), что также свидетельствует об уменьшении тревожности.

Заключение. Разрушение правого базолатерального ядра миндалевидного комплекса у крыс подросткового возраста после алкоголизации приводило к снижению тревожности и увеличению исследовательской активности.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОИСКУ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА ПОДАВЛЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Силькис И.

ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

isa-silkis@mail.ru

В последние годы при различных неврологических заболеваниях наблюдают изменения в ограде мозга (клауструме). Ограда существенно влияет на функционирование ЦНС, благодаря реципрокным связям со многими корковыми и подкорковыми структурами. Понимание механизмов этого влияния может быть полезным для поиска новых методов лечения. Нами предложен унифицированный механизм функционирования нейронных цепей кора-базальные ганглии-ограда-кора и кора-базальные ганглии-таламус-кора, являющихся частями более сложных сетей в ЦНС. Из этого механизма следует, что при лечении болезней Паркинсона и Альцгеймера для улучшения двигательной активности, сенсорного восприятия и памяти необходимо повысить активность нейронов ограды, таламуса и коры, однако это может вызвать такие побочные эффекты как галлюцинации и бред. Их подавление при лечении психических заболеваний, наоборот, может вызвать побочные эффекты в виде ухудшения двигательной активности, сенсорного восприятия и памяти. С учетом известных данных о расположении рецепторов разных типов на нейронах указанных структур, нами предложен нейрохимический подход к поиску методов лечения, направленных на снижение выраженности побочных эффектов. Указано на необходимость избирательно воздействовать на те рецепторы, плотность которых в коре невелика, так как активность нейронов коры зависит в основном от степени ингибирования ограды и таламуса со стороны базальных ганглиев. Из проведенного анализа следует, в частности, что при лечении болезни Паркинсона к меньшим побочным эффектам приведет использование антагонистов аденозиновых A2A и серотониновых 5-HT2A рецепторов. Следствия предлагаемого механизма согласуются с клиническими данными о том, что у пациентов с болезнью Паркинсона антагонист 5-HT2A рецепторов пимавансерин и антагонист A2A рецепторов истрадефиллин подавляют вызванные леводопой дискинезию и галлюцинации. Кроме того, блокада A2A рецепторов снижала когнитивные нарушения и улучшила гиппокамп-зависимую память. Поэтому, использование истрадефиллина при лечении БП может способствовать улучшению не только двигательных, но и когнитивных характеристик. Предлагаемый подход указывает на пользу комплексного воздействия на рецепторы определенных типов, как на форму терапии, подавляющую побочные эффекты. Согласованность с известными данными указывает на возможность использования предлагаемого механизма для поиска новых более безопасных лекарственных веществ.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССА МЕТОДОМ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Слесаренко М.М.[1], Благинин А.А.[1,2,3]

1 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

3 - ГАОУ ВО ЛО "Ленинградский государственный университет им. А. С. Пушкина", Санкт-Петербург, Пушкин, Россия

m.slesar91@gmail.com

Авиационные специалисты выполняют служебные задачи в условиях значительной психоэмоциональной и физической нагрузки. Длительное воздействие стрессоров может приводить к формированию хронической тревожности, снижению когнитивных функций и повышению риска развития психосоматических заболеваний. Поиск немедикаментозных методов лечения и профилактики стресса остаётся актуальной задачей авиационной медицины. Одним из перспективных методов является гипоксическое прекондиционирование (ГПК), основанное на кратковременном воздействии умеренной гипоксии, что активирует адаптационные механизмы и повышает неспецифическую устойчивость организма к различным неблагоприятным факторам.

Методы. В нашем исследовании приняли участие 58 практически здоровых мужчин в возрасте 22 - 28 лет, являющихся авиационными специалистами. Контрольную группу составили 26 человек сопоставимого возраста и пола. Для оценки психоэмоционального состояния использовались валидированные методики: опросник САН, шкала ситуативной тревожности Спилбергера–Ханина, шкала оценки стресса по Щербатых, а также опросники SF-36 и PSM-25. Основная группа прошла трёхдневный курс ГПК. Тренировка состояла из четырех циклов, каждый включал стадию гипоксии (5 минут, поддержание сатурации на уровне 85%) и гипероксии (3 минуты, от 25% до 33% O_2).

Результаты. По завершении курса ГПК отмечено достоверное снижение ситуативной тревожности (с 47.3 до 30.8 баллов, $p < 0.05$), улучшение показателей самочувствия (с 4.4 до 6.4 баллов), активности (с 4.4 до 6.0 баллов), и настроения (с 5 до 6.4 баллов) по методике САН ($p < 0.05$), уменьшение уровня стресса по методике Щербатых (с 14.,0 до 7.2 баллов, $p < 0.05$). Дополнительно зафиксирована положительная динамика по опросникам SF-36 и PSM-25, однако без статистически значимых различий. Эти данные можно рассматривать как тенденцию к улучшению общего состояния здоровья.

Заключение. Краткосрочный курс гипоксического воздействия оказал выраженный анксиолитический и стресс-протективный эффект. Данные результаты подтверждают эффективность ГПК как метода лечения и профилактики стрессовых состояний у молодых мужчин, работающих в условиях высокой эмоциональной напряжённости. Вероятно, ключевым фактором является активация адаптационных систем организма, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и симпато-адреналовой, что способствует повышению стрессоустойчивости.

Для более глубокого понимания наблюдаемых эффектов, необходимы дальнейшие исследования с расширением выборки и увеличением периода наблюдения.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС КАК ПРЕДИКТОР АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Смешная В.А.[1], Апраксина Н.К.[1,2]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

viktoriyasmeshnaya@mail.ru

Актуальность исследования: гиппокамп является частью лимбической системы головного мозга, входит в состав височной доли и находится в глубине больших полушарий. Он обеспечивает обонятельные реакции и пространственную ориентацию, играет большую роль в таких важных процессах, как обучение и память. Гиппокамп регулируется глутаматергической медиаторной системой и выступает ведущим звеном в патогенезе аддиктивных расстройств. Глутаматергическая система является главной мишенью воздействия глюкокортикоидов, уровень которых при стрессе матери во время беременности повышается, что может быть причиной развития аддиктивного расстройства. Поиск маркеров (предикторов) раннего патологического процесса при аддиктивном расстройстве, особенно в детском возрасте, является приоритетной задачей для современной медицины.

Цель исследования: определить особенности морфологического строения гиппокампа потомства крыс в норме и под влиянием пренатального стресса на раннем этапе постнатального развития. Установить взаимосвязь между постстрессорными изменениями гиппокампа и последующими психоэмоциональными нарушениями у потомства.

Материалы и методы: обзор информации в русскоязычных (eLibrary, CyberLeninka) и англоязычных (PubMed) базах данных научной литературы. Объект исследования – интактное одномесячное потомство крыс популяции Wistar и потомство пренатально стрессированных в первой половине беременности крыс. Оценка аддиктивных нарушений в тесте на предпочтение 5% раствора этилового спирта. Установление морфофункциональных изменений гиппокампа потомства крыс на 30 сутки постнатального развития с окрашиванием по методу Ниссля крезиловым фиолетовым и толуидиновым синим, для оценки количества нейронов, состояния хроматофильного вещества, ядер нервных и глиальных клеток.

Результаты: поле CA3 является наиболее подверженной изменениям областью гиппокампа. Пренатальный стресс вызывает морфофункциональные изменения в поле CA3 гиппокампа, а именно снижение плотности нейронов, площади хроматина в клетках, плотности шипиков дендритов, длины и количества ветвлений апикальных дендритов пирамидных нейронов, что приводит к атрофии дендритнов в гиппокампе. Обнаруживаются сморщенные и гиперхромные клетки. Встречаются такие явления, как кариопикноз и кариолиз, в результате которого происходит расплавление ядра клетки, образуются безъядерные клетки-тени. Потомство, пережившее пренатальный стресс в большей степени подвержено аддиктивным расстройствам, оцениваемым по увеличению потребления 5% раствора этилового спирта.

Выводы: морфофункциональные изменения в поле CA3 гиппокампа потомства крыс, переживших пренатальный стресс, могут обусловливать развитие психоэмоциональных нарушений аддиктивного характера у крысят на ранних этапах постнатального развития.

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА У СТУДЕНТОВ

Соколова Е.А.[1,2], Ефимова Д.А.[1], Яфаров А.З.[1], Гусева Н.Л.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГАОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В. И. Ульянова (Ленина) ", Санкт-Петербург, Россия

evgeniia.ans@gmail.com

В современном обществе высокий уровень стресса является серьезной проблемой. Стресс вызывает изменения в биоэлектрической активности головного мозга человека, и потому метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) может быть использован для выделения специфических паттернов ЭЭГ как реакции на стресс.

Цель исследования: выявление функциональных состояний испытуемого (нормальное состояние, умеренный или выраженный стресс) при предъявлении фото и видео стрессовых раздражителей.

Методы. Для проведения исследования был сформирован испытательный стенд, состоящий из экрана с динамиками для предъявления аудиовизуальных стимулов испытуемому и регистратор ЭЭГ. В исследовании приняли участие 5 человек в возрасте 20-23 лет, прошедшие тесты для оценки их физического и эмоционального состояния. Проводилась 21 канальная фоновая регистрация ЭЭГ в спокойном бодрствовании и при предъявлении нейтральных (черный экран) и негативно окрашенных стимулов (20 изображений и 2 видеофрагмента). Для оценки реакции испытуемого на стресс используются коэффициенты гемоликвородинамики (КГЛД), асимметрии альфа-ритма, амплитуда и латентность Р300, процентное соотношение ритмов ЭЭГ.

Анализировали ЭЭГ в следующих сегментах: 1 – фон до стимуляции; 2 – стимуляция нейтральным стимулом; 4 – изображениями; 6, 8 – видеофрагментами.

Результаты. В результате, во всех сегментах, включая фон, КГЛД у 4-х испытуемых преимущественно был повышен, что может свидетельствовать о повышении внутричерепного давления, и указывать на умеренный и выраженный стресс. У 5-го испытуемого во всех сегментах преобладало состояние, соответствующее отсутствию стресса. Коэффициент асимметрии альфа-ритма находился в пределах нормы у 2-го испытуемого, а у остальных – соответствовал умеренному стрессу. Значение амплитуды Р300 у 3-го испытуемого указывало на стресс только на 4 и 8 сегментах, у других участников стресс наблюдался на сегментах 2, 4, 6, 8. Значение латентности Р300 у испытуемого 1 на сегментах 2, 4, 6, 8 свидетельствовало об умеренном и выраженном стрессе, у остальных – признаки стресса на отдельных сегментах. Процентное соотношение альфа-ритма говорило о среднем и высоком уровне стресса у 2, 3 испытуемых во всех сегментах, а у 1 и 4 на некоторых. Процентное соотношение тета-ритма, указывающее на наличие стресса, было только у испытуемых 1 и 3.

Заключение. По результатам исследования выявлены электроэнцефалографические признаки стресса, выраженность которых была индивидуальна. Применение представленных методов позволяет установить специфику реакций на стресс-воздействие.

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Сотников Н.С.[1], Поляков Ю.И.[1,2,3], Соколова М.Г.[4]

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

2 - ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

4 - ФГБУ *"Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

nikita.sotnikov@rambler.ru

Введение. Изучение роли центральных и периферических регуляторных механизмов нервной системы в формировании дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) 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 Excel 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 ДВНЧС выявленные изменения биоэлектрической активности жевательных мышц коррелируют с ирритативными изменениями стволовых структур головного мозга по данным ЭЭГ ($p < 0.05$).

ПОВЕРХНОСТНОЕ ЭКГ - КАРТИРОВАНИЕ У КРЫС ЛИНИИ SHR И НИСАГ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗИСА

Суслонова О.В., Смирнова С.Л., Рощевская И.М.
ФГБУН ФИЦ "Коми научный центр Уральского отделения РАН, Сыктывкар, Россия
evgeniu2006@inbox.ru

Артериальная гипертензия (АГ) – определяющий фактор в развитии гипертрофии, вызывающей структурные и электрофизиологические изменения в миокарде, которые могут приводить к возникновению различных видов аритмий, повышая риск внезапной сердечной смерти. Поверхностное ЭКГ – картирование – перспективный метод, который позволяет получать наиболее полную информацию об изменениях электрического поля сердца (ЭПС). Исследование проведено у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR (n = 12) и крыс со стресс индуцированной АГ – линии НИСАГ (n = 10). Поверхностное ЭКГ-картирование проводили от 64 электродов. Статистический анализ проводили критерием Манна-Уитни по сравнению с крысами популяции Вистар (n = 10) того же пола и возраста. В результате исследования показано достоверно большее САД у крыс линий SHR и НИСАГ (191 ± 25 мм.рт.ст. / 203 ± 14 мм.рт.ст.) по сравнению с крысами линии Вистар (125 ± 5 мм.рт.ст.). У крыс линии SHR и НИСАГ показаны значимо большие показатели толщины ЛЖ и МЖП по сравнению с крысами линии Вистар. Кроме того, показано значимо большая толщина ПЖ у крыс линии НИСАГ (1.5 ± 0.2мм) по сравнению с SHR (1.2 ± 0.1мм) и Вистар (1.0 ± 0.2мм). Анализ амплитудно-временных параметров ЭПС у крыс линий SHR и НИСАГ по сравнению с крысами линии Вистар показал более раннее время формирования поля (-12.2 ± 1.1мс / -12.9 ± 0.9мс / -11.4 ± 0.3 мс), более позднее время достижения положительным экстремумом своего максимального значения (4.1 ± 0.5 мс / 7.1 ± 2.5 мс / -0.2 ± 1.5 мс) и увеличение общего времени деполяризации желудочков (20 ± 2 мс / 22 ± 1 мс / 17 ± 1 мс). У крыс линии НИСАГ по сравнению с крысами линий SHR и Вистар показано значимое большее время достижения первой инверсии кардиопотенциалов (0.5 ± 0.6 мс / -5.2 ± 1.1 мс / -5.6 ± 0.8 мс), значимо меньшая амплитуда положительного экстремума (0.79 ± 0.31 мВ / 1.16 ± 0.27 мВ / 1.01 ± 0.27 мВ), большая амплитуда абсолютного значения отрицательного экстремума (-1.32 ± 0.23мВ / -1.01 ± 0.32мВ / -0.83 ± 0.33 мВ) и большее время достижения отрицательным экстремумом своего максимального значения (8.4 ± 0.9 мс / 0.8 ± 1.0 мс / 1.1 ± 1.5 мс).

Заключение. Гипертрофия ЛЖ у крыс линии SHR и НИСАГ отражается изменением амплитудно-временных параметров ЭПС по сравнению с крысами Вистар. У крыс линии НИСАГ выявлены более выраженные изменения параметров ЭПС по сравнению с крысами SHR, что вызвано совместным влиянием гипертрофии ЛЖ и ПЖ.

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩИХ И ЗАЩИТНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦНС

Тютюнник Т.В., Вильникова В.А., Карпенко М.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
mnkarpenko@mail.ru

Уже довольно давно известно, что глюкокортикоиды (ГК) оказывают модулирующее действие на процессы нейропластичности, нейрогенеза и синаптическую передачу, что в свою очередь влияет на поведение. Причем уже показано, что ГК могут как поддерживать, так и нарушать нейронные функции. Существенным элементом в определении вектора влияния ГК на мозг является исследование механизмов их действия на молекулярном и клеточном уровнях.

Целью данного исследования было изучение влияния однократного введения синтетического глюкокортикоида – дексаметазона – на активность ферментов метаболизма биогенных аминов и продукцию некоторых нейроспецифических белков.

Методы. Работа выполнена на крысах Вистар (n = 20), которые случайным образом были разделены на две группы по 10 особей в каждой. Первая группа получала однократно внутрибрюшинно инъекцию физиологического раствора, а вторая – дексаметазона в дозе 8 мг/кг. Через 18 часов после введения у животных извлекали стриатум, гиппокамп и префронтальную кору, анализировали содержание биогенных аминов, уровень мРНК ферментов их метаболизма, уровень мРНК и белка GAP-43, содержание и активность цистеиновой протеазы кальпаин-2.

Результаты. Оказалось, что введение дексаметазон в выбранной дозе в стриатуме приводит к 3-х кратному снижению скорости внутриклеточного метаболизма дофамина ($p = 0.001$) и вызывает 2-х кратное снижение содержания серотонина ($p = 0.002$); в гиппокампе, напротив, уровень серотонина увеличивается в 1.8 раза ($p = 0.001$); в префронтальной коре выявлено 2-х кратное снижение норадреналина и снижение скорости обмена серотонина. Изменение скорости обмена моноаминов, вероятно, связано с изменением активности ферментов их метаболизма. В частности, нами показано, что дексаметазон вызывает: 30% снижение уровня мРНК МАО-В в стриатуме ($p = 0.008$), снижение мРНК МАО-А на 40% ($p = 0.009$) и повышение мРНК ТРН2 на 30% ($p = 0.032$) в гиппокампе.

Также мы показали, что введение дексаметазона в выбранной дозе приводит к повышению уровня белка GAP-43 и активации кальпаина-2 в стриатуме и префронтальной коре крыс; однако продукция белка кальпаина-2 увеличивается в стриатуме и снижается в префронтальной коре.

Заключение. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что дексаметазон может быть использован для модуляции уровня моноаминов в мозге и для усиления продукции GAP-43 и других белков, имеющих решающее значение для функционирования ЦНС.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI НА СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕГО БЕЛКА В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

Уранова В.В.[1], Ломтева Н.А.[2], Теплый Д.Л.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Астраханский Государственный медицинский университет" МЗ РФ, Астрахань, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева", Астрахань, Россия

fibi_cool@list.ru

Актуальность исследования влияния экстракта *Scutellaria baicalensis* Georgi (*SB*G) на уровень общего белка в условиях "социального" стресса обусловлена растущей потребностью в эффективных растительных лекарственных средствах для адаптации организма к стрессу. "Социальный" стресс негативно влияет на метаболические процессы, что может вызывать изменения биохимических показателей, таких как уровень общего белка, необходимого для клеточного функционирования и гомеостаза. Изучение экстракта из корней *SB*G может привести к новым подходам в профилактике и лечении стресс-индуцированных расстройств, что имеет важное значение для медицины (Ясенявская А. Л., 2024).

Целью работы явилось проведение оценки влияния экстракта *SB*G на содержание общего белка в условиях "социального" стресса. Объектом исследования служил экстракт *SB*G. Исследование провели на модели "социального" стресса. Работа выполнена на шести сформированных группах нелинейных самцов белых крыс: контрольной (I, n = 10); животных, которым вводили экстракт *SB*G (II, n = 10); особей агрессоров (n = 7) и жертв (n = 7), подвергавшихся воздействию "социального" стресса (III-IV); крыс с доминантным (n = 7) и субмиссивным (n = 7) типами поведения, получавших *SB*G в условиях "социального" стресса (V-VI). Уровень белка определен в плазме крови фотометрическим биуретовым методом, основанном на их реакции с ионами меди в щелочной среде и, как следствие, образования комплекса (Malakhova M. Ya., 1995). Статистическая обработка выполнена с помощью: теста Шапиро-Уилка и t-критерия Стьюдента ("Statistica 10").

Результаты. При отсутствии формирования "социального" стресса в группах контроля и экстракта *SB*G не зафиксированы достоверные изменения содержания общего белка в плазме крови. Моделирование "социального" стресса у особей, получавших воду для инъекций, по сравнению с контрольной группой привело к статистически значимому уменьшению уровня общего белка как у агрессоров, так и у жертв ($p < 0.05$). Установлено, что применение экстракта *SB*G привело к коррекции стрессогенного состояния в сравнении с группами стресс-агрессоры и стресс-жертвы, что выражалось в увеличении уровня общего белка у животных с агрессивным и субмиссивным типом поведения ($p < 0.05$).

Заключение. Результаты исследования воздействия экстракта *SB*G на содержание общего белка в условиях "социального" стресса подчеркивают его потенциал в качестве натурального адаптогена и открывают перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий в области коррекции стрессовыми нагрузками.

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС

Хабиб С., Новожилов А.В., Алексеева О.С., Ганем А., Гончаров Н.В.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
samarmarhabeeb@gmail.com

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) представляет собой глобальную проблему из-за высоких показателей заболеваемости и смертности. Фактором летальности ВП является острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Существует несколько экспериментальных моделей ОРДС с введением липополисахарида (ЛПС).

Цель исследования. Исследовать влияние нормобарической гипоксии (НГ) и НГ в сочетании с ЛПС на биохимические показатели плазмы крови крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах аутбредной линии Вистар. Было сформировано 5 групп, каждая из которых насчитывала не менее 6 животных: интактный контроль (ИК), 1 и 3 суток после НГ с 3% O_2 (НГ1 и НГ3), 1 и 3 суток после НГ с ЛПС 10 мг/кг в/м через 5 - 10 мин после НГ (НГ1+ЛПС и Г3+ЛПС). Длительность гипоксии составила в среднем 16 мин. Критерий прекращения экспозиции - дыхание Чейн-Стокса или гаспинг-дыхание у любой из крыс в барокамере.

Результаты. Визуальная оценка поражения легких свидетельствует о существенном поражении легких по сравнению с ИК в группах НГ1 и НГ3. В группах НГ1+ЛПС и Г3+ЛПС поражение легких было более выраженным. Концентрация лактата в плазме снижалась в группах НГ1, НГ1 + ЛПС, НГ3 + ЛПС на 32, 54 и 41% соответственно. В эритроцитах наблюдалось достоверное снижение глюкозы, лактата и пирувата в группе НГ3 на 32, 16 и 15% соответственно. В группе НГ3 + ЛПС в эритроцитах снижена глюкоза на 29%, но повышено значение лактата на 82% по сравнению с НГ1 + ЛПС. Соотношение (лактат эритроцитов)/(лактат плазмы) повышено в группах НГ1, НГ1 + ЛПС и НГ3 + ЛПС на 53, 97 и 106% соответственно. Кроме того, в эритроцитах группы НГ3 + ЛПС снижен уровень глюкозы и пирувата на 28 и 39% соответственно. Расчет общей концентрации метаболитов в крови показал снижение глюкозы у крыс группы НГ3 на 28% и лактата у крыс группы НГ1 + ЛПС на 40%. Показатели у крыс группы НГ3 + ЛПС близки к норме, однако изменение концентрации лактата между НГ1 + ЛПС и НГ3 + ЛПС составило 71%, тогда как между НГ1 и НГ3 всего 4%.

Заключение. Сходные изменения концентрации лактата плазмы и соотношения (лактат эритроцитов)/(лактат плазмы) в группах с максимальным поражением легких, вероятно, являются одним из звеньев адаптации при воздействии НГ на организм. При сочетанном воздействии НГ и ЛПС эффект более выражен. Обсуждается механизм адаптивных изменений.

Источник финансирования: госзадание ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОДНОКРАТНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕ НА ВРЕМЕННЫЕ И АМПЛИТУДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Хабибуллин А.Ф., Лифанова А.С.
ФГАОУ ВО "Казанский федеральный университет", Казань, Россия
ramshtein421@gmail.com

Актуальность: Кофе – распространенный напиток во всем мире. Кофеин, содержащийся в кофе способен оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему, увеличивая периферическое сопротивление сосудов и вызывая изменение частоты сердечных сокращений.

Целью исследования является оценка влияния однократного употребления кофе на амплитудные и временные характеристики ЭКГ.

Материалы и методы: В исследовании принимали 10 юношей и девушек от 18 до 23 лет. Без хронических заболеваний с их добровольного информированного согласия. Для приготовления кофе использовали рожковую кофеварку, в которую загружали 18 г кофе (350 мг кофеина на 200 мл кофе). Измерения проводились до, непосредственно после употребления кофе, на 10, 45, 90 минутах. ЭКГ регистрировали во 2-ом стандартном отведении, анализировали при помощи программного обеспечения Biopac Student Lab System и Origin.

Результаты: Наблюдались достоверные изменения длительности зубца P непосредственно после употребления кофе (0.092 ± 0.07 с $p < 0.05$). В длительности сегмента и интервала PQ достоверных изменений не обнаружено, однако у сегмента PQ имелась тенденция к повышению длительности. Достоверные изменения были выявлены при анализе длительности интервала QT сразу после употребления кофе ($0.36 \pm 0{,}001$ с, $p < 0.05$), по сравнению с контрольными значениями (0.35 ± 0.007 с). Вместе с этим наблюдалось достоверное уменьшение ЧСС (74.9 ± 4 уд/мин, $p < 0.05$ на 45 и 90 минутах) по сравнению с контролем (83.6 ± 4 уд/мин $p > 0.05$). Отсутствовали достоверные изменения амплитуды зубца P и T, однако наблюдалась тенденция к снижению амплитуды зубца P. Достоверные отличия комплекса QRS наблюдались на 45 минуте (0.69 мВ $p< 0.05$), амплитуда в контроле (0.92 ± 0.19 мВ $p > 0.05$). Все измерения не выходили за пределы нормы.

Выводы: Таким образом выяснили, что кофе уменьшает частоту сердечных сокращений, при незначительной тенденции к уменьшению атриовентрикулярной проводимость, что можно связать с увеличением тонуса блуждающего нерва. Для остальных показателей не наблюдалось достоверных изменений.

АРТЕРИАЛЬНЫЙ РЕСТЕНОЗ. ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

Хохлов К.А., Доткаев М.Б., Петрова С.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
kira_khokhlov@mail.ru

В настоящее время артериальный рестеноз является основной проблемой рентгенэндоваскулярной хирургии. Возникновение рестеноза в артериях нижних конечностей колеблется от 34% до 46% при использовании метода баллонной ангиопластики и от 1.6% до 19.4% при стентировании. **Целью** данного исследования является анализ и обзор современных литературных данных посвященных проблеме артериального рестеноза.

Методы. Поиск был выполнен в электронных базах данных, включая PubMed, Googleacademy, Cyberleninka и Web of science глубиной поиска 10 лет по ключевым аспектам.

Результаты. Основные звенья патогенеза артериального рестеноза включают в себя эластическое спадение просвета сосудистой стенки, пристеночное тромбообразование и гиперплазию неоинтимы, которые приводят к патологической перестройке в стенте.

Артериальный коронарный рестеноз. Частота хирургического лечения ишемической болезни сердца в последние годы значительно возросла. Во всем мире ежегодно проводится свыше 7 миллионов чрескожных коронарных вмешательств. По литературным данным при стентировании коронарных артерий осложнения в виде рестеноза наблюдались у 10-40% пациентов, которым выполнялась баллонная ангиопластика. **Рестеноз в сосудах нижних конечностей.** Первичные цели имплантации стента: улучшение первичных результатов ангиопластики (уменьшение остаточного стеноза, профилактика спадения и расслоения стенки артерии) и сохранение проходимости артерии в отдаленном периоде. Рестенозы в отдаленные сроки наблюдения после баллонной ангиопластики артерий нижних конечностей среди пациентов с поражением подвздошных артерий наблюдались у 34 % больных, с послеоперационной потерей просвета 58.3 ± 4.29 %, а в группе больных со стенозами бедренных и подколенных артерий у 46 %, с потерей просвета 65.2 ± 5.14 %.

Лечение. В исследовании TAXUS-I показано, что частота рестенозов через 6 месяцев при применении паклитаксел-элюирующихстентов по сравнению с металлическими стентами составила от 0 до 10% . В TAXUS-IV через 6 месяцев после вмешательства частота рестеноза при применении стентов с паклитакселом обнаружена в 7.9%, а при применении металлических стентов – в 26.6%. **Стенты первого поколения.** Результаты исследований RAVEL и SIRIUS привели к тому, что в США служба по контролю за оборотом лекарств (FDA) одобрила сиролимус-покрытый стент (Cypher®, Cordis, Miami, FL, USA), также данные исследования TAXUS I, II и IV позволили FDA рекомендовать к клиническому применению паклитаксель-покрытый стент (Taxus®, Boston Scientific, Natick, MA, USA). **Стенты второго поколения.** Данный стент разработан с использованием полимера фосфорилхолина, зотаролимуса и кобальтовой платформы стента Driver. Другой представитель данного класса – эверолимус-покрытый стент Xience V (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). **Стенты третьего и четвертого поколения.** Absorb благодаря своей биосовместимости сам по себе является мощным фактором физиологического сосудистого ремоделирования (Иоселиани и др., 2021).

Генотерапевтические методы. В недавнее время разработана молекулярная терапия, направленная на пролиферативный компонент рестеноза внутри стента. Она основана на предпосылке сайт-специфической доставки генов-ингибиторов клеточного цикла для предотвращения образования повреждений интимы после стентирования. Цитостатический подход включает в себя введение в аденовирусном векторе в поврежденный участок сосуда генов, кодирующих белки – естественные ингибиторы пролиферации, экспрессия которых подавлена в пролиферирующих клетках. С этой же целью использовали мутантный неактивный протоонкоген из семейства ras. Во всех случаях достигалось эффективное подавление роста неоинтимы на 50-80%. Таким образом, генотерапевтическое направление в профилактике рестеноза после ЧКВ находится в стадии интенсивного развития.

ДНЕВНОЙ СОН И ЕГО ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Цатурян Л.Д., Радзиевская Н.Г., Карабекян Е.О., Табунщикова М.О., Дробижев В.И.
ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Ставрополь, Россия
drobizev@gmail.com

Оптимизация учебного процесса и повышение успеваемости студентов является актуальной проблемой для многих образовательных учреждений. На эффективность обучения может влиять индивидуальный хронотип человека, а также его темперамент. Также качество и режим сна оказывают влияние на успеваемость студентов. Дневной сон может влиять на когнитивные функции и работоспособность человека. Комплекс вышеуказанных параметров может стать залогом успешного получения знаний и обучения.

Целью исследования явилось изучение динамики дневного сна среди студентов медицинского университета в процессе обучения.

Методы. В комплексном исследовании осуществляли определение типа темперамента с использованием теста А. Белова. Хронобиотип определяли с применением теста Хорна-Оствальда, в модификации С.И. Степановой. В качестве критерия академической успеваемости студентов учитывался средний балл за весь период обучения по экзаменационным предметам (обучение на "4-5" – n = 109, "3-4" – n = 244 и "2-3" – n = 79 студентов). Объектом исследования явились студенты 1-3 курсов Ставропольского государственного медицинского университета лечебного, педиатрического, стоматологического факультетов, а также факультета иностранных студентов (n=432 человека). Статистическая обработка данных проведена с применением программы StatPlus версии 8.0.

Результаты. Анализ типов темперамента студентов показал, что в процессе обучения изменяется динамика доминирующего темперамента: увеличивается процент флегматиков (I курс – с 16 до 46% на III курсе) и сангвиников (с 9 до 28%, соответственно), а меланхоликов наоборот уменьшается (с 41% до 9%, соответственно). Для большинства студентов I курса (n = 134) характерен слабо выраженный утренний хронотип (57%), для II курса (n = 159) – индифферентный (64%), для III курса (n = 139) – слабо выраженный вечерний хронотип (77%). С учетом критерия академической успеваемости проведена оценка наличия или отсутствия дневного сна среди обучающихся. Обращает на себя внимание присутствие дневного сна среди 79% студентов обучающихся на "4 - 5", на "3 - 4" – у 66% и практически его снижение у студентов с низкой успеваемостью – 21% ($p < 0.001$).

Заключение. Установлено, что среди студентов преобладает флегматический и сангвистический тип темперамента, доминируют индифферентный и слабовыраженный вечерний хронотип. Для обучающихся на "4 - 5" и "3 - 4" характерно достоверное превалирование дневного сна, для них характерно сочетание флегматического типа темперамента с индифферентным или слабо выраженным вечерним хронотипом.

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР ТЕЛА НА ЭРИТРОЦИТЫ И ИХ МЕМБРАНЫ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Чалабов Ш.И.[1], Кличханов Н.К.[2]

1 - ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

2 - Медицинский колледж имени Башларова, Махачкала, Россия

biowulf05@gmail.com

Гипотермия сопровождается повышением уровней фибриногена и гематокрита, снижением потребления кислорода тканями и увеличением проницаемости сосудов. Эритроциты при этом находятся в условиях гипоксии, ацидоза, гипоосмолярности, что существенно влияет на мембраны эритроцитов и, следовательно, на их газотранспортную функцию. Гипотермия изменяет форму эритроцитов, но неизвестно, как на них влияет длительность ее воздействия.

Цель исследования – выявить изменения формы эритроцитов и структуры поверхности ее мембраны в зависимости от длительности умеренной гипотермии.

Методы. В работе использованы самцы крыс, температуру тела (ТТ) которых снижали наружным охлаждением до 30°С в течение 30 мин, а затем поддерживали эту ТТ в течение 1.5 и 3-х ч. Кровь получали после декапитации животного. Визуализацию эритроцитов и их мембран проводили методом атомно-силовой микроскопии.

Результаты. При ТТ 30°С количество дискоцитов в крови уменьшается, увеличивается количество плоских клеток и эхиноцитов. Через 1.5 ч гипотермии в крови еще более возрастает количество измененных форм клеток. Через 3 ч гипотермии в крови возрастает количество дискоцитов, а количество измененных форм клеток значительно уменьшается. При низкой ТТ наблюдается анизоцитоз и пойкилоцитоз, выраженность которых зависит от длительности гипотермии и снижается после 3-х ч холодового воздействия.

У контрольных крыс на поверхности эритроцитов наблюдаются неровности, высота которых не превышает 5 нм. При гипотермических состояниях выявляются воронкообразные углубления в мембране, количество и глубина которых возрастает через 1.5 ч гипотермии. После 3-х ч гипотермии количество и глубина воронок на мембране эритроцитов снижаются.

Заключение. Полученные результаты доказывают изменение формы эритроцитов при умеренной гипотермии – увеличивается количество плоских клеток, эхиноцитов, сфероэхиноцитов и др. Выявлены нарушения наноструктуры мембран эритроцитов – появление топологических дефектов в виде глубоких воронок. Эти изменения могут быть причиной нарушения кислородтранспортной функции эритроцитов и развития гипоксических нарушений при гипотермии. Частичное восстановление морфологической структуры эритроцитов происходит после пролонгированной в течение 3-х ч умеренной гипотермии.

ВЛИЯНИЕ АПО-ЛАКТОФЕРРИНА НА УРОВЕНЬ ГИСТОНА H3K9ME3 В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА САМЦОВ КРЫС В МОДЕЛИ ПТСР

Челышева Л.А., Сучкова И.О., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г., Паткин Е.Л.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
llubapro@yandex.ru

Психогенная травма становится одним из атрибутов современного мира человека, вызывая стойкие изменения на эпигеномном, и, как становится все более ясным, эпигенетическом уровне. В связи с этим разработка методов коррекции психоневрологических расстройств, ассоциированных с витальным стрессом, представляет собой актуальную научно-практическую задачу. Перспективным кандидатом для коррекции последствий витального стресса является апо-лактоферрин.

Цель данного исследования – оценить влияние рекомбинантного апо-лактоферрина на уровень гетерохроматиновой метки H3K9me3 в клетках костного мозга самцов крыс, подвергшихся воздействию витального стресса.

Методы. Исследование проведено на половозрелых самцах крыс популяции Wistar (масса тела 300 ± 25 г). Животные были разделены на 4 группы (n = 12): интактный контроль (без стресса); группа VSO – крысы с моделированной психогенной травмой без лечения; группа VSP – животные с травмой, получавшие интраназально 0.9% раствор NaCl в течение 10 дней; группа VSL – крысы с травмой, получавшие интраназально рекомбинантный апо-лактоферрин в дозе 50 мг/кг/день на протяжении 10 дней. Модель витального стресса и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) формировали путем переживания ситуации угрозы жизни животного и демонстрации гибели сородича от хищника (тигровый питон). Через 10 дней после курса интраназальных введений проводили забор клеток костного мозга из большеберцовых костей. Уровень гистоновой модификации H3K9me3 оценивали иммуноцитоферментным методом. Статистический анализ выполняли с использованием непараметрических критериев Краскела-Уоллиса, Данна и Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения.

Результаты. Установлено, что пережитый животными витальный (психогенный) стресс приводит к уменьшению количества репрессивных модификаций гистонов H3K9me3 по сравнению с контролем, а курс интраназального введения рекомбинантного апо-лактоферрина (группа VSL) вызывает статистически значимое увеличение уровня H3K9me3 в клетках костного мозга в 1.3 раза по сравнению с группой VSO, тем самым приблизив значения к показателям контрольной группы. В группе VSP также наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя (в 1.1 раза), однако выраженность эффекта была достоверно ниже, чем в группе VSL.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что курс интраназального введения рекомбинантного апо-лактоферрина оказывает модулирующее влияние на эпигенетический статус. Результаты позволяют рассматривать апо-лактоферрин в качестве перспективного средства для коррекции стресс-индуцированных эпигенетических нарушений.

Государственное задание FGWG-2023-0001.

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ РЕШЕНИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ У САНГВИНИКОВ И ХОЛЕРИКОВ

Чилигина Ю.А.
ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия
julchil@mail.ru

Изучение физиологических механизмов когнитивной деятельности в период повышенных психоэмоциональных нагрузок представляет интерес в связи с эффективным выполнением направленных задач.

Целью исследования было изучить влияние специфической когнитивной нагрузки математического характера на биоэлектрическую активность мозга в период экзаменационной сессии у студентов. В исследовании приняли участие добровольцы в возрасте от 18 до 20 лет, давшие письменное информированное согласие (10 девушек и 7 юношей, средний возраст испытуемых 19.2 ± 1.1). Запись ЭЭГ проводили монополярно от 16 электродов в фоне, во время и после решения арифметических задач в уме (по 3 мин) (электроэнцефалограф "Энцефалан – 131-03" ("Медиком", г. Таганрог). Частота дискретизации была 100 отсчетов в секунду, эпоха анализа составила 3 с. Показатели пространственной синхронизации рассчитывали на основе матрицы коэффициентов корреляций ($r > 0.7$) по Пирсону (по схеме «каждый с каждым»). Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics 12. Были отобраны лица, отличающиеся уровнем нейротизма (тест Г. Айзенка) и личностной тревожности (тест Спилбергера-Ханина), ($p < 0.05$). В первую группу вошли студенты с выраженной экстраверсией и высокой стабильностью нервных процессов (сангвиники, $n = 8$), во вторую – холерики ($n = 7$). В исходном состоянии группа сангвиников отличалась единой структурой корреляционного поля, включающей фронтальные, центральные, нижнетеменные, затылочные области обоих полушарий, средне- и заднетеменные области левого полушария.

Результаты. В группе холериков корреляционное поле было разделено на два блока взаимосвязанной активности: первый включал лобные, центральные области обоих полушарий и средневисочную область левого полушария, второй – нижнетеменные, теменные, затылочные и нижневисочные области коры. Во время интеллектуальной нагрузки наблюдали увеличение уровня пространственной синхронизации ЭЭГ за счет высоких корреляционных связей. В группе "сангвиников" возросло количество межполушарных взаимодействий, усиление активности правого полушария (увеличение когерентности в бета-2-диапазоне) ($p < 0.05$). В то же время в группе "холериков" произошло слияние двух блоков взаимосвязанной активности в единую систему и увеличение синхронности в левом полушарии (при усилении когерентности в лобно-височно-теменных отведениях в бета-2 и тета-1 диапазонах). При решении математических задач найдены специфические когнитивные механизмы, связанные с уровнем личностной тревожности и нейротизма.

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНОМ ЗАПОРЕ (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Чумасов Е.И.[1], Самедов В.Б.[2], Петрова Е.С.[3], Колос Е.А.[3], Коржевский Д.Э.[3]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

iemmorphol@yandex.ru

Актуальность исследования барьерной функции желудочно-кишечного тракта обусловлена распространенностью патологии органов ЖКТ и недостатком знаний о патогенезе ряда заболеваний.

Цель работы состояла в иммуногистохимическом исследовании клеточной организации слизистой оболочки (СО) стенки кишки человека при хроническом медленно-транзитном запоре (ХМТЗ), а также особенностей взаимоотношений клеток СО с нервными и глиальными структурами.

Методы. Изучали фрагменты ободочной и сигмовидной кишки, полученные в результате хирургического лечения больных тяжелой формой ХМТЗ. Для идентификации макрофагов использовали антитела к CD68 и к белку Iba-1, для тучных клеток – к триптазе. Для выявления нервных структур применяли антитела к белку PGP 9.5, синаптофизину и тирозингидроксилазе. ИГХ-маркером глиоцитов служил белок S100β, энтерохромаффинных клеток – серотонин. ИГХ-реакции выполняли на парафиновых срезах.

Результаты. Во всех случаях в СО толстой кишки при ХМТЗ обнаружены гипертрофия собственной пластинки за счет лейкоцитарных инфильтратов, состоящих из преобладающего числа бластных форм лимфоцитарного и моноцитарно-макрофагального ряда (Iba-1^{+}, $CD68^{+}$) и тучных клеток. В эпителии СО обнаружена повышенная концентрация серотонин-экспрессирующих энтерохромаффинных клеток. Установлено, что в иннервации тканей СО принимают участие постганглионарные холинергические волокна нейронов микроганглиев подслизистого нервного сплетения. Они формируют терминальные синаптические сети (en passant), состоящие из тяжей варикозных аксонов и сопровождающих их $S100\beta^{+}$нейролеммоцитов. Показаны тесные взаимоотношения между парасимпатическими нервными окончаниями и их глиальными элементами с одной стороны и иммуно-воспалительными клетками с другой. Выяснено, что симпатическая иннервация тканей слизистой оболочки отсутствует.

Заключение: наличие в слизистой оболочке больных ХМТЗ лейкоцитарных инфильтратов и повышенного числа энтерохромаффинных клеток, а также интенсивной иннервации свидетельствуют о развитии нейрогенного воспаления, которое, может иметь влияние на изменение проницаемости энтерального эпителия, развитие иммунных реакций, направленных на поддержание тканевого гомеостаза и восстановление барьерных функций слизистой оболочки стенки кишки при ХМЗТ.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ГИПЕРОКСИЯ СТИМУЛИРУЕТ АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ В МОЗГЕ КРЫС

Чурилова А.В., Ветровой О.В., Рыбникова Е.А.
ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
annch05@mail.ru

Введение: Воздействие гипероксией (повышенное содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси) – один из перспективных подходов неинвазивной терапии, который может применяться отдельно либо в чередовании с гипоксическими эпизодами для повышения адаптивных возможностей тканей, органов и организма. Однако, широкое внедрение гипероксии в спортивную и реабилитационную медицину сдерживается ее потенциальным токсическим эффектом, который может возникать вследствие увеличения количества активных форм кислорода, и, соответственно, индукцией окислительного стресса. Ранее нами было показано, что кондиционирование с примененением чередования эпизодов гипоксии и умеренной гипероксии оказывает более выраженные нейропротективные эффекты, чем кондиционированием гипоксией/нормоксией, однако вопрос о безопасности гипероксии при этом остается нерешенным. Целью настоящего исследования было оценить влияние гипероксии в двух режимах на показатели антиоксидантной активности мозга крыс.

Методы исследования: Крыс (самцы линии Вистар) подвергали воздействию одного (1х) или трех (3х) сеансов (с интервалом 24 ч) гипероксии в двух режимах: нормобарическая гипероксия, НГО-30 – 40-минутный сеанс с 30% содержанием O_2 в камере; гипербарическая оксигенация, ГБО – 40-минутный сеанс со 100% содержанием O_2 в камере при 2 ата. Оценивали уровень восстановленного глутатиона, общую антиоксидантную емкость и уровень малонового диальдегида (маркера окислительного стресса) спектрофотометрическим методом в гомогенатах гиппокампа крыс в разные сроки после одного или трех сеансов ГО-30 и ГБО.

Результаты: Наблюдалось увеличение уровня восстановленного глутатиона через 1 сут после 1хГБО, через 1 сут после 3хГБО и 3хНГО-30. Общая антиоксидантная емкость также увеличивалась через 1 сут после 1хГБО и через 1 сут после 1хНГО-30 и 3хНГО-30. Уровень малонового диальдегида был повышен только через 1 сут в группе 1хГБО. Вместе с тем, к 3 сут после 3хГБО и 3хНГО-30 исследуемые биохимические параметры возвращались к контрольным значениям.

Заключение: Воздействие умеренной нормо- и гипербарической гипероксии не вызывало выраженного окислительного стресса, но, напротив, стимулировало механизмы антиоксидантной защиты в мозге крыс.

Поддержано средствами федерального бюджета в рамках ФП "Биомедицинские когнитивные технологии будущего" (№ FMMU-2025-0003).

АНТИОРТОСТАТИЧЕСКАЯ И ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОКИНЕЗИЯ КАК НАЗЕМНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПИЛОТИРУЕМОГО ПОЛЕТА НА ЛУНУ

Шпаков А.В.[1,2], Пучкова А.А.[1], Ставровская Д.М.[1], Катунцев В.П.[1], Баранов М.В.[1], Воронов А.В.[1,2], Примаченко Г.К.[1]

1 - ФГБУН Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

2 - ФГБУ "Федеральный научный центр физической культуры и спорта", Москва, Россия

dr.shpakov.alexey@gmail.com

Разработка системы медицинского обеспечения полетов за пределы околоземной орбиты требует проведения большого объёма комплексных наземных исследований, моделирующих физиологическое состояние космонавтов при осуществлении межпланетных экспедиций.

В качестве наземной модели пилотируемого полета к Луне с высадкой экипажа на ее поверхность выбрано последовательной воздействие антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и ортостатической гипокинезии (ОГ). При пилотируемом полете к Луне космонавты будут испытывать несколько уровней гравитации. При переходе от земной гравитации к невесомости – перегрузки 3.0 - 4.5G во время старта; действие невесомости в течение 3 – 4-х суток при перелете Земля-Луна; действие лунной гипогравитации величиной 1/6G. Перевод испытуемых в положение АНОГ с углом наклона -6º позволяет моделировать физиологические эффекты невесомости при полете к Луне. Перевод испытуемых в ОГ с углом наклона +9.6º моделирует физиологические эффекты лунной гравитации.

В рамках настоящей работы представлены результаты двух серий комплексного экспериментального исследования, направленного на изучение функционального состояния физиологических систем организма человека в условиях наземного моделирования физиологических эффектов гипогравитации применительно к полету человека на Луну по показателям деятельности опорно-двигательного аппарата (ОДА), сердечно-сосудистой (ССС) и дыхательной систем (ДС), а также психофизиологическому состоянию человека.

Первая серия проведена с участием 12 испытуемых (M ± SD: 25.4 ± 5.2 лет, 78.1 ± 6.6 кг, 179.1 ± 5.3 см). Первые 5 суток гипокинезии испытуемые находились в АНОГ. Начиная с 5-х и на протяжении последующих 16-ти суток – в положении ОГ с 7^{00} до 23^{00} и горизонтальном положении с 23^{00} до 7^{00}.

Во *второй серии* исследований приняли участие 12 испытуемых (M ± SD: 25.7 ± 4.1 лет, 75.7 ± 7.8 кг, 179.3 ± 6.2 см). Первые трое суток испытуемые находились в АНОГ. На протяжении последующих 7-ми суток – в положении ОГ с 7^{00} до 23^{00} и горизонтальном положении с 23^{00} до 7^{00}.

По результатам исследований полученные новые знания о физиологических механизмах снижения физической работоспособности, изменения в деятельности ОДА, ССС и ДС, психофизиологического состояния испытуемых. Также впервые отработаны режимы физических тренировок в условиях наземного моделирования физиологических эффектов гипогравитации.

Работа выполнена в рамках Программы Фундаментальных научных исследований РАН (FMFR-2024-0038).

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

СНИЖЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ПУТЕМ ПОДАВЛЕНИЯ ОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В КРОВИ ХОЗЯИНА С ПОМОЩЬЮ AGNPS

Аль Фаррух М.[1,2], Ильичева Е.Ю.[1,2], Магазенкова Д.Н.[1,2], Киселева И.В.[1], Пучкова Л.В.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГАОУ ВО "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого", Санкт-Петербург, Россия

mouhammad1farroukh@gmail.com

Постоянное появление новых штаммов вируса гриппа А (ВГА) и высокая вариабельность генома циркулирующих штаммов снижают эффективность как традиционных, так и новых средств борьбы с ВГА. Поэтому поиск альтернативных подходов к борьбе с ВГА актуален. В этом контексте мы предлагаем метод подавления вирусной инфекции, основанный на зависимости ВГА от метаболизма меди в организме хозяина. Исследовали развитие гриппозной инфекции у мышей с искусственно сниженными показателями статуса меди (ПСМ) в сыворотке крови, включающими уровень содержания оксидазного и иммунореактивного церулоплазмина (ЦП), общую концентрацию меди и концентрацию меди, ассоциированную с ЦП. Работа выполнена на мышах линии СВА. Для заражения использовали модельный штамм A/South Africa/3626/2013 (H1N1)pdm09. ПСМ снижали с помощью инъекций сферических наночастиц серебра (AgNPs), линейный размер которых составлял ~30-нм. AgNPs начинали вводить ежедневно за 5 дней до заражения и инъекции продолжали до конца эксперимента. Так как Ag(I) является изоэлектронным Cu(I), он связывается с транспортерами Cu(I), которые доставляют его в просвет Гольджи комплекса, где Ag(I) замещает медь в активных центрах формирующегося ЦП. В результате Ag-церулоплазмин (Ag-ЦП) теряет оксидазную активность. Ag-ЦП теряет также лабильные атомы меди, транспортируемые к клеткам негепатоцитарных рядов. В результате нарушается доставка меди к непеченочным органам, в том числе к легким. Активность генов оценивали с помощью qPCR анализа и технологии иммуноблоттинга. Электрофоретически чистые препараты ЦП получали с помощью комбинации ионообменной, аффинной и эксклюзионной хроматографии. Мыши, получавшие различные концентрации AgNPs и инфицированные ВГА, демонстрируют дозозависимую устойчивость к инфекции. У Ag-мышей, во время инфекции, оксидазная активность не проявляется, хотя ее повышение в 2-3 раза является обязательным маркером гриппа. У мышей, получавших AgNPs, активность генов, подавляемых вирусной инфекцией (CTR1 и СОД1), сохраняется на контрольном уровне. Кроме того, исследование *in vitro* показало, что Ag-ЦП, в отличие от холо-ЦП, не индуцирует апоптоз нейтрофилов. Эти изменения могут уменьшать интенсивность реакции организма на вирусную инфекцию, которая обычно проявляется цитокиновым штормом. Возможно, противовирусный эффект AgNPs может быть объяснен удерживанием внутриклеточной антиоксидантной защиты во время вирусной инфекции и подавлением вызванного вирусом апоптоза нейтрофилов из-за дефицита холо-ЦП.

Работа поддержана Госзадание: FGWG-2025-0021.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ УЧАСТИЯ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ АПФ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Белинская Д.А., Гончаров Н.В.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
d_belinskaya@mail.ru

Ангиотензин I-превращающий фермент (АПФ) катализирует расщепление декапептида ангиотензина I до октапептида ангиотензина II, играя ключевую роль в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Помимо своей основной функции, АПФ способен превращать амилоид Aβ42 в Aβ40, поэтому предполагается, что снижение активности АПФ в мозге, либо из-за генетической мутации, либо из-за воздействия ингибиторов АПФ, может быть фактором риска болезни Альцгеймера. Известно, что сывороточный альбумин человека (ЧСА) является эндогенным ингибитором АПФ и таким образом играет важную роль в регуляции его активности. О механизме взаимодействия этих белков известно немного, структура комплекса ЧСА-АПФ экспериментально не получена.

Цель исследования – методами компьютерного моделирования изучить механизм взаимодействия ЧСА с АПФ.

Методы. Пятнадцать возможных комплексов ЧСА-АПФ были получены методом макромолекулярного докинга и с помощью инструмента AlphaFold 3. Конформационные изменения комплексов были рассчитаны методом молекулярной динамики (МД). Расчетные эксперименты проводили с использованием вычислительных ресурсов СПбПУ.

Результаты. На основании результатов МД были выбраны две наиболее вероятные конформации комплекса ЧСА-АПФ. Их анализ показал, что процессы окисления тиоловой группы Cys34 ЧСА и связывание ЧСА с АПФ могут реципрокно влиять друг на друга. Известные точечные мутации в молекуле альбумина Glu82Lys, Arg114Gly, Glu505Lys, Glu565Lys и Lys573Glu могут оказывать влияние на взаимодействие с АПФ и, как следствие, на состояние здоровья носителей этих мутаций. В то же время, известные мутации АПФ, связанные с различными заболеваниями, не влияют на взаимодействие с ЧСА. Сравнительный анализ полученных комплексов с известной кристаллической структурой комплекса ЧСА с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) выявил, что домены I и III альбумина участвуют в связывании как с АПФ, так и с FcRn.

Заключение. Полученные результаты молекулярного моделирования определяют направление для дальнейшего изучения механизмов взаимодействия ЧСА-АПФ в экспериментах *in vitro*. Информация об этих механизмах поможет в разработке и совершенствовании фармакотерапии социально значимых заболеваний, связанных с дисфункцией АПФ.

Работа выполнена по Госзаданию ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МАКРОФАГОВ ДЕРМЫ В НОРМЕ И НА ЭТАПАХ РЕГЕНЕРАЦИОННОГО ГИСТОГЕНЕЗА

Березовская Т.И., Одинцова И.А.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
lapi2@yandex.ru

Заживление ран различной этиологии обеспечивается активностью ряда генетически и морфологически отличающихся тканевых клеток. Одним из важнейших клеточных дифферонов (наряду с фибробластическим), участвующим в раневом процессе, является макрофагальный. В качестве маркера для выявления макрофагов в нервных тканях предложен белок IBA-1. В единую макрофагальную систему организма входят макрофаги разных тканей, в том числе макрофаги соединительных тканей кожи. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии работ по иммуногистохимическому выявлению макрофагов в соединительных тканях кожи на этапах раневого процесса реакцией с антителами к IBA-1.

Цель работы – идентифицировать и охарактеризовать при помощи иммуногистохимического маркера IBA-1 макрофаги дермы в норме и на этапах раневого процесса после механической травмы.

Объектом исследования послужили фрагменты кожи крыс-самцов популяции Wistar, взятые в области верхней трети бедра правой нижней конечности на разных сроках после нанесения глубокой резаной раны.

Методы. Животные были разделены на 9 групп: 1-я – интактные особи (контрольная группа, n = 3), остальные группы соответствуют срокам выведения из эксперимента (по 3 животных в группе) на 12 ч, 24 ч, 2-е, 3-и, 6-е, 10-е, 15-е и 25-е сутки после нанесения механической травмы. На каждом этапе из биоптата кожи готовили гистологические препараты для иммуногистохимического исследования с применением антител к белку IBA-1 и последующей морфометрической обработки полученных цифровых изображений. На препаратах кожной раны на этапах раневого процесса в соединительных тканях дермы с помощью иммуногистохимического маркера IBA-1 были выявлены и охарактеризованы макрофаги с различным фенотипом. Представители макрофагального клеточного дифферона были разделены на 3 группы: малые, средние и большие макрофаги. Подсчитано их соотношение на этапах заживления кожной раны.

Результаты. Установлено, что наибольшее количество макрофагов определяется через 2, 6 и 15 суток после нанесения повреждения. Среди них на разных этапах раневого процесса наблюдается определенная динамика численности клеток обозначенных групп с преобладанием того или иного фенотипа. Иммуногистохимическая реакция на выявление белка IBA-1 является достоверным и высокоточным способом идентификации макрофагов в дерме на этапах регенерационного гистогенеза.

Заключение. Этот метод позволяет не только выявить макрофаги, но и в известной мере охарактеризовать их гетероморфию, являющуюся одной из закономерностей регенерационного гистогенеза.

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР ЧЕЛОВЕКА

Вельц О.В.[1,2], Баранич Т.И.[1,2], Ануфриев П.Л.[1], Воронков Д.Н.[1], Сухоруков В.С.[1,2]

1 - ФГБНУ "Российский центр неврологии и нейронаук", Москва, Россия

2 - ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" МЗ РФ, Москва,Россия

welzolg@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) является важной медико-социальной проблемой, частым осложнением которой является развитие лакунарных инфарктов (ЛИ), наиболее часто возникающих в области базальных ядер (БЯ). Нейроны на разном удалении от границы ЛИ находятся в зонах с различной выраженностью гипоксического повреждения, что оказывает влияние на механизмы клеточной адаптации к этому повреждению, в том числе, на изменение активности аутофагии и защиты от апоптоза.

Целью этой работы было изучить особенности распределения маркеров аутофагии и защиты от апоптоза в нейронах при АГ II-III степени с образованием ЛИ и без образования ЛИ в области БЯ человека.

Объектом исследования являлся головной мозг умерших больных с образованием ЛИ в области БЯ (8 пациентов) и без ЛИ (5 пациентов). В качестве контрольной группы использован анализ аналогичных зон 7 случаев с отсутствием ЛИ и АГ.

Методы. Было проведено иммуногистохимическое исследование белков Bcl2 (ключевой антиапоптотический белок), Beclin1 (маркер активации аутофагии) и SQSTM-1 (маркер эффективности аутофагии) с последующим определением интенсивности их окраски в программе Leica Qwin. Проанализированы сохранные нейроны БЯ, в случаях ЛИ – в трёх зонах: инфарктной, на расстоянии 0.2 – 0.3 см; периинфарктной, на расстоянии 0.5 - 0.6 см и интактной на расстоянии 0.8 – 1.0 см. Далее был проведен статистический анализ в программе GraphPad Prism с использованием метода Anova.

Результаты: инфарктная и периинфарктная зона ЛИ характеризовались увеличением интенсивности окраски маркеров Bcl2, SQSTM1 и тенденцией к увеличению Beclin1. Интактная зона ЛИ характеризовалась тенденцией к увеличению Bcl2 на фоне не отличающегося от контроля Beclin1, SQSTM1. В случаях АГ без ЛИ наблюдалось увеличение Beclin1 на фоне тенденции к снижению SQSTM1 и не отличающегося от контроля Bcl2.

Выводы: наиболее выраженное ишемическое повреждение в инфарктной и периинфарктной зонах ЛИ характеризуется активацией защиты от апоптоза за счёт увеличения количества белка Bcl2 и активацией аутофагии, которая является неэффективной. Это может объясняться взаимодействием Bcl2 с Beclin1, проводящим к инактивации Beclin1. Менее выраженное ишемическое повреждение в интактной зоне ЛИ сопровождается более слабой активацией защиты от апоптоза, а также базовым уровнем эффективной аутофагии. Случаи АГ без ЛИ сопровождаются активацией наиболее эффективной Beclin-зависимой аутофагии без активации системы защиты от апоптоза.

РОЛЬ ДИНАМИЧЕСКИХ ТУБУЛИНОВЫХ МИКРОТРУБОЧЕК В РЕГУЛЯЦИИ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМОГО ВХОДА КАЛЬЦИЯ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В ДЕНДРИТНЫХ ШИПИКАХ ГИППОКАМПАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Волкова Е.И., Раковская А.В., Безпрозванный И.Б., Пчицкая Е.И.
ФГАОУ ВО "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого", Санкт-Петербург, Россия
volkovakatusha04@gmail.com

Одним из механизмов кальциевого сигналинга в нейронах является депо-управляемый вход кальция (ДУВК). Он активируется при уменьшении концентрации кальция в гладком эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). При истощении депо белок-кальциевый сенсор STIM (stromal interaction molecule), расположенный на мембране ЭР, транслоцируется к клеточной мембране, образует кластеры и индуцирует вход кальция в цитоплазму. Нарушение ДУВК наблюдается при многих нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. В электроневозбудимых клетках белок EB1 (end-binding), располагающийся на положительном конце тубулиновой микротрубочки, контролирует ДУВК и олигомеризацию STIM1, а также участвует в движении ЭР посредством формирования комплекса с белком STIM1. Ранее было показано, что гомолог STIM2, специфичный для зрелых дендритных шипиков нейронов, взаимодействует с белком EB3, и это взаимодействие имеет ключевое значение для формирования дендритных шипиков. Однако, роль взаимодействия белка STIM2 с белками EB изучена недостаточно.

В настоящем исследовании методом кальциевого имаджинга была продемонстрирована различная роль динамических тубулиновых микротрубочек в регуляции ДУВК, индуцируемого гомологами STIM1 и STIM2. Было обнаружено, что разрыв связи белка STIM2 с тубулиновыми микротрубочками снижает его кластеризацию и ДУВК, а также уменьшает отношение концентраций ионов кальция в шипиках к дендритам. Также с использованием методов иммуноцитохимического окрашивания и конфокальной микроскопии было показано, что при гиперэкспрессии в первичных гиппокампальных нейронах кластеры нативного белка STIM2 перемещаются из шеек дендритных шипиков в головки при опустошении ЭР. С использованием метода прижизненной конфокальной микроскопии было продемонстрировано, что гиперэкспрессия мутантного варианта белка STIM2 приводит к ремоделированию ЭР в соме нейрона, а именно, к повышению склонности ЭР образовывать паттерны. Показано, что гиперэкспрессия белка STIM2 приводит к увеличению числа шипиков, содержащих шипиковый аппарат, специальной клеточной органеллы, формируемой ЭР.

Таким образом, было показано, что взаимодействие белка STIM2 с динамическими тубулиновыми микротрубочками важно для его корректной работы в качестве регулятора нейронального ДУВК и принимает участие в формировании морфологии эндоплазматического ретикулума сомы и дендритных шипиков гиппокампальных нейронов.

Работа поддержана грантом РНФ №25-74-10019.

ПРОФИЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Гончаров Н.В.[1,2], Савельева Е.И.[1], Конева Т.А.[1], Густылева Л.К.[1], Васильева И.А.[1], Беляков М.В.[1], Войтенко Н.Г.[2], Белинская Д.А.[2]

1 - ФГУП "НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека" ФМБА России, Ленинградская область, Россия

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

ngoncharov@gmail.com

Введение. В литературе описаны случаи хронических отравлений органофосфатами (ОФ): пестицидами, антипиренами, другими промышленными и бытовыми химикатами. Отставленные последствия субхронических и хронических отравлений проявляются спустя годы после воздействия, причем влияние токсического фактора со временем маскируется возрастными заболеваниями, среди которых диабет 2-го типа и метаболический синдром.

Цель – исследование спектра этерифицированных и неэтерифицированных жирных кислот (ЭЖК и НЭЖК соответственно), а также ацетилкарнитина (АК) и гидроксибутиратов (ГБ) в плазме крови когорты пожилых пациентов с профпатологией (ППТ), обусловленной (суб)хроническим воздействием ОФ в 1980-е годы.

Материалы и методы. Определение содержания ряда биомаркеров (АК, ГБ и др.) в плазме крови выполняли методом ВЭЖХ-МС/МС. Определение НЭЖК и ЭЖК проводили с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Биохимические показатели определяли на анализаторе Sapphire 400 с использованием наборов RANDOX. Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism.

Результаты и обсуждение. В анамнезе обследуемых лиц присутствуют распространенные возрастные заболевания, однако у пациентов с ППТ чаще встречаются гепатит и другие заболевания ЖКТ, полинейропатия (ПНП) верхних и нижних конечностей, патологические кистевые рефлексы, нарушения вибрационной и дистальной чувствительности. В группе ППТ значимо снижены концентрации АК, 3-гидроксибутирата (3ГБ) и 2-гидроксибутирата (2ГБ). Исследование широкого спектра ЖК у пациентов с ППТ выявило реципрокные отношения ЭЖК и НЭЖК: уменьшение концентрации первых сопряжено с повышением концентрации вторых. Изменения в соотношении омега-3 и других ненасыщенных жирных кислот наблюдались только для этерифицированных форм.

Заключение. Полученные данные позволяют считать повышенный уровень НЭЖК одним из главных цитотоксических факторов для эндотелия сосудов, что, в свою очередь, обусловливает специфику возрастных заболеваний.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 22-15-00155-П.

ВРЕМЕННАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МОЗАИЧНОЙ ПОТЕРИ Y-ХРОМОСОМЫ И ЕЕ СВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ТЕЛОМЕРАЗЫ У МУЖЧИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гундобина М.И., Джайн М., Азарова Д.Н.
ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия
gundobinamargarita@gmail.com

Y хромосома, играющая ключевую роль в развитии мужского пола и сперматогенезе, не влияет выживаемость и пролиферацию соматических клеток, поэтому они могут продолжить свой жизненный цикл даже при полной ее потере, что вызывает накопление клеток с генотипом 45,X. Такие клетки могут вступать в процесс клональной экспансии, что приводит к генетическому мозаицизму в организме. Ранее мозаичная потеря Y хромосомы (mLOY) считалась естественным возрастным процессом, но в настоящее время считается значимым фактором, влияющим на развитие патологических состояний у пожилых людей. Длину теломер, а также mLOY можно рассматривать в качестве биомаркеров клеточной сенесценции и индикаторов повышенного риска развития возраст-ассоциированных заболеваний, включая сердечно-сосудистые (ССЗ).

Целью исследования было оценить краткосрочную динамику mLOY в периферической крови, а также ее связь с длиной теломер, активностью теломеразы, клиническими и демографическими характеристиками мужчин с высоким риском ССЗ.

Методы. В нашем исследовании цифровая капельная ПЦР (цкПЦР) была выбрана в качестве аналитического метода для анализа вариации числа копий (CNV). Из полученных образцов периферической крови пациентов была сформирована клиническая база данных. Анализ mLOY в ДНК, выделенной из крови, проводился при помощи комплекса приборов для цкПЦР. Для анализа mLOY были применены непараметрические статистические тесты. Для оценки диапазона линейности технологии, были созданы модели mLOY с различной степенью потери Y хромосомы, анализ которых продемонстрировал линейную связь между экспериментально полученными и ожидаемыми значениями. mLOY измеряли у участников исследования дважды: в начале исследования и спустя 6 месяцев.

Результаты. Во время базовой оценки mLOY была обнаружена в 6 образцах. Значения mLOY варьировались от 0.658 до 0.898. При статистическом анализе была выявлена взаимосвязь mLOY с возрастом, возрастной показатель у пациентов с наличием mLOY был статистически выше, чем у пациентов без mLOY, что указывает на наличие связи между mLOY и повышенным возрастом. При сравнении качественных данных между пациентами с mLOY (n=16) и без mLOY (n=59) наблюдались статистически значимые различия. Пациенты с mLOY с большей вероятностью имели малоподвижный образ жизни, семейный анамнез ранних ССЗ, курили и имели хроническую болезнь почек. Также у 37 пациентов с течением времени (6 месяцев) было обнаружено увеличение степени потери.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПОЛНОГЕНОМНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В МИОКАРДЕ И ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫМ АПОЛАКТОФЕРРИНОМ

Захарова Е.Т., Сучкова И.О., Дергачева Н.И., Крылова И.Б., Паткин Е.Л.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
et_zakharova@mail.ru

Эпигенетические модификации играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, включая инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ). Сочетание острого ИМ и ИИ – серьезная клиническая проблема, требующая срочного лечения. Поэтому разработка новых подходов для профилактики и терапии сосудистых осложнений является актуальной. Показано, что лактоферрин (ЛФ) обладает защитными свойствами при церебральной ишемии-реперфузии и может выступать в качестве фактора транскрипции, регулирующего экспрессию некоторых генов. Однако использованию ЛФ в качестве эпигенетического модулирующего фактора уделяется мало внимания. Цель данной работы - проверка гипотезы, что ЛФ может выступать в качестве эпигеномного модулятора при ишемии миокарда и головного мозга (ГМ). Исследование проведено на крысах самцах линии Вистар. ИМ моделировали окклюзией левой коронарной артерии. Рекомбинантный апо-лактоферрин человека (apo-rhLF, 75 мг/кг) вводили в/б за 4 ч до (прекондиционирование) и через 1 ч после артериальной окклюзии (посткондиционирование). Крыс разделили на 5 групп: "ЛО" – ложнооперированные; "ЛО + ЛФ" – ложнооперированные с введением apo-rhLF; "ИМ" – крысы со смоделированным ИМ; "ИМ + ЛФ" – крысы с ИМ и введением apo-rhLF после операции; "ЛФ + ИМ" – крысы с ИМ и введением apo-rhLF до операции. Через 3 дня крыс выводили из эксперимента. У этих животных в миокарде левого желудочка (за пределами зоны некроза) и коре больших полушарий ГМ определяли уровень полногеномного метилирования CCGG сайтов с помощью метил-чувствительных эндонуклеаз рестрикции MspI и HpaII с последующим денситометрическим анализом электрофореграмм в программе ImageJ. Обнаружено, что при ишемии в случае моделирования острого ИМ повышается уровень метилирования ДНК в сердце и ГМ. При этом посткондиционирование apo-rhLF снижало метилирование ДНК в миокарде и ГМ, а прекондиционировнаие – повышало в миокарде и снижало в ГМ. Полученные результаты указывают на то, что apo-rhLF способен модулировать метилирование ДНК при ишемии миокарда и головного мозга.

Государственное задание FGWG-2024-0015.

ТЕСТИРОВАНИЕ ЭТНИЧЕСКОЙ ФИНСКОЙ МУТАЦИИ FH NORTH KARELIA В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (LDLR) У БОЛЬНЫХ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЗ ПЕТРОЗАВОДСКА

Кеба Д.Б.[1], Концевая В.С.[1], Захарова Ф.М.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

keba.darya.04@mail.ru

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – это тяжелое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Частота встречаемости гетерозиготной формы СГ в Европе составляет 1:219 – 1:300 (Defesche et al., 2017). СГ приводит к резкому снижению катаболизма липопротеинов низкой плотности (ЛНП), что приводит к развитию ишемической болезни сердца. В большинстве случаев моногенная форма СГ является следствием мутаций в гене рецептора ЛНП (*LDLR*). В российской популяции нет ярко выраженных мажорных мутаций. Однако подобные мутации описаны для ряда замкнутых этнических групп, где благодаря "эффекту основателя" распространенно лишь небольшое число мутаций. К таким группам относятся христиане Ливана, буры в Южной Африке, франко-говорящие канадцы и финны. У финнов – мутации FH Helsinki (del9.6kb) и FH North-Karelia (c.925del7) обуславливают до 74% случаев СГ в Финляндии (Aalto-Setala et al., 1989; Koivisto et al., 1992). При этом в восточной области Финляндии, граничащей с Карелией, выявляется практически лишь один предоминирующий аллель FH-North Karelia – он обнаруживается у 85% пациентов с СГ (Vuorio et al., 1999). Поэтому целью нашей работы была проверка наличия мутации FH-North Karelia у пациентов с СГ из Карелии.

В работе были использованы следующие методы: выделение ДНК из замороженной крови, ПЦР, гетеродуплексный анализ в полиакриламидном геле (ПААГ). Для выполнения исследования нами были собраны образцы крови 11 пациентов с диагнозом СГ из Петрозаводска. Мутация FH North-Karelia (c.925del7) заключается в делеции семи нуклеотидов в последовательности шестого экзона гена рецептора ЛНП. Результатом мутации становится образование стоп-кодона в восьмом экзоне гена *LDLR* (Koivisto et al., 1992).

Наши результаты показали отсутствие данной мутации в исследованных образцах ДНК. Ранее было показано, что, несмотря на территориальную близость восточной Финляндии и Карелии, этническая финская мутация FH North Karelia редко встречается как в Петрозаводске, так и в Санкт-Петербурге: она была обнаружена только в одной семье в Петрозаводске (Комарова и др., 2013) и только в одной в Санкт-Петербурге (Захарова и др., 2005).

Полученный данные говорят о том, что несмотря на географическую близость жителей Карелии к Финляндии, преобладающая в восточной Финляндии мутация FH North-Karelia не вносит, по-видимому, значительного вклада в распространение СГ в Карелии.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования РФ: НИР № FGWG-2025-0021.

БЕЗМИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ (RHO0) КЛЕТКИ ЛИНИИ HEK293 КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЦИБРИДОВ, НЕСУЩИХ НАЦИОНАЛЬНЫЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ГАПЛОГРУППЫ

Колмаков Н.Н., Богословская Т.Ю., Корчагина Н.М.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
ashvin@mail.ru

Введение. Современные исследования выявляют все больше связей между мутациями в митохондриальной ДНК и различными заболеваниями человека, такими как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, ретинопатия, кардиомиопатия, гипертония и атеросклероз.

В то время как большинство исследований описывает наличие гетероплазмии, долевого присутствия дефектной мтДНК, существует и зависимость выраженности заболеваний от митохондриального гаплотипа, нативно встречающихся различий в мтДНК.

При этом, одна и та же гаплогруппа, например, J или K может быть, как протективной (в отношении болезни Паркинсона), так и сопутствующей (при раке груди).

Цитоплазматические гибриды служат перспективными клеточными моделями для изучения патологических процессов, обусловленных различиями в мтДНК.

Цель работы – подготовка к созданию цибридов на основе культуры клеток HEK293, содержащих наиболее распространенные для России гаплотипы H2a, J1, T и K, а также гаплотипы клеток HL-60, A549 и HEPG2.

Методика. Безмитохондриальные клетки были получены с помощью метода культивации клеток линии HEK293 в среде DMEM/F12 с уридином в присутствии бромистого этидия без добавления антибиотиков. Снижение числа копий мтДНК оценивали с помощью ПЦР в реальном времени относительно геномной ДНК.

Моноциты выделяли из цельной крови сотрудников института методом центрифугирования в градиенте плотности фиколла, митохондрии выделяли дифференциальным центрифугированием из гипотонически лизированных клеток. Гаплотипы определяли по кривым плавления продуктов ПЦР с гаплотип-специфическими праймерами.

Результаты. Созданы наборы пар праймеров для гаплотипирования митохондриальной ДНК по гаплогруппам H2a, J1, T, U, K и W. Получена клеточная линия HEK293, содержащая менее 3% мтДНК по сравнению с исходной линией. Ведется работа по получению клональных линий, полностью лишенных мтДНК. Установлены гаплотипы моноцитов периферической крови, представляющие основные гаплогруппы, распространенные на Европейской части России и линий клеток A549, HL-60 и HepG2, криопрезервированы изолированные митохондрии этих линий.

Заключение. Цибриды будут созданы методом коинкубации (Mitoception) безмитохондриальных клеток (rho0) и суспензии митохондрий из культур клеток или моноцитов.

Полученные цибриды послужат источником митохондрий для сравнительного протеомного анализа и изучения устойчивости к цитотоксическим препаратам в зависимости от гаплотипа.

Работа выполнена на средства государственного задания FGWG-2025-0021.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ АНАЛЬНЫХ СИНУСОВ У 17/18 НЕДЕЛЬНЫХ ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Комарова А.С., Данилов Р.К., Одинцова И.А.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия
comi27@rambler.ru

Введение. В период эмбрионального развития у человека формирование и дифференцировка тканей слизистой оболочки анального канала протекают в условиях взаимодействия эпителиев разных гистогенетических типов ¬ эктодермального и энтеродермального. Эти вопросы актуальны в связи с локализацией в этой области эмбриональных аномалий, а также с тем, что могут служить основой для выявления индуцирующих факторов, влияющих на цитодифференцировку клоаки/мочеполового синуса в эмбриогенезе и определения места ее производных в генетической классификации тканей.

Цель работы – охарактеризовать эпителиальную выстилку анальных синусов у 17/18 недельных плодов человека.

Материал и методы. Материалом исследования служили парафиновые блоки из научного архива кафедры гистологии с курсом эмбриологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, с которых были изготовлены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Измерения кариометрических характеристик (длинная и короткая оси ядра) эпителиоцитов разных частей анальных синусов проводили с помощью микроскопа Zeiss Axio Scope.A1 с фотокамерой и программы ZEN 2.3 (Германия).

Результаты. На 17/18-й неделе развития у человека анальный канал сформирован и по внутреннему строению слизистой оболочки имеет выраженные анатомические зоны: кожную, промежуточную и кишечную (столбчатую). Анальные синусы – это мешкообразные структуры, в разных участках которых визуализируются морфологически различающиеся и гистологически разнородные эпителии. Стенка анального канала состоит из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек. Особенностью формирования анального канала является наличие многочисленных углублений и ветвлений эпителия промежуточной (переходной) зоны, которые закладывают будущую архитектуру анальных синусов. В выстилке формирующихся анальных синусов между многослойным кожным и однослойным кишечным эпителиями располагается двуслойный многорядный уротелиеподобный эпителий, аналогичный выстилке мочевой части клоаки амфибий и птиц. Ранее было установлено, что в маточно-вагинальном тракте существует схожий по морфологии эпителий, который в последующем исчезает, а оставшиеся единичные клетки могут быть источником онкологических заболеваний у человека. Учитывая гистологическую характеристику, мы предполагаем, что данный эпителий у человека является участком эволюционно сформированного механизма разделения клоаки у клоачных животных (амфибии, птицы) на три части и несет функцию провизорного образования, являющегося своеобразным отражением филогенетических процессов.

Вывод. Выяснение особенностей гистогенеза эпителиев в анальных синусах послужит уточнению механизмов формирования аномалий анальной области прямой кишки и разработке инновационных методов их коррекции с помощью реконструктивных тканевых и клеточных технологий.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЕЕ НЕИЗУЧЕННЫХ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Кондакова Е.В.[1,2], Анисимова П.Е.[1], Филатьева А.Е.[1], Медяник А.Д.[1], Целис Суэскун Х.К.[1], Митина Н.Н.[1], Тарабыкин В.С.[1,2]

1 - ФГАОУ ВО "Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского", Нижний Новгород, Россия

2 - АНОО ВО "Научно-технологический университет "Сириус", Сочи, Россия

elen_kondakova@list.ru

Врожденные пороки развития нервной системы, сопровождающиеся когнитивными и поведенческими расстройствами, остаются одной из наиболее сложных задач современной нейробиологии. Несмотря на значительный прогресс в идентификации патогенных вариантов, функциональные последствия большого спектра мутаций в ряде новых генов до сих пор не были охарактеризованы. Недостаточно изученными остаются и патогенетические механизмы большинства врожденных нарушений развития нервной системы, включая умственную отсталость и расстройства аутистического спектра. В рамках настоящего исследования на основании данных секвенирования экзома "трио" и выявленных вариантов у пациентов с врожденными аномалиями развития головного мозга, был проведён отбор ранее не охарактеризованных генов, потенциально вовлечённых в процессы нейрогенеза.

Для определения функциональной роли выбранных генов были использованы современные *in vivo* подходы, включая внутриутробную электропорацию генетических конструктов на основе системы CRISPR-Cas9 для инактивации генов с последующим анализом морфологических и клеточных изменений в развивающейся коре головного мозга. Для анализа паттерна экспрессии генов на срезах ткани головного мозга эмбриона мыши использовали технологию *in situ* гибридизации РНК. В ходе работы было показано, что инактивация отдельных генов приводит к различным нарушениям ключевых этапов развития нервной системы эмбриона мыши, включая пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейрональных предшественников, а также к изменению морфологии зрелых нейронов на постнатальных этапах развития. В частности, выявлены фенотипы, связанные с нарушением выхода клеток из митотического цикла, а также с изменениями в структуре и динамике цитоскелета, что отражается на формировании дендритной архитектуры.

Полученные данные свидетельствуют о критической роли исследуемых генов в регуляции процессов нейронального развития и подчеркивают необходимость дальнейшего функционального анализа для уточнения молекулярных механизмов патогенеза наследственных заболеваний нервной системы. Результаты работы могут способствовать совершенствованию молекулярно-генетической диагностики и медико-генетического консультирования семей с риском развития подобных патологий.

Исследование выполнено при поддержке министерства науки и высшего образования РФ (грант № FSWR-2023-0029) и проекта, реализуемого в рамках государственной программы федеральной территории "Сириус"(соглашение №20-03 от 27 сентября 2024 г.)

СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ПИРНК-33151 В ЭРИТРОЦИТАХ И ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ВЕЗИКУЛАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Кондратов К.А.[1,2], Аронов А.Ю.[1], Никитин Ю.В.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

aronov.aleksej@bk.ru

ПиРНК – наиболее многочисленный класс малых некодирующих РНК. Основной функцией этих молекул считается подавление экспрессии мобильных элементов генома. Показана важная роль пиРНК в эмбрио- и онкогенезе. В то же время значение этих молекул в клетках и внеклеточных частицах взрослых доноров без патологии практически не изучена. В частности не ясна судьба этих молекул в клетках крови. При этом эти клетки способны выделять везикулы, которые осуществляют внеклеточный сигналлинг. В этом процессе принимают значительное участие другие короткие РНК – микроРНК. В то же время назначение пиРНК во внеклеточных везикулах практически не изучено. Имеются данные о том, что существенная часть этих структур, находящихся в крови, эритроцитарного происхождения. Ранее в нашей группе было показано, что в эритроцитах велик уровень пиРНК-33151. По всей видимости, эта молекула играет большую роль в работе эритроцитов.

Задачами настоящей работы было обнаружение пиРНК-33151 в эритроцитарных везикулах, выяснение, сколько молекул этой пиРНК находится в одной везикуле, а также сравнение абсолютных уровней пиРНК-33151, приходящихся на один эритроцит и одну везикулу.

Методы. Кровь, полученная от шести доноров (1 женщина и 5 мужчин 25-50 лет), разделялась на клетки и обедненную тромбоцитами плазму. Клетки и везикулы в плазме были окрашены антителами против белка CD235 (гликофорин А). На приборе MoFlo Astrios EQ было отсортировано по 3000 событий (везикул или эритроцитов) в каждой пробе. Из проб выделялась РНК, ревертировалась со специфическим праймером и проводилась полимеразная цепная реакция в реальном времени. Дизайн праймеров для ревертирования, ПЦР и центральной пробы проводился при помощи сервиса sRNAPrimerDB. Абсолютная концентрация пиРНК-33151 определялась с помощью серии разведений стандартного раствора синтетического олигонуклеотида.

Результаты. В результате измерений медиана концентрации в 1 эритроците составила 1653 молекулы, а в 1 везикуле 3358. Таким образом, в эритроцитарных везикулах действительно обнаруживается пиРНК-33151. Поскольку концентрация этой молекулы в эритроците и данных частицах примерно равна, пиРНК очень плотно упакована в небольшие по размеру везикулы по сравнению с достаточно крупными эритроцитами.

ТЕСТИРОВАНИЕ МУТАЦИИ CYS160GLY В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (LDLR) У БОЛЬНЫХ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Концевая В.С.[1], Кеба Д.Б.[1], Захарова Ф.М.[2]
1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
st107420@student.spbu.ru

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – тяжелое наследственное заболевание. Частота СГ в России оценена как 1 случай среди 173 обследованных (Meshkov et al., 2021). Выделяют моногенную и полигенную формы СГ. Моногенная форма СГ вызывается мутациями в одном из четырех генов: в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (*LDLR*) (OMIM 606945), в гене аполипопротеина В (*APOB*) (OMIM 107730), в гене *PCSK9* (OMIM 607786) или в гене адапторного белка для рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLRAP1* (OMIM 605747). Показано, что 80 - 85% случаев СГ обусловлены мутациями в гене рецептора ЛНП, 5 - 10% случаев СГ связано с мутациями в гене аполипопротеина В, а мутации в гене *PCSK9* и в гене адапторного белка для рецептора ЛНП встречаются не более, чем у 1 % пациентов с СГ.

Для профилактики таких атеросклеротических явлений как инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца, необходимо выявление пациентов с СГ до возникновения клинической симптоматики. Наиболее ранняя диагностика СГ возможна путем анализа ДНК.

В России в гене рецептора ЛНП не было выявлено преобладающих мутаций. Трансверсия c.478 T>G [p.(Cys160Gly)] (rs879254540) – это повторно встречающийся вариант в российской популяции. Впервые данная мутация была описана в России в Санкт-Петербурге и, предположительно её считают славянской (Chakir et al., 1998). Впоследствии она была обнаружена в Новосибирске (Мандельштам, Масленников, 2001) и в Московском регионе (Meshkov et al., 2021). К настоящему времени этот вариант был найден в России в 10 семьях (Meshkov et al., 2021) и не был обнаружен за пределами России.

В работе были использованы следующие **методы**: выделение ДНК из замороженной крови, ПЦР, электрофорез в полиакриламидном геле и рестрикционный анализ. Для проведения ДНК-диагностики нами были собраны образцы крови 11 пациентов с СГ из Петрозаводска. Мутация Cys160Gly приводит к возникновению дополнительного сайта рестрикции для рестрикционной эндонуклеазы *Msp* I в последовательности четвертого экзона гена *LDLR*.

Полученные **результаты** показали отсутствие этого повторно встречающегося в Российской популяции варианта в исследованных образцах ДНК, и, по-видимому, его частота по сравнению с мажорными мутациями, обнаруженными в других популяциях мира, является достаточно низкой.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования РФ: НИР № FGWG-2025-0021.

АПФ-ЗАВИСИМАЯ БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: АНАЛИЗ УРОВНЯ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ - НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИЙ АПФ

Корф Е.А.[1], Гончаров Н.В.[1], Данилов С.М.[2]

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

2 - Department of Medicine, University of Illinois at Chicago, IL, USA

ngoncharov@gmail.com

Введение. Носители повреждающих мутаций в ангиотензин-1-превращающем ферменте (АПФ), приводящих к низкому уровню его содержания и/или активности, могут быть подвержены повышенному риску развития болезни Альцгеймера (БА) с поздним началом.

Цель исследования – фенотипирование АПФ у носителей различных его мутаций, оценка их влияния на уровень и каталитические свойства АПФ.

Материалы и методы. С помощью ИФА и с использованием панели моноклональных антител (м.а.) к АПФ и двух субстратов измерен уровень АПФ в плазме крови 74 субъектов с 12 различными гетерозиготными мутациями АПФ.

Результаты и обсуждение. Влияние различных мутаций гена АПФ на уровень белка АПФ в крови количественно оценивали преципитацией из плазмы с помощью высокоаффинного м.а. 9B9 к АПФ с последующим измерением активности. Это позволило выявить субъектов со сниженным уровнем АПФ. Наиболее частая мутация гена АПФ, Y215C, характеризуется резким снижением уровня АПФ в крови и рассматривается как фактор риска развития БА с поздним началом. Комбинации различных м.а. к АПФ позволили выявить потенциальные мутации, приводящие к дефициту транспорта, а также обнаружить мутации (G325R и E738K), влияющие на каталитические свойства АПФ. Частичное фенотипирование АПФ с использованием только плазмы с ЭДТА (без возможности измерения активности АПФ в крови конкретного человека) и набора м.а. к различным эпитопам молекулы АПФ позволило установить несколько маркеров для исследованных мутаций АПФ. М.а. i1A8 и 8H1 являются маркерами мутаций Y215C и N1007K соответственно, связанных с дефицитом транспорта, что важно для диагностики и разработки препаратов, направленных на отсрочку развития АПФ-зависимой БА. У значительного числа пациентов с повреждающими мутациями АПФ и БА уровни АПФ в крови значительно снижены.

Заключение. Анализ уровня АПФ в крови пациентов с помощью панели м.а. и двух субстратов позволяет выявить лиц с повышенным риском БА с поздним началом.

Работа выполнена по Госзаданию ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЯ ФЕНОТИПА В-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИЗМЕ

Кривова Ю.С., Прощина А.Е., Отлыга Д.А., Савельев С.В.
Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына ГНЦ РФ ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского", Москва, Россия
homulkina@gmail.com

Врожденный гиперинсулизм (ВГИ) – генетически детерминированное заболевание, которое развивается вследствие неадекватной гиперсекреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и является самой частой причиной гипогликемий у новорожденных и детей. В литературе широко обсуждается феномен потери идентичности β-клеток (дедифференцировки β-клеток в менее зрелые фенотипы и трансдифференцировки в другие типы эндокринных клеток) в условиях метаболического стресса. Считается, что потеря идентичности β-клеток вносит существенный вклад в снижение их массы при сахарном диабете 1 и 2 типа. Данные об изменениях фенотипа эндокринных клеток в метаболических условиях, противоположных диабету, представляют особый интерес для понимания роли пластичности эндокринных клеток в патогенезе нарушений углеводного обмена.

Цель исследования – провести количественную оценку фенотипов клеток, присутствующих в островках поджелудочной железы при диффузной и фокальной форме ВГИ.

Исследование выполнено на операционных биопсиях поджелудочной железы 6 новорожденных и детей с диффузной формой ВГИ и 5 – с фокальной формой ВГИ, которые были разделены на 3 группы: 1) диффузная форма ВГИ; 2) фокальная форма ВГИ, фокус; 2) группа сравнения (фокальная форма ВГИ, ткань поджелудочной железы, расположенная вне фокуса). На парафиновых срезах проведены реакции двойного иммунофлуоресцентного окрашивания комбинациями антител инсулин/глюкагон, инсулин/PDX1 и глюкагон/PDX1. Препараты анализировали при помощи флуоресцентной микроскопии и количественного морфометрического анализа с последующей статистической обработкой данных.

Установлено, что в панкреатических островках при диффузной форме ВГИ доля моногормональных инсулин+ β-клеток была значимо ниже, а доля бигормональных инсулин+/глюкагон+ значимо выше, чем в фокусе при фокальной форме ВГИ и в группе сравнения. Кроме того, как в панкреатических островках при диффузной форме ВГИ, так и в фокусе при фокальной форме ВГИ, выявлено снижение доли β-клеток, содержащих фактор транскрипции PDX1, который регулирует созревание β-клеток и служит одним из основных маркеров их функциональной зрелости.

Полученные результаты позволяют предположить, что при ВГИ гиперсекреция инсулина β-клетками может приводить к изменениям их фенотипа, которые сходны с нарушениями фенотипа β-клеток, описанными на животных моделях диабета и у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Однако, для оценки вклада изменений фенотипа β-клеток в патогенез ВГИ необходимы дальнейшие исследования.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У БЕРЕМЕННЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СРАВНЕНИИ СО СРЕДНИМИ ЧАСТОТАМИ ПО МИРУ

Лазарева А.Р.[1], Пронина И.В.[1,2], Заварыкина Т.М.[2,3]

1 - ФГАОУ ВО "Государственный университет просвещения", Москва, Россия

2 - ФГБУН "Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля" РАН, Москва, Россия

3 - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова", Москва, Россия

annalazareva2004@yandex.ru

Репарация ДНК – ключевой процесс, обеспечивающий геномную стабильность и контроль клеточной пролиферации, особенно в условиях онкологического стресса. Нарушения в работе генов репарации могут приводить к накоплению мутаций и способствовать развитию злокачественных новообразований.

Целью настоящего исследования было оценить частоту встречаемости аллельных вариантов генов репарации ДНК XRCC1 (rs25487), ERCC2 (rs13181) и ERCC5 (rs17655) у беременных с онкологическими заболеваниями по сравнению со средними мировыми показателями.

Методы. В исследование включено 65 пациенток с подтверждённым онкологическим диагнозом, находящихся в состоянии беременности. Для анализа были использованы результаты генотипирования по трём полиморфизмам: XRCC1rs25487 (T>C), ERCC2rs13181 (T>G) и ERCC5rs17655 (G>C). Аллельные и генотипические частоты сравнивались с глобальными данными из международных баз данных с использованием χ^2-критерия и расчётом отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Результаты. Для XRCC1rs25487 аллель T встречалась у пациенток с частотой 0.400, тогда как средняя мировая частота составляет 0.336. В рецессивной модели генотип T/T показал статистически значимую связь с онкологией (OR = 1.90; 95% CI: 1.04–3.48; p = 0.036). По ERCC5rs17655 аллель T имел частоту 0.215 в группе больных против 0.244 в мировой выборке, различия статистически незначимы (p > 0.05). Так же в анализе данного полиморфизма наблюдалась тенденция к снижению OR при наличии аллеля T во всех моделях наследования. Наиболее выраженный эффект отмечен в гетерозиготной форме (G/T vs G/G, OR = 0.79), что может указывать на потенциальную защитную роль данного аллеля. Для генотипа ERCC2rs13181 аллель G встречается в исследовании с частотой 0.377, а по миру частота составляет 0.351. Если рассматриваем аллель T, то у пациенток частота 0.623, по миру частота равняется 0.649. Данные результаты не являются статистически значимыми, однако значения OR < 1 указывают на возможный "защитный" эффект аллеля T.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли генотипа XRCC1 T/T как фактора риска онкологических заболеваний у беременных женщин. Дальнейшие исследования с расширением выборки, а также включением функциональных и молекулярных методов анализа необходимы для верификации полученных данных и оценки их потенциальной клинической значимости в прогностической и предиктивной медицине.

КО-РЕГУЛИРУЕМЫЕ ДНРНК, ВОВЛЕЧЁННЫЕ В ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Лукина С.С.[1], Бурденный А.М.[1], Филиппова Е.А.[1], Урошлев Л.А.[2], Казубская Т.П.[3], Логинов В.И.[1], Брага Э.А.[1]

1 - ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии", Москва, Россия

2 - ФГБУН "Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН", Москва, Россия

3 - ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина", Москва, Россия

sveta_sergeevna349@mail.ru

Рак яичников остаётся одним из наиболее летальных гинекологических злокачественных новообразований, во многом из-за поздней диагностики и агрессивного метастазирования. Выявление новых эпигенетически регулируемых молекулярных маркеров может способствовать более ранней диагностике и разработке персонализированной терапии.

Настоящая работа направлена на **исследование** длинных некодирующих РНК (днРНК), участвующих в патогенезе рака яичников, с фокусом на эпигенетическую регуляцию и потенциальное участие в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЕМП).

Методы. Анализ уровня экспрессии и метилирования днРНК и микроРНК проводился с использованием количественной ОТ-ПЦР и метил-специфической ПЦР в реальном времени. В исследование включено 122 клинических образца опухолевой и условно нормальной ткани. Биоинформатический анализ с использованием баз GEO (GSE119055, GSE211669) позволил предсказать взаимодействия между днРНК, микроРНК и мРНК.

Результаты. Выявлено значимое гиперметилирование и ко-метилирование генов *MAGI2-AS3*, *MEG3* и *ZEB1-AS1*, сопровождающееся снижением экспрессии ($rs < -0.5$, $p < 0.01$). Ко-экспрессия подтверждена на 56 образцах ($rs > 0.3$, $p < 0.05$) и в базе GEPIA 2.0. Установлена связь уровня метилирования этих днРНК с признаками опухолевой прогрессии (стадия, метастазирование; $p < 0.05$). Предсказаны и частично подтверждены ингибирующие взаимодействия между днРНК и микроРНК (например, MAGI2-AS3/MEG3 – miR-33b-5p – VIM/ZEB1). По данным GSE211669, определены мРНК-мишени с высокой степенью корреляции ($rs > 0.4$, $p < 10^{-5}$), вовлечённые в ЕМП, клеточную адгезию и белок-белковые взаимодействия.

Заключение. Обнаруженные днРНК демонстрируют функциональную ко-регуляцию и вовлеченность в ключевые сигнальные каскады, играющие роль в опухолевой трансформации. Эти данные указывают на перспективность MAGI2-AS3, MEG3 и ZEB1-AS1 как потенциальных эпигенетических биомаркеров и мишеней терапии рака яичников.

Работа выполнена в рамках государственного задания № FGFU-2025-0010 Минобрнауки РФ (ФГБНУ "НИИОПП").

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ПЛАЦЕНТУ, МОЗГ ПЛОДА И ПОТОМСТВА

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

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

milyutina1010@mail.ru

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является фактором риска развития акушерских осложнений, при этом морфофункциональные нарушения в плаценте могут привести к неблагоприятному исходу программирования плода и способствовать формированию когнитивных расстройств в постнатальной жизни. Проведенные к настоящему моменту исследования не дают целостной картины влияния материнской ГГЦ на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, сигнальные пути и морфологические процессы, ведущие к формированию сосудистого аппарата, обеспечивающего плацентарный транспорт жизненно важных соединений к плоду, что диктует необходимость дальнейших исследований в данном направлении, в том числе выполненных на экспериментальных моделях.

Методы. ГГЦ у самок крыс линии Wistar вызывали ежедневным пероральным введением метионина (0.6 г/кг массы тела) с 4-го дня беременности. Метилирование и ацетилирование гистонов оценивали в плаценте, мозге плода, а также в коре головного мозга потомства. Исследовано содержание DNMTs и 5-метилцитозина. В плаценте проанализированы уровни экспрессии ряда важных для ее функционального состояния miRs, а также содержание факторов роста, HIF1α и апоптоз-индуцирующего фактора. Выполнен анализ морфологии плаценты и проницаемости плацентарного барьера, а также изучен профиль свободных аминокислот в сыворотке крови матери и плода.

Результаты. При пренатальной метионин-индуцированной ГГЦ в мозге плода и в плаценте обнаружены изменения в модификации гистонов H3 и H4 на 20-ый день беременности, не проявляющиеся на 14-ый день, причем они не сохранялись в коре потомства в раннем постнатальном периоде. Показано влияние ГГЦ на содержание различных DNMTs и уровень 5-метилцитозина в мозге плода. В плаценте на обоих сроках отмечено изменение уровня различных miRs, связанных с процессами ангио- и васкулогенеза, инвазии трофобласта и ответом на гипоксию. Эпигенетические изменения в плаценте сопровождаются отклонением от нормы уровней соответствующих молекулярных маркеров гипоксии, ангиогенеза и апоптоза, а также выраженными морфологическими нарушениями. Установлено, что ГГЦ во время беременности приводит к нарушению трансплацентарного транспорта аминокислот и проницаемости плацентарного барьера.

Заключение. Полученные в работе данные свидетельствуют о влиянии ГГЦ на нарушение развития плаценты, что на поздних сроках беременности приводит к нарушению плацентарного барьера, изменению транспорта аминокислот и эпигенетическим изменениям в плаценте и в мозге плода.

Поддержано грантом РНФ № 22-15-00393-П.

ВЛИЯНИЕ IN UTERO ВОЗДЕЙСТВИЯ ХЛОРИДА КАДМИЯ НА МАССУ ТЕЛА 12-ДНЕВНЫХ ЭМБРИОНОВ МЫШИ: ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ЭКОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА В ТРЁХ ПОКОЛЕНИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА РОДИТЕЛЯ

Ниаашвили Е.М., Сучкова И.О., Паткин Е.Л.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
katinka.04@list.ru

Одной из возможных причин увеличения частоты диагностирования метаболического синдрома (МС) является хроническое воздействие на организм химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (эндокринных дисраптеров) (Haverinen E. et al., 2021), к которым относятся тяжелые металлы, в том числе Cd^{2+} (Moroni-González D. et al., 2023). Показано, что поглощение Cd^{2+} усиливается во время беременности, и он может аккумулироваться в различных тканях и органах плода, вызывать окислительный стресс печени и дисфункцию β-клеток поджелудочной железы, что приводит к резистентности к инсулину и нарушению метаболизма глюкозы у потомства (Saedi S et al., 2023). В этой связи особый интерес вызывают исследования влияния Cd^{2+} на эмбриональное развитие, т.к. многие "взрослые" болезни закладываются именно в этот период.

Цель работы: проверить гипотезу о разном характере межгенерационного влияния *in utero* воздействия нелетальных доз $CdCl_2$ на массу тела эмбрионов в трех поколениях в зависимости от пола экспонированного родителя.

Методы. Эксперименты проводили на мышах-гибридах CBAxC57BL. Самкам F0 интраперитонеально инъецировали в течение первых 3 дней беременности по 10μM/кг $CdCl_2$. В F1, F2 и F3 определяли массу тела у 12-дневных эмбрионов, когда происходит первичный органогенез. Проявление токсического эффекта $CdCl_2$ исследовали по отцовской, материнской и двойной линиям наследования.

Результаты. Во всех трех поколениях мышей обнаружены статистически значимые различия по массе тела эмбрионов между контролем и особями, подвергшимися воздействию $CdCl_2$. Выявлено как снижение, так и увеличение массы тела в зависимости от типа наследования. Так, снижение веса наблюдали у эмбрионов F1-$CdCl_2$. В F2 вес эмбрионов был снижен при материнском наследовании, тогда как при отцовском и двойном наследовании наблюдалось увеличение массы тела. В F3 при материнском и двойном наследовании вес не отличался от контроля, хотя при отцовском наследовании он был несколько ниже, чем в контроле. Таким образом, воздействие сублетальных доз $CdCl_2$ на самок мышей в дебюте беременности влияет не только на эмбрионы F1, непосредственно подвергшихся воздействию $CdCl_2$, но и на потомков F2 и F3. Предполагается, что в эмбриональный период Cd^{2+} приводит к эпигенетическим изменениям в генах, ассоциированных с риском развития МС, не только в соматических клетках, но и клетках зародышевой линии, что может объяснять наследование в ряду поколений негативных эффектов его воздействия.

Работа выполнена в рамках Государственного задания FGWG-2025-0019.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИАЛЬНЫМ ПЕРЕХОДОМ, ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Пронина И.В.[1,2], Смирнова А.А.[1], Чехонина О.Б.[1], Лялина И.Ю.[1]
1 - ФГАОУ ВО "Государственный университет просвещения", Москва, Россия
2 - ФГБУН "Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля" РАН, Москва, Россия
zolly_sten@mail.ru

Рак лёгкого – наиболее распространённое злокачественное новообразование в мире. Ключевым процессом, способствующим его прогрессии и формированию метастазов, является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), дающий раковым клеткам способность к миграции и инвазии. ЭМП ассоциирован с устойчивостью к терапии и формированием стволовых свойств у опухолевых клеток. Анализ экспрессии генов ЭМП может служить основой для разработки новых прогностических биомаркеров, позволяющих оценивать агрессивность опухоли и вероятность рецидивирования, а также способствовать поиску новых мишеней таргетной терапии.

Нами проведено исследование изменений уровня экспрессии генов BMI1, CDH1, SNAI1, SNAI2, ZEB1, ZEB2 в ассоциации с ЭМП при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого.

Методы. В работе использовались 50 парных образцов РНК (RIN≥6), выделенных из тканей немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (аденокарцинома 24 пары, плоскоклеточный рак 26 пар) и прилежащих нормальных тканей. Уровни экспрессии оценивали методом ОТ-ПЦР на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Значимость различий в экспрессии генов подтверждали многофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) после оценки нормальности распределения в тесте Шапиро-Уилка.

Результаты. Выявлены различия в уровне экспрессии генов, участвующих в ЭМП, между аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого ($p < 0.05$). При аденокарциноме показаны нехарактерные для классического ЭМП изменения: повышение CDH1 в 3.47 раз, что противоречит ожидаемому подавлению этого эпителиального маркера, и глобальное подавление мезенхимальных факторов: SNAI1 ↓ в 1.42 раза, SNAI2 ↓ в 3.27 раза, ZEB1 ↓ в 2.41 раза, ZEB2 ↓ в 2.26 раза. Повышение экспрессии BMI1 в 1.83 раза связано с усилением стволовости клеток и устойчивости к терапии. При плоскоклеточном раке наблюдали одновременную гиперэкспрессию CDH1 в 3.02 раза и SNAI1/SNAI2 в 1.02 и 1.62 раза, что противоречит их классической взаимной репрессии. Гиперэкспрессия BMI1 (в 2.04 раза) коррелирует с агрессивностью опухоли. Подавление экспрессии ZEB1/ZEB2 в 1.65 и 2.17 раза и активация SNAI1/SNAI2 частично компенсируют утрату мезенхимальных свойств.

Заключение. Выявлена сложная гетерогенность механизмов ЭМП при НМРЛ, что демонстрирует важность учёта гистологических особенностей опухолей, их молекулярной неоднородности и способности задействовать альтернативные пути прогрессии при разработке диагностических критериев. Отказ от универсальных моделей ЭМП в пользу контекстно-зависимых подходов и разработка специфичных для подтипов биомаркеров, таких как CDH1+/BMI1+/SNAI2+ для плоскоклеточного рака и CDH1+/BMI1+ для аденокарциномы, позволит более точно учитывать биологическую гетерогенность заболеваний и способствовать разработке персонализированных подходов к терапии, основанных на индивидуальных молекулярных профилях.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АМИЛИНА И БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Прощина А.Е., Мальков А.А., Грушецкая Е.О., Годовалова О.С., Гулимова В.И., Савельев С.В.
Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского", Москва, Россия
proshchina@yandex.ru

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и болезнь Альцгеймера (БА) – социально-значимые заболевания, ассоциированные с возрастом. Одновременное и, возможно, взаимозависимое развитие СД2 и БА выявлено в многочисленных клинических исследованиях. БА в настоящее время неизлечима. Однако при ранней диагностике БА развитие симптомов болезни можно замедлить, что критично для улучшения качества жизни пациентов.

Морфологически для БА характерно наличие амилоидных бляшек. Их основной компонент – бета-амилоид, который является фрагментом белка-предшественника амилоида (APP). Также показано, что в поджелудочной железе, головном мозге и кровеносных сосудах пациентов с СД2 и когнитивными нарушениями обнаруживаются отложения амилина (IAPP, островкового амилоидного полипептида), который в основном вырабатывается в бета-клетках панкреатических островков.

Нарушения обоняния являются ранним маркером манифестации БА. Кроме этого есть данные о том, что обонятельные центры являются одной из первых мишеней амилоидного перерождения в переднем мозге. Поэтому **целью исследования** было провести анализ распределения амилина и белка-предшественника амилоида в обонятельных луковицах (ОЛ) человека при старении и сахарном диабете 2 типа.

Методы. Работа выполнена на аутопсийном материале ОЛ людей пожилого (n = 6) и старческого (n = 7) возраста, не страдавших от нарушений углеводного обмена, и лиц пожилого (n = 5) и старческого (n = 7) возраста с установленным диагнозом СД2. Исследование проводилось методом иммуногистохимического маркирования антителами к IAPP и APP.

Результаты. Распределение IAPP и APPв ОЛ человека различно: ИГХ-реакция на IAPP обнаружена в слое вхождения волокон обонятельного нерва и в кровеносных сосудах, в то время как APP выявлен преимущественно во внутреннем плексиморфном слое. В целом, при старении и СД2 интенсивность реакции на оба маркера увеличивалась. В некоторых исследованных образцах были выявлены скопления IAPP и APP. При помощи антител к APP их выявлялось больше. Наибольшее число скоплений обнаружено у лиц старческого возраста, страдавших, по данным катамнеза, СД2, сопряженным с дисциркуляторной энцефалопатией.

Заключение. Полученные результаты подтверждают связь СД2 с нейродегенеративными заболеваниями. Ряд исследований показывает, что у пациентов с СД2 наблюдаются обонятельные нарушения, такие как повышенный порог обнаружения запаха, сниженная способность к идентификации запахов и повышенный риск аносмии. Таким образом, обонятельная дисфункция при СД2 может представлять собой ранний индикатор будущих когнитивных нарушений.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОНЕЙТРАЛИЗАЦИИ МАРИНОБУФАГЕНИНА НА НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Романова И.В., Пьянков А.А., Морина И.Ю.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
irinaromanova@mail.ru

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) и сопутствующие ей заболевания сердечно-сосудистой системы являются серьезной проблемой медицины. Показано, что при патологии сердечно-сосудистой системы в организме пациентов наблюдается увеличение уровня маринобуфагенина (МБГ) – кардиотонического стероида. Одним из подходов, моделирующих ХПН на животных, является частичная нефрэктомия (чНЭ, модель 5/6), сопровождающаяся увеличением артериального давления, утолщением стенки аорты и увеличения в ней коллагена-I, увеличением креатинина в моче. Использование антител к МБГ (аМБГ) приводило к частичной нормализации этих показателей (Agalakova et al., 2024). Гипоталамус – важнейший сосудистый центр мозга, контролирующий различные вегетативные функции.

Цель настоящего исследования **–** оценить изменение уровня коллагенов и ряда других нейрохимических показателей в гипоталамусе крыс после чНЭ и введения аМБГ.

Методы. Исследование проведено на самцах крыс Sprague-Dawley (250 - 300 г). Гипоталамус ложнооперированных (ЛО, контрольная группа), чНЭ и чНЭ + аМБГ крыс исследовали с помощью ПЦР в реальном времени (уровень экспрессии генов), Вестерн-блоттинга (уровень белков) и иммуногистохимии. Статистический анализ проводили с помощью ANOVA.

Результаты. Полученные данные демонстрируют у чНЭ крыс достоверные изменения: увеличение экспрессии гена, кодирующего коллаген-I и уровня его белка; эти показатели достоверно снижались в группе крыс с чНЭ + аМБГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что фиброз (увеличение содержания коллагена в ткани) при ХПН наблюдается не только в периферических тканях, но и в мозге; при этом уровень коллагена может изменяться при иммунонейтрализации МБГ. Будут представлены данные об изменении в гипоталамусе уровня других типов коллагена у трех исследованных групп крыс, которые обсуждаются в связи с изменением различных нейрохимических показателей, выявленных при ХПН и после влияния аМБГ.

Финансирование: госзадание №075-00263-25-00.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОСТЬ ИНБРЕДНЫХ МЫШЕЙ C57BL/KS–DB+/+M С НАРУШЕННОЙ ЛЕПТИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИЕЙ

Рубаненко Н.С., Недогреева О.А., Степаничев М.Ю.
ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия
rubaneuro@gmail.com

Болезнь Альцгеймера является одной из наиболее распространенных форм возрастной патологии мозга, сопровождающейся деменцией. Хорошо известно, что болезнь Альцгеймера часто ассоциирована с сахарным диабетом. Данные работ последних лет указывают на общие звенья этих патологических процессов, например, инсулинорезистентность.

Мыши инбредной линии C57BL/Ks–db+/+m представляют собой удобную модель сахарного диабета 2-го типа. Наличие мутантного гена *Lepr*^{db} у этих мышей приводит к сборке дефектного рецептора лептина. Фенотипически это проявляется в наборе массы тела и высокой концентрацией 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.

Методы. В эксперименте использовали самцов мышей db+/+m (n=21) и C57BL (n=18) возрастом 4 месяца. У всех животных была проведена оценка толерантности к глюкозе. Общую активность и тревожность оценивали в тестах "Открытое поле" и "Закапывание шариков", обучение и долговременную память оценивали в лабиринте Барнс и тесте "Распознавание нового объекта".

Результаты. Было установлено, что мыши db+/+m демонстрировали сильнейшую гипергликемию натощак (29.2 ммоль/л) по сравнению с 8,5 ммоль/л у контроля. В тесте "Открытое поле" самцы db+/+m проходили меньшее расстояние, совершали меньше вертикальных стоек и актов груминга. В тесте "Закапывание шариков" наблюдалось уменьшение количества закопанных шариков. Вкупе это свидетельствует о меньшей исследовательской активности и большей тревожности. В лабиринте Барнс мыши db+/+m демонстрировали увеличение периода обнаружения убежища, как в ходе обучения, так и после переобучения. При этом не было обнаружено отличий между генотипами по индексу предпочтения нового объекта в тесте "Распознавание нового объекта". Следует отметить, что снижение локомоторной активности у мышей C57BL/Ks–db+/+m могло быть следствием повышенного веса и затруднять оценку нарушений памяти.

Заключение. 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 (проект № 22-15-00132-П).

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОРТОЛОГА ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА ЧЕЛОВЕКА ФЕРРОКСИДАЗЫ F21D5.3 CAENORHABDITIS ELEGANS И ПРЕДСКАЗАНИЕ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ МЕДИ

Самусева П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
samusevap@yandex.ru

Медь – эссенциальный микроэлемент для организмов всех филогенетических групп. У человека она участвует в регуляции пролиферации, апоптоза и дифференцировки. Врожденные ошибки метаболизма меди приводят к ее накоплению или дефициту, которые ответственны за развитие нейродегенеративных, онкологических заболеваний, называемых медь-ассоциированными. Молекулярные механизмы регуляции метаболизма меди изучены лишь частично. Система транспорта меди (СТМ) *Caenorhabditis elegans* содержит ключевые ортологи генов СТМ человека, включая предполагаемый гомолог церулоплазмина (Ср) человека – *f21d5.3,* нематоды являются удобной экспериментальной моделью для изучения метаболизма меди.

В работе с помощью биоинформатических инструментов аминокислотные последовательности мультимедных оксидаз (ММО), представленные в открытых базах данных, проанализированы с использованием BLASTP и Clustal Omega и выявлены консервативные мотивы координации меди (His-Cys-His). Пространственная структура предсказана с помощью DI-TASSER, что позволило идентифицировать три пластоцианин-подобных домена, N-концевой сигнальный пептид и C-концевой трансмембранный участок. Потенциальные сайты связывания меди (Cu^{+} и Cu^{2+}) выявлены через MIB2 и оценены методом молекулярной динамики (Gromacs), с анализом RMSD/RMSF и SASA.

Сравнительный анализ показал высокое сходство участка петли P16 белка ATP7A человека (968–983 ак, ключевой мотив YFPGY) и соответствующей петли CUA-1 (*C. elegans*, 900–915 ак) (~85% идентичности), что указывает на потенциальную способность CUA-1 к взаимодействию с ММО. Большинство предсказанных сайтов связывания меди у F21D5.3 показали высокую гибкость без меди (RMSD > 0.6). Более устойчивыми оказались Site5 (Cu^{+}) и Site6, Site9 (Cu^{2+}) (RMSD ~0.54–0.62). RMSF выделил относительно стабильные участки: Site3, Site5 (Cu^{+}) и Site3–Site5 (Cu^{2+}). SASA-анализ показал наиболее доступные сайты (0.8–1.0): Site3, Site7 (Cu^{+}) и Site1, Site6 (Cu^{2+}), в то время, как Site9 (Cu^{2+}) был низко доступен (~0.41–0.45).

Наиболее перспективными для координации меди являются Site3, Site5 и Site6, сочетающие низкую подвижность и высокую доступность. Сравнение с Ср человека подтверждает стабилизирующую роль меди в нативных белках; F21D5.3 имеет более гибкую и открытую, а также содержит функционально значимые медь-связывающие участки, следовательно, принадлежит семейству мультимедных оксидаз. Консервативная петля CUA-1 указывает на возможность взаимодействия с ММО.

Исследование выполнено в рамках государственного задания FGWG-2025-0021

ЭФФЕКТЫ ДОФАМИНА И АПОМОРФИНА НА АКТИВНОСТЬ АФФЕРЕНТОВ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА КРЫСЫ И НА КАЛЬЦИЕВЫЕ СИГНАЛЫ В КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ ТРОЙНИЧНОГО ГАНГЛИЯ КРЫСЫ

Свитко С.О.[1], Кабирова А.А.[1], Невский Е.С.[1], Шайдуллова К.С.[1], Ситдикова Г.Ф.[1,2]

1 - ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Казань, Россия

2 - АНОО ВО "Научно-технологический университет "Сириус", Сочи, Россия

sveosvitko@kpfu.ru

Головная боль при мигрени вызвана активацией тройнично-сосудистой системы, состоящей из ноцицептивных волокон, иннервирующих сосуды в *dura mater*. Дофаминергические механизмы боли при мигрени изучены слабо.

Цель работы – выявить эффекты дофамина (DA, 100 мкМ) и апоморфина (АМ, 20 мкМ – неселективного агониста всех подтипов дофаминовых рецепторов) на электрическую активность в афферентах тройничного нерва крысы и на уровень внутриклеточного Ca^{2+} в изолированных нейронах тройничного ганглия крысы.

Методы. Применена методика регистрации потенциалов действия (ПД) *n.trigeminalis*, иннервирующего менингеальные сосуды *dura mater* в препарате получерепа крысы (Koroleva et al., 2023). Для визуализации изменения уровня внутриклеточного кальция (Ca^{2+}-сигналов, являющихся маркером нейрональной активности) использовали методику кальциевого имиджинга (флуоресцентная микроскопия) с флуоресцентным маркером Fluo-4 AM (2 мкМ) на изолированных нейронах тройничного ганглия крысы (Ermakova et al., 2024). Аппликация DA и АМ проводилась в различных экспериментальных сериях.

Результаты. В афферентах тройничного нерва, DA вызвал повышение частоты ПД с 224 ± 31 до 504 ± 84 ПД за 5 мин через 20 минут аппликации ($n = 14$; $p < 0.05$). При нормализации данных (количество ПД за 20-минутный интервал контроля принято за 100%) выявлено, что аппликация DA увеличивает частоту ПД на $172 \pm 34\%$ ($n = 14$; $p < 0.05$). АМ привел к повышению частоты ПД с 492 ± 117 до 839 ± 271 ПД за 5 мин уже через 5 минут аппликации ($n = 6$; $p < 0.05$) и спустя 20 мин частота ПД оставалась стабильной (767 ± 236 ПД за 5 мин; $p < 0.05$ по сравнению с контролем). Нормализация данных выявила, что АМ увеличивает частоту ПД на $164 \pm 25\%$ ($n = 6$; $p < 0.05$).

В культуре нейронов тройничного ганглия, применение DA приводило к повышению внутриклеточного уровня Ca^{2+} в 20% нейронов (71 из 335 клеток), амплитуда сигналов составила 1.05 о.е. (относительных единиц), а длительность – 29.6 сек ($n = 108$). АМ приводил к повышению уровня Ca^{2+} в 52% нейронов (86 из 166 клеток), амплитуда сигналов составила 1.69 о.е. ($p < 0.05$ по сравнению с DA-вызванной амплитудой сигналов), длительность – 54.9 сек ($p < 0.05$ по сравнению с DA-вызванной длительностью сигналов)($n = 175$).

Заключение. DA и АМ вызывают про-ноцицептивную активацию афферентов тройничного нерва крысы, а также увеличение внутриклеточного уровня Ca2+ в культуре нейронов тройничного ганглия крысы. Полученные данные указывают на участие дофаминэргической системы в ноцицепции при мигрени.

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

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕЛЕЗЕНКИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЫШИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ОБЛУЧЕНИИ В ДОЗЕ 10 ГР

Слуцкая Д.Р., Булатов А.В., Ильиных Е.А.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия
dina_hanieva@mail.ru

Селезенка, как и все органы кроветворения и иммунной защиты, обеспечивает функцию реактивности организма и является радиочувствительным органом. Проблема фармакологической защиты организма при действии радиационных факторов приобретает все большую актуальность. Экспериментальные данные, полученные в исследованиях структурных особенностей кроветворных органов (красного костного мозга, селезенки) после облучения, могут применяться для разработки способов снижения тяжести радиационных поражений.

Цель исследования – морфологическая характеристика селезёнки лабораторных мышей при однократном облучении в дозе 10 Гр.

Методы. Исследовали гистологическое строение селезёнки лабораторных мышей трех групп (n = 15): интактные, на 3-и и 7-е сутки после облучения в дозе 10 Гр. Облучение проводили с использованием рентгеновской установки ПРДУ (ЗАО "Элтех-Мед", Россия). Селезёнку извлекали и фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина, готовили парафиновые срезы толщиной 4 мкм с помощью ротационного микротома Sakura Accu-Cut SRM 200 (Finetec, Япония), окрашивали их гематоксилином Майера и эозином. Гистологический и морфометрический анализ проводили с использованием светового микроскопа Zeiss Axio Scope.A1 со встроенной камерой Zeiss Axiocam ERc 5s и компьютерной программы ZEN 2.3.

Результаты. Анализ гистологических препаратов селезёнки мышей на 3-и сутки после однократного облучения в дозе 10 Гр показал, что лишь единичные лимфоидные узелки сохраняют округлую форму, характерную для интактного органа. На гистологических препаратах выраженная гипотрофия лимфоидного гистиона. В миелоидном гистионе наблюдается увеличение плотности клеток за счет повышения содержания эритроцитов и нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, встречаются единичные мегакариоциты с разным объёмом и тинкториальными свойствами цитоплазмы. На 7-е сутки после однократного облучения в дозе 10 Гр лимфоидные узелки сохраняют неправильную форму, наблюдаются скопления лимфоцитов в субкапсулярных зонах органа. Вокруг соединительнотканных трабекул видны мегакариоциты, некоторые их них реактивно измененные. Реактивные изменения в селезёнке на 3-и сутки после экспериментального воздействия проявляются в уменьшении доли лимфоидного гистиона, разрежении клеточного состава, увеличении в миелоидном гистионе доли гранулоцитов. На 7-е сутки после однократного облучения в дозе 10 Гр наблюдается сохранение лимфоидными узелками неправильной формы, а также наличие скоплений лимфоцитов в субкапсулярных зонах.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ФИБРИНОГЕНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Соболева М.А.[1,2], Васильева А.Д.[1], Юрина Л.В.[1], Евтушенко Е.Г.[1,3], Захарова Н.В.[1], Индейкина М.И.[1], Модин А.И.[1,2], Кононихин А.С.[4], Николаев Е.Н.[5], Розенфельд М.А.[1]

1 - ФГБУН "Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля" РАН, Москва, Россия

2 - ФГАОУ ВО "Государственный университет просвещения", Москва, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия

4 - ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)", Московская область, Долгопрудный, Россия

5 - АНОО ВО "Сколковский институт науки и технологий", Москва, Россия

6369915@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) – одна из самых распространённых социально значимых возрастных нейродегенеративных патологий на сегодняшний день, затрагивающая около 35 миллионов пожилых людей по всему миру. На данный момент отсутствуют эффективные методы лечения БА, поэтому изучение ключевых патофизиологических процессов, влияющих на развитие деменции, остаётся актуальной исследовательской задачей.

Окислительный стресс и дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) играют ключевую роль в патологических изменениях мозга при БА. Нарушенная функция ГЭБ приводит к накоплению в тканях мозга белков плазмы, в том числе фибрин(оген)а – ключевого компонента гомеостаза. Из всех белков плазмы фибриноген наиболее чувствителен к воздействию окислителей. Окисление приводит к повышению гидрофобности молекул, нарушению процесса самосборки белка и формированию аномальных сгустков с повышенной устойчивостью к плазминовому гидролизу. Модифицированный фибриноген может более активно откладываться в тканях мозга. Кроме того, формирование аномальных сгустков может приводить к тромботическим нарушениям, сопровождающим развитие основного заболевания.

Основной **целью** данного исследования является изучение посттрансляционных модификаций (ПТМ) фибриногена плазмы крови при БА.

Методы. Фибриноген из плазмы крови выделяли с помощью метода глициновой преципитации. Чистоту и гомогенность выделенного фибриногена определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле. Для выявления набора модифицированных аминокислот использовали метод высокоэффективной жидкостной хромотографии совмещенной с тандемной массспектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Были проанализированы образцы плазмы здоровых доноров и пациентов с диагностированной БА.

Результаты. Среди обнаруженных во всех образцах ПТМ, наиболее часто встречаются: окисление (+15.99), дезами-дирование (+0.98), диокисление (+31.99), окисление до 2-амино-3-оксо-бутановой кислоты (–2.02). Почти все обнаруженные ПТМ фибриногена воспроизводимо детектировались во всех исследуемых группах возрастных доноров. Однако, наблюдается корреляция уровней ПТМ между исследуемыми группами. Статистический анализ двух групп показал некоторые ПТМ аминокислотных остатков (Aα цепь: 530 Pro, 565 Pro, 563 His; Bβ цепь: 63 Pro; γ цепь: 122 Tyr), которые могут выступать в качестве кандидатов – маркеров различия между контрольной группой и группой диагностированной БА.

МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ УРОВНЯ ПОЛНОГЕНОМНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ САМЦОВ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НЕПОЛНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Сучкова И.О., Щербак Н.С., Дергачева Н.И., Паткин Е.Л.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
irsuchkova@mail.ru

Ишемия головного мозга (ГМ) приводит к энергетическому дисбалансу, истощению кислородом и питательными веществами, необходимыми для функционирования и выживания клеток. В свою очередь восстановление кровоснабжения вызывает реперфузионное повреждение ГМ, характеризующееся окислительным стрессом, метаболическими изменениями, воспалением, развитием постишемического капиллярного *"no-reflow"*. Ишемия ГМ и запускаемые ею патологические процессы в виде воспаления, эксайтотоксичности, гибели нейронов ассоциированы с нарушениями в эпигенетическом контроле экспрессии генов, способствующими морфофункциональным изменениям нервной ткани и неврологическими дисфункциями. В клинических исследованиях определение прямого и косвенного воздействия ишемии-реперфузии на эпигенетические модификации в структурах ГМ пациентов является сложной задачей. В связи с этим создание животных моделей для исследования молекулярных (в частности эпигенетических) механизмов, связанных с ишемическим и реперфузионным состоянием нервной ткани, а также определение терапевтических (в том числе эпигенетических) мишеней, имеет важное значение для фундаментальной и клинической медицины.

Цель работы состояла в количественной оценке метилирования ДНК в различных областях ГМ у самцов крыс с неполной ишемией ГМ, вызванной постоянной билатеральной окклюзией общих сонных артерий.

Методы. Полногеномное метилирование CCGG сайтов определяли метил-чувствительной рестрикцией с денситометрическим анализом электрофореграмм в ImageJ.

Результаты. У ложнооперированных крыс во всех исследованных областях ГМ (обонятельные луковицы, кора лобно-теменная и затылочных областей, мозжечок) не выявлено межполушарных и межструктурных различий в уровне метилирования ДНК. У крыс с неполной ишемией ГМ наблюдалась межполушарная асимметрия в степени выраженности и направлении эпигеномной реакции нервной ткани как в ишемизированных, так и неишемизированных областях. Повышение метилирования обнаружено в ишемизированной коре левой и правой обонятельных луковиц, лобно-теменной области правого полушария, в частично ишемизированной коре затылочной области левого полушария, тогда как в коре правого полушария затылочной области, в неишемизированных левой и правой долях мозжечка, наоборот, выявлено снижение метилирования ДНК. В ишемизированной лобно-теменной области левого полушария метилирование осталось на уровне контроля. Предполагается, что именно динамичная природа эпигенетических изменений придает пластичность нейронной функции при ишемическом повреждении.

ПОИСК НАРУШЕНИЙ СИГНАЛЬНОГО ОТВЕТА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ НА ПРИЕМ ПИЩИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Якупова Э.И.[1], Подкуйченко Н.В.[2], Смирнов И.П.[3], Згода В.Г.[4], Вавилов Н.Е.[4], Леднев Е.М.[1], Вепхвадзе Т.Ф.[1], Томилова А.О.[5], Шестакова М.В.[5], Воротников А.В.[2], Попов Д.В.[1]

1 - ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

2 - ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" МЗ РФ, Москва, Россия

3 - ФГБУ "ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина" ФМБА РФ, Москва, Россия

4 - ФГБНУ "НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича", Москва, Россия

5 - ГНЦ РФ ФГБУ "НМИЦ эндокринологии им. акад. И. И. Дедова" МЗ РФ, Москва, Россия

yakupova.mira@mail.ru

Введение. Снижение чувствительности скелетных мышц к инсулину играет ключевую роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа, заболевания, характеризующегося повышенным уровнем глюкозы крови натощак и после приема пищи. Молекулярные механизмы нарушений инсулинозависимого захвата глюкозы скелетными мышцами до сих пор не раскрыты.

Цель исследования – выявить различия сигнального ответа скелетных мышц на прием пищи при сахарном диабете 2 типа.

Методы. В эксперименте участвовало 8 здоровых добровольцев (ЗД) и 8 пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2Т). Биопсию из срединной части *m. vastus lateralis* брали под местной анестезией до и через час после приема пищи, нормированной на массу тела (6 калл/кг массы тела) для исследования вызванных едой изменений внутриклеточной сигнализации с помощью панорамного масс-спектрометрического анализа фосфопептидов.

Результаты. Было детектировано >5000 фосфопептидов (относящихся к 1160 белкам) и >4000 фосфосайтов класса I. В группе ЗД, прием пищи увеличил уровень фосфорилирования 51 сайта и снизил 19, у пациентов увеличил – 24 сайтов и снизил – 12, при этом ответ практически полностью пересекался с ответом в группе ЗД, как для сайтов увеличивших, так и снизивших уровень фосфорилирования. Среди детектированных сайтов, дисперсионный анализ не выявил влияния заболевания на фосфопротеомный ответ (Padj > 0.95 для взаимодействия СД2Т x Еда). Отсутствие различий в ответе на прием пищи среди детектированных нами фосфосайтов согласуется с результатом анализа обогащения киназ их субстратами: в обеих группах были выявлены сопоставимые наборы киназ, отличия были только в активации киназы GSK3B в группе ЗД. Более половины сайтов, изменивших уровень фосфорилирования в скелетной мышце после приема пищи, не были связаны с каноническими инсулиновыми каскадами AKT и MK3/1 (ERK1/2), а относились, к регуляторам полимеризации актиновых филаментов и микротрубочек, контролирующих транслокацию GLUT4-содержащих везикул. Кроме того, только у ЗД были найдены изменения фосфорилирования шаперонов HSPB8, BAG, регулятора гомеостаза кальция JPH2, ядерного ламина и ряда сркомерных белков.

Заключение. Среди детектированных нами фосфосайтов, у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа прием пищи, нормированной на массу тела, вызывал сопоставимую со здоровыми людьми активацию канонических инсулиновых каскадов AKT и MK3/1 (ERK1/2). Анализ изменений фосфорилирования белков, найденных только у здоровых людей, дает основание предположить, что инсулинорезистентность скелетных мышц пациентов связана, главным образом, с нарушением транслокации GLUT4-содержащих везикул.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (№ 25-25-20099).

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОГЕНЕЗА

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ У МЫШЕЙ MDX

Абрамова А.П.[1], Поляков Ю.И.[1,2,3], Соколова М.Г.[4]

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

2 - ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

4 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

anyutka30_94@mail.ru

Введение. Липидный обмен оказывает существенное влияние на мышечную ткань, определяя ее энергетическое обеспечение и функциональное состояние. Актуальным направлением является исследование функционального состояния мышечной ткани при изменении активности обмена веществ в организме.

Цель. Оценка моторной активности у мышей mdx на фоне применения гиполипидемической терапии.

Материалы и методы. Исследование было проведено на экспериментальных животных: в первой группе экспериментальные животные (30 самцов мышей mdx в возрасте 3 месяцев) в течение 90 дней получали ежедневно с питанием гиполипидемический препарат (20 мг/кг). Вторая группа – 30 самцов мышей mdx того же возраста получала стандартное питание. В контрольных точках 1 раз в неделю проводилась оценка моторной активности. Статистический анализ – пакет STATISTICA 8.0.

Результаты. На старте исследования вес мышей в группах статистически не различался. В начале исследования и в финале значимой разницы между группами по времени виса не выявило достоверного различия показателей ($p = 0.2$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гиполипидемический препарат, не внес значительных изменений в функциональное состояние мышечной ткани у мышей mdx на фоне применения гиполипидемической терапии.

IRE1A И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ И ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В МАКРОФАГАХ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Багери Екта М.[1], Елизова Н.В.[1], Антонов С.А.[1], Сухоруков В.Н.[2]

1 - ГНЦ РФ ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского", Москва, Россия

2 - ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии", *Москва, Россия*

ms.bvgheri@gmail.com

Ген IRE1α, ключевой компонент реакции неправильно свернутых белков (РНБ), является важным регулятором клеточных стрессовых реакций в макрофагах. В данном исследовании изучается влияние IRE1α на экспрессию провоспалительных цитокинов и накопление липидов в макрофагах, которые играют центральную роль в атеросклерозе.

Для этого была создана клеточная линия на основе линии моноцитарных клеток THP-1 с нокаутом IRE1α (IRE1α KO) с использованием технологии редактирования генома CRISPR/Cas9 для проведения сравнительного анализа клеток IRE1α KO и контрольных THP-1 по нескольким параметрам: ответ на провоспалительные цитокины, в частности секреции интерлейкина-1 бета (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF), индуцированные липополисахаридом (ЛПС). Измерения проводились с использованием количественной ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА). Также оценивались накопление холестерина и уровни экспрессии генов CD36 и ABCA1 после воздействия на клетки липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), полученными от пациентов с подтверждённым атеросклерозом.

Наши результаты продемонстрировали, что нокаут IRE1α приводит к значительному снижению экспрессии TNF-α, IL-1β и IL-6 после стимуляции ЛПС ($p<0.05$). Анализ ИФА также подтвердил значительное снижение секреции цитокинов в IRE1α KO по сравнению с контролем. Кроме того, нокаут IRE1α нарушает клеточный ответ на атерогенные ЛПНП, предотвращая внутриклеточное накопление холестерина.

Эти результаты указывают на то, что IRE1α является важным регулятором как экспрессии провоспалительных цитокинов, так и метаболизма липидов в клетках THP-1, подчеркивая его потенциал как терапевтической мишени для лечения атеросклероза.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-00483.

ВЫЯВЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАННЕГО АТЕРОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННЫХ С МИТОФАГИЕЙ, С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКРИПТОМНОГО АНАЛИЗА МОНОЦИТОВ

Бородко Д.Д., Сухоруков В.Н., Орехов А.Н.
ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии",
Москва, Россия
daria.borodko@gmail.com

Атеросклероз остаётся одним из самых трудноизлечимых воспалительных заболеваний. В этом исследовании мы **изучили** изменения экспрессии генов митофагии в моноцитах на ранних этапах атерогенеза.

Методы. Мы проанализировали секрецию цитокинов до и после двух стимуляций ЛПС в 13 моноцитарных цибридных линиях, моделирующих атеросклероз, и провели РНК-секвенирование. Гибриды были классифицированы как толерантные или нетолерантные на основе секреции 4 цитокинов: снижение при второй стимуляции трактовалось как толерантный ответ, рост – как нетолерантный. Дифференциальная экспрессия оценивалась с помощью DESeq2 ($|logFC| > 0.6$, $padj < 0.05$), модули коэкспрессии – через WGCNA, функциональная аннотация – в clusterProfiler. Поиск мастер-регуляторов (MR) производили с помощью платформы geneXplain и БД TRANSFAC.

Результаты. TREM2 и OSMR были подавлены в нетолерантных гибридах при всех цитокиновых профилях. OSMR, входящий в семейство IL6-рецепторов, подтвердил наши прежние данные об ассоциации его лиганда с хроническим воспалением (Orekhov et al., 2024). EIF2AK2 был выявлен как MR толерантного ответа, с повышенной экспрессией у толерантных цибридов. Напротив, GSK3A, PDE4D и PASK выступили как MR нетолерантного ответа, с пониженной экспрессией при первой стимуляции и повышением при второй у нетолерантных цибридов. В литературе показана связь этих генов с транскрипционными факторами и регуляторными каскадами.

Среди генов митофагии значимо подавленным оказался PINK1 – в обеих группах после первой стимуляции; при второй стимуляции его экспрессия возрастала только у толерантных цибридов. Экспрессия DRAM1 и OPTN повышалась в обеих группах, но изменения были более выраженными у толерантных. Базовая экспрессия DRAM1 различалась между группами статистически значимо. Модуль WGCNA, содержащий DRAM1, ассоциировался с сенесцентным воспалительным фенотипом SASP и нейтрофильными ловушками.

Заключение. TREM2 и OSMR могут служить маркерами, а EIF2AK2, GSK3A, PDE4D и PASK – ключевыми мишенями в изучении хронического воспаления и разработке терапии. Анализ генов митофагии указывает на различия в регуляции этого процесса при толерантном и нетолерантном иммунном ответе: изменение экспрессии PINK1, DRAM1 и OPTN подчёркивает возможную роль митофагии в развитии устойчивости или чувствительности моноцитов к повторной стимуляции, что делает эти гены перспективными биомаркерами и терапевтическими целями.

Исследование поддержано РНФ (грант №23-45-00031).

АКТИВНОСТЬ ММП В ТКАНЯХ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Воронкина И.В.[1], Островская А.А.[1,2], Смагина Л.В.[1], Лукин С.В.[3], Танянский Д.А.[1]
1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический Университет)", Санкт-Петербург, Россия
3 - ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия
voronirina2025@list.ru

Проведено изучение содержания и динамики активности матриксных металлопротеиназ (ММП) при развитии атеросклероза на материале тканей бляшек сонных артерий человека, полученном интраоперационно при эндартерэктомии. Показана динамика содержания и изменение активностей некоторых ММП, участвующих в атеросклеротических процессах. Роль внеклеточного матрикса (ВКМ) в формировании атеросклероза является в последнее время предметом широкого обсуждения. Изменения компонентов ВКМ, их механических свойств и взаимодействий могут оказывать влияние на образование и стабильность атеросклеротических бляшек, так как компоненты ВКМ в составе гликокаликса первыми контактируют с веществами и клетками, находящимися в кровяном русле. Состав и структуру ВКМ сосудов изменяет ограниченный набор протеаз, в том числе, матриксные металлопротеиназы (ММП), участвующие в процессах ремоделирования ВКМ. Поврежденный гликокаликс теряет барьерную функцию, увеличивая сосудистую проницаемость, способствуя дополнительной активации ММП и вызывая дальнейшее повреждение ВКМ. В связи с этим интересно изучение динамики содержания и активности ММП при развитии атеросклеротических повреждений.

Методы. Проведен биохимический анализ атеросклеротических бляшек сонных артерий человека и неизмененных тканей выделенных из этих же сосудов. Материал для исследования получали в ходе каротидной эндартерэктомии (28 образцов). Тип бляшки (стабильная/нестабильная) определяли гистологически. Идентификацию протеаз ММП-3 и -12, проводили методом вестерн-блоттинга, изучение активности ММП-1, -2 и -9 - методом зимографии.

Результаты. Отличия в активности ММП были обнаружены для стабильных/нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ). Содержание ММП-1 в неизмененной ткани, стабильной и нестабильной бляшках составляло 24.4 ± 3.3 усл ед, 46.3 ± 20.2 усл ед и 103.6 ± 39.8 усл ед, соответственно; ММП-2 – 606.6 ± 261,4 усл ед, 578.1 ± 101.1 усл ед и 723.9 ± 412.3 соответственно, ММП-9 – 929.4 ± 227.3 усл ед, 1641.2 ± 408.20 усл ед и 2336.6 ± 935.8 усл ед, соответственно, ММП-3 – 446.6 ±113.7 усл ед, 472.2 ± 137.9 усл ед и 371.2 ± 83.3 усл ед соответственно и ММП-12 – 206.1 ± 37.4 усл ед, 782.0 ± 276.0 усл ед и 494.8 ± 137.1 усл ед. Содержание активных форм ММП-1, ММП-9 и ММП-12 также значительно различалось для стабильных и нестабильных АСБ. Появление активных форм ММП приводит к образованию матрикриптинов – фрагментов и пептидов компонентов ВКМ. Коллаген и протеогликаны, ламинин и эластин – основные источники матрикриптинов и пептидов (Ricard-Blum et al, 2014; Kostourou et al, 2014). Образуемые матрикриптины обладают собственной биологической активностью и способны далее изменять микроокружение клеток в стенках сосудов, что может приводить к дальнейшему развитию атеросклеротических поражений (Davis et al, 2000; Mohindra et al , 2021). Начальную роль в этом процессе возможно играют ферменты, в том числе ММП (Ricard-Blum, 2016).

Заключение. Полученные результаты показали, что количество и состояние ММП-12, а также активность ММП-1 и ММП-9 в нормальных тканях сонной артерии значительно отличаются от АСБ. При этом содержание указанных ММП в стабильных бляшках более вариабельно, что вероятно объясняется индивидуальными особенностями пациентов, их терапией и наличием сопутствующих заболеваний.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И.
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ "ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН", Новосибирск, Россия
stryukova.j@mail.ru

Целью нашего исследования было изучение уровней метаболических молекул, а также вариантов генов метаболических молекул и их ассоциаций с нестабильными атеросклеротическими бляшками у пациентов с коронарным атеросклерозом и абдоминальным ожирением (АО).

Методы. Дизайн – одномоментное обсервационное исследование. В исследование были включены мужчины в возрасте 38 - 79 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, без острого коронарного синдрома (ОКС), с верифицированным с помощью коронароангиографии атеросклерозом коронарных артерий. Выполнен анализ кардиометабиолических факторов риска. Определены уровни биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов (С-пептида, GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина, MCP-1, PP, PYY, TNFa, PAI-1, липокалина, грелина, глюкагона, адипонектина, адипсина, резистина, оментина, висфатина). Проведено полноэкзомное секвенирование, в анализ включены гены: *ACTB, ADIPOQ, ADRB3, APLN, APLNR, CALCA, CCL2, CCL22, CFD, FTO, GCG, GHRL, GIP, GLP1R, IAPP (SLCO1A2), IL6, INS, ITLN1, LEP, LCN2, NAMPT, PYY, RBP4, RETN, SERPINE1, TNF, UCP2*. Биохимические и генетические исследования выполнены в НИИТПМ - филиале ИЦиГ СО РАН.

Результаты. Проведена оценка кардиометаболических факторов риска, у лиц с АО и инсулинорезистентностью в сравнении с лицами без них. Проведен поиск ассоциаций повышенного уровня в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях на фоне АО и инсулинорезистентности и без них.

У пациентов с коронарным атеросклерозом и наличием абдоминального ожирения были выявлены редкие варианты с частотой минорного аллеля ≤ 0.001 (dbGaP) в генах *ADIPOQ* (rs76533408) и *APLNR* (rs199589565, rs150922621). У пациентов с коронарным атеросклерозом, абдоминальным ожирением и наличием нестабильных атеросклеротических бляшек определен редкий вариант rs190996557 в гене *CCL2*.

У пациентов с коронарным атеросклерозом и наличием избыточной массы тела выявлен ряд вариантов, ассоциированных, по данным предыдущих исследований, с повышенным риском развития метаболических нарушений и ССЗ. В гене *ADRB3* определен вариант rs4994 (G = 0.07), приводящий к снижению экспрессии гормончувствительной липазы (Luo, Z., 2020) и ассоциированный с риском развития ожирения в популяциях Восточной и Центральной Азии (Xie, C., 2022), коренного населения Амазонии (Diniz, I.G., 2022). В исследовании Kumar Surendra, 2014 показана ассоциация варианта rs4994 гена *ADRB3* с риском развития ИБС. Вариант rs3745368 гена *RETN* (A = 0.04) является фактором риска предрасположенности к СД2, АГ и инсулинорезистентности (A. Bairqdar, 2023). Вариант rs696217 в гене *GHRL* (T = 0.08) является фактором риска развития ожирения (Yadegari M, 2022).

Выводы. Определение уровня метаболических молекул и функционально значимых вариантов в генах адипоцитокинов у пациентов с коронарным атеросклерозом позволяет изучить особенности фенотипа заболевания на фоне абдоминального ожирения.

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта РНФ 24-25-00079 "Ассоциации адипоцитокинов и генетических маркеров с нестабильностью атеросклеротической бляшки в зависимости от абдоминального ожирения"

ВКЛАД УЧЕНЫХ ИЭМ В ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Денисенко А.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
add@iem.spb.ru

Активное изучение атеросклероза в ИЭМ началось с приходом в институт Николая Николаевича Аничкова в 1920 г. Возглавляемый им отдел патологической анатомии длительное время был единственным учреждением в стране, занимавшимся разработкой этой проблемы. Н. Н. Аничков и его ученики (В. Д. Цинзерлинг, К. Г. Волкова, Т. А. Синицина) более, чем за 30 лет исследований сформулировали инфильтрационную теорию патогенеза атеросклероза и установили целый ряд важнейших факторов по этой проблеме. В частности, было установлено, что высокий уровень холестерина в крови приводит к развитию атеросклеротических поражений, которые представляют собой отложение липидов, проникающих в стенку артерий из просвета сосудов (а не через vasa vasorum) с реактивными изменениями со стороны клеток и волокон, приводящими к образованию типичных бляшек; описаны различные типы (этапы) атеросклеротических поражений; доказана возможность обратного развития атеросклероза.

Длительное время для изучения атеросклероза использовались, в основном морфологические, и в меньшей степени, клинические подходы. Однако, все изменилось после открытия липопротеинов, когда стала очевидной необходимость изучения особенностей обмена липидов и липопротеинов (а не только холестерина) и их роли в атерогенезе. И в 1962 году по инициативе Н.Н. Аничкова была создана лаборатория липидного обмена под руководством А.Н. Климова. Это открыло новую эпоху в изучении механизмов атерогенеза в нашем институте. А.Н. Климовым и его учениками было установлено, что атерогенными являются липопротеины низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности, которые проникают в стенку целой частицей, причем уже на самых ранних стадиях развития атеросклероза происходит очаговая активация трансэндотелиального транспорта ЛПНП. Обнаружение того факта, что в результате различных модификаций ЛПНП приобретают аутоантигенные свойства, приводящие к образованию антител к ним и формированию иммунных комплексов липопротеин-антитело, позволило сформулировать аутоиммунную теорию атерогенеза, на основании которой предложены новые пути лечения атеросклероза. В популяционном исследовании были выявлены основные факторы риска развития атеросклероза и смертности от этого заболевания. Установлены некоторые механизмы антиатерогенности липопротеинов высокой плотности: способность подавлять проникновение ЛПНП низкой плотности в сосудистую стенку и их окислительную модификацию, предупреждать индуцированный модифицированными ЛПНП апоптоз макрофагов.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭСКАЛАЦИЮ ЗАХВАТА МАКРОФАГАМИ ОКИСЛЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ: ЦЕНТРАЛЬНАЯ РОЛЬ СКЕВЕНДЖЕР-РЕЦЕПТОРА LOX-1

Дмитриева А.А., Ларионова Е.Е., Некрасова Е.В., Орлов С.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
serge@iem.spb.ru

Неконтролируемый захват макрофагами и гладкомышечными клетками модифицированных, в частности, окисленных липопротеинов низкой плотности (оксЛПНП) в интиме артерий приводит к образованию пенистых клеток – основных клеточных элементов атеросклеротической бляшки. Поглощение оксЛПНП макрофагами происходит путем рецептор-опосредованного эндоцитоза через ряд скевенджер-рецепторов (SR-A, SR-B1, CD36, CD68, LOX-1 и др.). Покоящийся, неактивированный макрофаг поглощает оксЛПНП в основном через рецепторы SR-A и CD36, вклад остальных скевенджер-рецепторов не превышает нескольких процентов. Тем не менее, данные, полученные *in vivo* на генетических моделях атеросклероза на мышах, указывают на важную роль скевенджер-рецептора LOX-1 в образовании пенистых клеток и прогрессе атеросклеротических повреждений сосудов. Здесь мы приводим данные о новых положительных обратных связях, формирующихся в макрофагах под действием микроокружения, характерного для атеросклеротической бляшки, а также раскрываем молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе вновь обнаруженных и описанных ранее положительных обратных связей, ответственных за эскалацию захвата макрофагами оксЛПНП с последующим превращением их в пенистые клетки.

Методы. Изоляция мононуклеаров из периферической крови человека, дифференцировка макрофагов in vitro, выделение, окисление и флуоресцентное меченье ЛПНП, РНК-интерференция, RealTime RT-PCR, Western-блоттинг, иммуноферментный анализ, проточная цитофлуорометрия.

Результаты. Анафилатоксин C3a усиливает захват макрофагами оксЛПНП через активацию экспрессии LOX-1. Накопление в макрофагах продуктов деградации оксЛПНП, в частности, окисленных форм холестерина, сопровождается усилением экспрессии гена C3, повышением уровня секреции белка C3 макрофагами и накоплением в культуральной среде продукта расщепления C3 протеазами – анафилатоксина C3a. Ингибиторный анализ показал ключевую роль MAP-киназного каскада ERK1/2 в C3a-опосредованном усилении экспрессии LOX-1 в макрофагах человека. оскЛПНП, связываясь с рецептором LOX-1, активируют экспрессию рецептора C3a, повышая таким образом чувствительность макрофагов к анафилатоксину C3a.

Заключение. В зрелых макрофагах, оказавшихся в окружении высоких концентраций oxLDL и провоспалительных цитокинов, включая анафилатоксин C3a, формируются многочисленные положительные обратные связи, приводящие к эскалации процесса превращения макрофагов в пенистые клетки.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ПРИВОДИТ К АКТИВАЦИИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК У КРЫС

Ионова Ж.И., Беркович О.А., Власов Т.Д.
ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
zhanna@ncmed.me

Введение. Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D является независимым фактором риска ИБС и тяжести ее течения. МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, которые являются важнейшими регуляторами экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. В связи с отсутствием единого представления о патогенетической роли дефицита витамина D, является актуальным изучение связи дефицита витамина D с активацией экспрессии микроРНК после перенесенного ИМ у крыс.

Цель исследования. Изучить уровни экспрессии микроРНК и морфологические показатели постинфарктного ремоделирования миокарда у крыс с дефицитом витамина D.

Материалы и методы. Дефицит витамина D смоделирован у крыс-самцов стока Wistar (n = 41) посредством их кормления в течение двух месяцев кормом "Дельта Фидс" с нулевым содержанием витамина D с последующим моделированием ИМ. Животные были разделены на 3 группы: 1 – группа сравнения, 2 – крысы, не получавшие холекальциферол после ИМ, 3 – получавшие холекальциферол после ИМ. Содержание 25(OH)D сыворотки крови определено у 5 особей из каждой группы иммуноферментным методом (ELISA). Определение экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме проводилось методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Относительный уровень экспрессии микроРНК вычислялся в соответствии со стандартной процедурой 2-ΔCt. При гистологическом исследовании определяли размер рубца и оценивали выраженность ремоделирования миокарда.

Результаты. Уровень 25(OH)D у крыс из группы 3 был выше, чем у животных, составивших группу 1 сравнения и группу 2 (59.70 (50.50÷64.80) нмоль/л, 9.00 (8.12÷9.54) нмоль/л и 8.20 (7.60÷8.31) нмоль/л, соответственно; p=0,04). Терапия холекальциферолом сопровождалась уменьшением ЧСС в группе 3 по сравнению с данным показателем в группе 2 (p=0,0004) на 30 день после ИМ. Уровень экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a и микроРНК-125b был выше в группе 2, не получавшей терапии холекальциферолом после ишемического повреждения миокарда, чем в группе 1 и в группе 3 ($p < 0.05$). Уровень экспрессии гена микроРНК-214 в плазме крови не различался в группе 1, группе 2 и группе 3 ($p > 0.05$). Площадь рубца в процентах от площади стенок ЛЖ, толщина стенки ЛЖ в области рубца и МЖП, индексы гипертрофии и дилатации с учетом толщины стенок ЛЖ были выше в группе 2, чем в группе 3 ($p < 0.05$).

Выводы. В экспериментальной модели ИМ у крыс на фоне дефицита витамина D, не получавшие терапию холекальциферолом после ИМ имели значимое повышение экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a и микроРНК-125b и большую площадь постинфарктного рубца, чем получавшие холекальциферрол.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ: РОЛЬ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Метельская В.А.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" МЗ России, Москва, Россия

vametelskaya@gmail.com

Введение. Липопротеины (ЛП) плазмы крови представлены гетерогенным спектром частиц, различающихся по размеру, плотности, заряду, белково-липидному составу и функциональным свойствам. Молекулярная гетерогенность ЛП является существенным фактором, обеспечивающим их биологическую активность в норме и обусловливающим нарушения их функции при атеросклерозе.

Цель. Выявить и охарактеризовать особенности распределения субфракционного спектра апоВ- и апоАI-содержащих ЛП у пациентов с коронарным атеросклерозом (КА) разной степени тяжести.

Материал и методы. В исследование включено 310 пациентов (62.5 ± 9.3 лет), которым выполнена коронароангиография. Степень выраженности КА оценивали по шкале Gensini Score (GS). Субфракционный спектр ЛП определяли методом электрофореза в 3% полиакриламидном геле с использованием системы Lipoprint (Quantimetrix Corp., США), который позволяет идентифицировать до 10 субфракций апоВ- и апоАI-содержащих ЛП.

Результаты. С помощью балльной шкалы GS сформированы группы пациентов с отсутствием ($GS = 0$, $n = 68$) и наличием КА ($GS > 0$, $n = 242$). Пациентов с КА разделили на подгруппы с минимальным или умеренным ($GS < 35$, $n = 81$) и выраженным поражением коронарных артерий ($GS \geq 35$, $n = 161$). В группе $GS > 0$ доли ЛП очень низкой плотности (ЛОНП) (21.0 ± 4.1 *vs* $19.3 \pm 4.1\%$) и $ЛПП_C$ (11.4 ± 3.4 *vs* $10.5 \pm 3.3\%$) были выше, а доли $ЛПП_A$ (8.4 ± 2.5 *vs* $9.4 \pm 2.6\%$) и крупных частиц $ЛНП_1$ (16.8 ± 4.2 *vs* $18.2 \pm 4.2\%$) ниже, чем в группе $GS = 0$. У лиц с $GS \geq 35$ доля частиц $ЛПП_C$ оказалась достоверно выше, чем у лиц с $GS < 35$: 11.8 ± 3.7 *vs* $10.8 \pm 3.0\%$. Показано, что наличие КА ($GS > 0$) сопряжено с более высокой долей ЛОНП: отношение шансов (ОШ) 1.1; 95% ДИ 1.0-1.2) и мелких плотных частиц $ЛНП_{3-7}$: ОШ 1.3; 95% ДИ 1.0-1.6, а повышенная доля $ЛНП_2$ – с риском выраженного КА ($GS \geq 35$): ОШ 0.9; 95% ДИ 0.8-1.0. Анализ распределения ЛВП показал, что с КА ассоциированы более высокое относительное содержание мелких плотных и промежуточных ЛВП и более низкая доля крупных. Сдвиг в субфракционном спектре ЛВП в сторону накопления потенциально проатерогенных частиц ЛВП обнаруживается у пациентов уже на ранних стадиях КА.

Заключение. Наличие в анамнезе КА любой степени тяжести сопряжено с изменениями субфракционного спектра ЛП (сниженной долей $ЛПП_A$ и крупных частиц $ЛНП_1$, повышенной долей ЛОНП и накоплением мелких ЛВП), которые, вероятно, могут рассматриваться как дополнительный маркер атерогенности липидного профиля.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСТ-ТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ПЛАЗМИНА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ОКИСЛЕНИИ

Модин А.И.[1,2], Соболева М.А.[1,2], Васильева А.Д.[1], Юрина Л.В.[1], Гаврилина Е.С.[1], Индейкина М.И.[1], Кононихин А.С.[3], Николаев Е.Н.[4], Розенфельд М.А.[1]

1 - ФГБУН "Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля" РАН, Москва, Россия

2 - ФГАОУ ВО "Государственный университет просвещения", Москва, Россия

3 - ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)", Московская область, Долгопрудный, Россия

4 - АНОО ВО "Сколковский институт науки и технологий", Москва, Россия

modin-artem@bk.ru

Плазминоген – плазменный белок, профермент плазмина, относящийся к классу сериновых протеаз. Основной функцией плазмина является расщепление волокон фибрина. Активность системы плазминоген/плазмин регулируется различными активаторами и ингибиторами. На поверхности фибринового сгустка плазмин связывается с остатками лизина, где может подвергнуться окислительному влиянию гипохлорита, выделяемого лейкоцитами в сгустке. Окисление плазмина может привести к модификации его аминокислотных остатков (АО), что может повлечь за собой потерю функциональной активности и последующему замедлению фибринолиза и повышенному риску возникновения тромбозов.

Целью данного исследования является выявление АО, подверженных окислительной модификации. Полученные данные также могут быть полезными при исследовании окислительных модификаций других сериновых протеаз.

Плазминоген был выделен из плазмы крови методом аффинной хроматографии. Определение чистоты выделенного профермента было проведено методом электрофореза в ПААГ. Подготовка образцов к масс-спектрометрии включала в себя восстановление дисульфидных связей, алкилирование и трипсинолиз. Исследование окисленных АО было проведено с использованием метода ВЭЖХ/МС-МС.

В результате анализа методом ВЭЖХ/МС-МС нативного и окисленного 150 мкм HOCl плазминогена были выявлены следующие АО, подвергшиеся окислению: Met (57, 182, 385, 404, 585, 788), Trp (325, 523, 685, 761), Tyr (80, 132, 304, 397, 672), Lys78, Pro224 и Asp485. Наиболее часто встречающимися модификациями являются: образование метионин сульфоксида; хлорирование Tyr; окисление Trp до оксолактона, диоксииндоаланина и оксииндоаланина; окисление Lys до аминоадипинового полуальдегида; окисление Pro и Asp, в результате присоединения кислорода к боковой цепи АО.

Для определения возможного влияния модифицированных аминокислотных остатков на функциональную активность белка, был проведен анализ литературы на предмет известных мутаций, влияющих на функциональную активность плазмин(оген)а.

Среди зарегистрированных мутаций, влияющих на функциональную активность плазмин(оген)а можно выделить: замена Arg134 на Lys, Thr181 на Ala, Arg234 на His, Gly401 на Asn, Ala488 на Val и Asp676 на Asn. Окисление АО, расположенных рядом с этими участками мутаций (Tyr 132, Met 182, Arg 234, Met 404, Asp 485 и Tyr 672), также может негативно влиять на структуру и функциональную активность белка.

ИНФЕКЦИОННАЯ МОДЕЛЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ И МОРФОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Новицкая Т.А.[1,2], Шапкина В.А.[2], Федоткина Т.В.[2,3], Яблонский П.П.[2,4], Чурилов Л.П.[2]

1 - ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

4 - СПБ ГБУЗ "Городская многопрофильная больница №2", Санкт-Петербург, Россия

nefertary2013@yandex.ru

Инфекционные агенты ассоциируются с атеросклерозом уже более 100 лет. В литературе имеется большое количество сообщений, посвященных влиянию инфицирования *Chlamydophila pneumoniae* на атерогенез. Исследованиями *in vivo* также показано, что инфекция *C. pneumoniae* может ускорять прогрессирование атеросклеротических бляшек на животных моделях.

Методы. Подопытные животные – половозрелые кролики-самцы породы "Советская шиншилла", вес 2,5-3 кг. Была воспроизведена микроангиопатическая модель (ММА) при наложении манжеты протяженностью 3 см на одну из сонных артерий. На основе ММА изучалось влияние атерогенной диеты (холестериновая модель – ХМА), хламидийной инфекции (инфекционная модель – ИнМА) и проатерогенного действия иммунотерапевтического противоопухолевого препарата Лорлатиниба© (лорлатинибовая модель – ЛМА). Проводилось гистологическое, гистохимическое, морфометрическое исследование аорты и сонных артерий кроликов 4 экспериментальных групп.

Во всех исследованных группах животных в аорте и сонных артериях определялись атеросклеротические изменения: от единичных пенистых макрофагов в интиме до формирования атеросклеротических бляшек, в 4 наблюдениях – бляшки с обызвествлением. Во всех наблюдениях в адвентиции имелись vasa vasorum (VV) с неравномерно утолщенной стенкой, периваскулярно определялись кровоизлияния, инфильтрат, представленный лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофильными и нейтрофильными лейкоцитами, макрофагами. Средний диаметр VV сонных артерий в группе ИнМА составил 12.11 ± 0.72мкм, в остальных группах – 24.57 ± 1.9 – 29.1 ±1.7мкм. Плотность сосудистого русла VV в группе ИнМА была максимальной и составила 8.43 – 15.4%, в остальных группах – 6.5 – 9.72%. Воспалительный периваскулярный инфильтрат вокруг VV в группе ИнМА был выявлен в одном наблюдении, в остальных случаях определялись фиброзные изменения адвентиции разной степени выраженности, очаговые отложения гликозаминогликанов и дистрофические изменения эндотелия VV.

Заключение. Морфологическое исследование выявило типовые изменения в стенках сосудов кроликов в ММА, ХМА, ЛМА и ИнМА. Во всех атеросклеротических моделях обнаруживались признаки иммунопатологического васкулита VV, неоангиогенез VV. В ИнМА выявлены признаки эндотелиальной дисфункции и морфологические изменения, связанные с ранним и прогрессирующим формированием бляшек. Патоморфологическая характеристика представленных изменений согласуется с предположением о том, что *C. pneumoniae* может активировать процесс атерогенеза.

РОЛЬ ЭНДОГЛИНА В СОЧЕТАНИИ С ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-17 В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У ЧЕЛОВЕКА

Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
pigarevsky@mail.ru

Эндоглин (второе название рецептор CD105) – интегральный мембранный белок 1 типа с большой гликозилированной внеклеточной областью, одним гидрофобным трансмембранным доменом и коротким цитозольными доменом. Он экспрессируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами, звездчатыми клетками печени, а также активированными моноцитами и макрофагами.

Согласно литературным данным эндоглин может быть связан с патогенезом атеросклероза. Полученные авторами результаты в основном касаются экспериментальных моделей. В отличие от экспериментальных работ, морфологические и иммуногистохимические исследования роли эндоглина в развитии атеросклеротических поражений у человека практически отсутствуют. Ранее было убедительно показано, что такой мощный провоспалительный цитокин, как интерлейкин-17 способен активировать макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки и приводить к дестабилизации атеросклеротических поражений у человека.

Целью настоящего исследования явилось изучение сочетанного действия эндоглина и интерлейкина-17 на эластико-коллагеновый каркас сосудистой стенки и дестабилизацию атеросклеротической бляшки у человека.

В **результате** иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных антител к эндоглину и интерлейкину-17, показано, что, уже начиная с ранних стадий развития атеросклеротических поражений – липидных пятен и молодых липидно-фиброзных бляшек экспрессия эндоглина наблюдается в цитоплазме эндотелиальных и гладкомышечных клеток. На выраженных стадиях атерогенеза, прежде всего, в нестабильных атеросклеротических поражениях обнаруживаются не только эти клеточные типы, заполненные эндоглином, но и многочисленные мононуклеарные клетки: макрофаги и лимфоциты. Причем, их количество резко возрастает, по сравнению с молодыми поражениями. Также важно, что в районе разрыва покрышки нестабильной бляшки выявляются многочисленные мононуклеары, экспрессирующие эндоглин.

В нормальных участках сосудистой стенки и в покрышке стабильной атеросклеротической бляшки клетки, экспрессирующие эндоглин, обнаружены не были. Результаты нашего исследования свидетельствуют о поразительном сходстве мест локализации и клеточных реакций в отношении интерлейкина-17 и эндоглина в нестабильных атеросклеротических поражениях. Возможно, эти факторы способны либо дополнять друг друга, либо действовать сообща в плане дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Одновременно наблюдалось снижение численности гладкомышечных клеток и деструкция эластико-коллагенового каркаса в сосудистой стенке. Важно, что все эти изменения происходят на фоне развития клеточных воспалительных реакций, и эти процессы нарастают по мере формирования нестабильных атеросклеротических бляшек.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном и сочетанном провоспалительном действии эндлглина и интерлейкина-17, которое способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека.

БУТИРАТ НАТРИЯ КАК СРЕДСТВО ОБРАЩЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МОНОЦИТОВ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ

Сухоруков В.Н., Елизова Н.В.
ФГБНУ " Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского ", Москва, Россия
vnsukhorukov@gmail.com

Хроническое воспаление является ключевым фактором прогрессирования атеросклероза, преимущественно обусловленным избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов макрофагами, что указывает на развитие тренированного иммунитета. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что данный феномен эпигенетически регулируется посредством модификаций гистонов, включая метилирование и ацетилирование.

В данном исследовании мы **изучили** влияние атерогенных липопротеинов низкой плотности (атЛПНП) на нарушение регуляции иммунного ответа в моноцитах человека линии THP-1 и оценили эффективность бутирата натрия (NaB), природного ингибитора гистондеацетилаз, в подавлении тренированного иммунитета.

Материалы и методы. Для оценки провоспалительного ответа моноциты THP-1 стимулировали липополисахаридом (ЛПС; 1000 нг/мл) в течение 20 часов. Для моделирования тренированного иммунитета клетки предварительно праймировали атерогенными липопротеинами низкой плотности (атЛНП; 100 мкг/мл), выделенными от пациентов с атеросклерозом, в течение 4 часов, с последующей рестимуляцией ЛПС (1000 нг/мл) в течение 20 часов. Тренированный ответ определялся как секреция цитокинов, равная или превышающая индуцированную воздействием только ЛПС. Уровни секреции интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли количественно методом иммуноферментного анализа (ИФА). Бутират натрия (NaB; 1.5 мМ) добавляли как на этапе праймирования атЛНП, так и при стимуляции ЛПС для оценки его противовоспалительного действия.

Результаты. Клетки, предварительно обработанные атЛПНП, демонстрировали гиперреактивный ответ со значительно повышенной секрецией ИЛ-1β (приблизительно в 2 раза) и ИЛ-6 при рестимуляции ЛПС, что соответствует индукции тренированного иммунитета. Обработка натрия бутиратом значительно снижала секрецию цитокинов, индуцированную как отдельным воздействием ЛПС, так и комбинацией атЛПНП-ЛПС, приводя секрецию ИЛ-1β практически к базальному уровню и эффективно устраняя индуцированный атЛПНП тренированный иммунитет.

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что атерогенные ЛПНП индуцируют тренированный иммунитет в моноцитах THP-1, усиливая их воспалительный ответ при последующей активации. Натрия бутират эффективно устраняет индуцированный атЛПНП тренированный иммунитет, что указывает на его потенциал в качестве терапевтической стратегии для снижения хронического воспаления при атеросклерозе.

Данное исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-00269.

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ТРАНСЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ

Танянский Д.А., Мальцева О.Н., Сагинбаев У.Р., Иванова А.А., Воронкина И.В., Смагина Л.В., Салль Т.С., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Протасова А.А., Трулев А.С., Фирова Э.М., Денисенко А.Д.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

dmitry.athero@gmail.com

Ключевым событием атерогенеза является очаговая активация трансэндотелиального транспорта (ТЭТ) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В литературе описано несколько рецепторов ЛПНП, которые могут опосредовать ТЭТ ЛПНП, показаны некоторые пути регуляции их экспрессии, однако их роль в развитии атеросклероза остается не ясной.

Цель нашего исследования: выявление факторов атерогенеза, вызывающих изменения ТЭТ ЛПНП, с последующим раскрытием молекулярных механизмов обнаруженных эффектов. В данной работе оценивали влияние на указанный процесс некоторых цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-4) и белка жировой ткани адипонектина.

Методы. Исследование проводили *in vitro*. Для этого эндотелиальные клетки человека линии EA.hy926 выращивали на пористых трансвеллах до плотного монослоя и далее в трансвеллы добавляли выделенные из донорской крови ЛПНП, а также агенты, потенциально влияющие на ТЭТ, а из принимающего планшета через 24 ч производили забор культуральных сред на определение концентрации пройденных ЛПНП. В клетках определяли экспрессию генов белков, вовлеченных в ТЭТ ЛПНП (кавеолин-1 (Cav1), SR-B1, Alk1), методами ОТ-ПЦР и Вестерн-блот. Эндотелиальный фенотип клеток используемой линии был подтвержден выявлением в клетках характерных скоплений фактора фон Виллебранда и плотных смыканий VE-кадгерина между клетками.

Результаты. Установлено, что среди исследованных цитокинов только ФНО оказывал влияние на ТЭТ ЛПНП. ФНО (50 нг/мл) стимулировал ТЭТ ЛПНП, но не вызывал изменений плотности межклеточных контактов и ТЭТ флуоресцеина Na, что говорит об активации цитокином везикулярного транспорта ЛПНП. Последнее подтверждалось колокализацией в клетках ЛПНП и Cav-1. ФНО повышал уровень мРНК SR-B1, но не Cav1 и Alk1 в изучаемых клетках, не оказывая влияния на содержание в них белков SR-B1 и Cav1. Адипонектин (10 мкг/мл) не влиял на ТЭТ ЛПНП и экспрессию генов белков ТЭТ в эндотелиальных клетках, хотя оказывал в клетках антивоспалительное действие, а его концентрация в плазме крови у пациентов с ИБС определяла благоприятный прогноз течения этого заболевания.

Заключение. В модели *in vitro* среди изученных эффекторов только ФНО вызывал изменение ТЭТ ЛПНП. Требуется дальнейшее выяснение роли рецепторов, различных регуляторов и сигнальных путей в активации ТЭТ ЛПНП, в т.ч. в моделях гидродинамического стресса и в условиях кокультивирования клеток с макрофагами и другими клетками интимы. Применение этих подходов может быть использовано для идентификации новых молекулярных мишеней терапии атеросклероза.

ПОИСК ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МАРКЕРОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА IN VITRO

Шишкова Д.К.[1], Маркова В.Е.[1], Фролов А.В.[1], Юрьева Ю.О.[1], Лазебная А.И.[1], Степанов А.Д.[1], Репкин Е.А.[2]

1 - ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово, Россия

2 - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

shishkovadk@gmail.com

Провоспалительная активация эндотелиальных клеток (ЭК), вызываемая системными нарушениями гомеостаза (ишемией, дислипидемией, ожирением, гипергликемией, азотемией, уремией и гиперфосфатемией), способствует патологическому повышению проницаемости эндотелия и развитию хронического стерильного системного воспаления, что в совокупности ускоряет развитие атеросклероза.

Целью данного исследования была идентификация патологических изменений количественного и качественного состава молекул, выделяемых в культуральную среду интактными и дисфункциональными ЭК.

Методы. Протеомное профилирование среды от первичных ЭК коронарной артерии (ЭК-КА) и первичных ЭК внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА) было проведено посредством ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии, совмещенной с тандемной масс-спектрометрией, а также путем многопараметрического анализа концентрации цитокинов при помощи конъюгированных с антителами флюоресцентно меченных магнитных микросфер.

Результаты. Среда от дисфункциональных ЭК отличалась повышенным содержанием рецепторных маркеров эндотелиального фенотипа и сниженным содержанием компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса в сравнении со средой от интактных ЭК. В среде от дисфункциональных и интактных ЭК не было выявлено существенных отличий в содержании ангиогенных молекул, а также белков сигнальных путей активации и агрегации тромбоцитов и свертывания крови. Молекулярный профиль культуральной среды от ЭК-КА был более близок к таковому от дисфункциональных ЭК в сравнении с ЭК-ВГА, отличаясь повышенным содержанием растворимых форм интегринов и сниженным содержанием компонентов базальной мембраны. Напротив, молекулярный профиль среды от ЭК-ВГА был более схожим с таковым у интактных ЭК и содержал больше белков сигнального пути Notch, белков сигнальных путей пролиферации и компонентов внеклеточного матрикса. В сравнении с интактными ЭК воздействие первичных кальципротеиновых частиц (моделирующих умеренную дисфункцию эндотелия) и вторичных кальципротеиновых частиц (моделирующих выраженную дисфункцию эндотелия) приводило к повышению экспрессии большего количества провоспалительных цитокинов в ЭК-КА (12 и 30 при воздействии первичных и вторичных кальципротеиновых частиц соответственно), чем в ЭК-ВГА (5 и 10 соответственно), свидетельствуя о более выраженной провоспалительной активации ЭК-КА при воздействии триггеров дисфункции эндотелия и о более высокой устойчивости ЭК-ВГА к развитию данного патологического процесса.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-65-00039 "Идентификация циркулирующего маркера провоспалительной дисфункции эндотелия в контексте гетерогенности эндотелиальных клеток", https://rscf.ru/project/24-65-00039/. Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография, совмещенная с тандемной масс-спектрометрией, была проведена на оборудовании Ресурсного центра "Развитие молекулярных и клеточных технологий" Научного парка СПбГУ.

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСФЕКЦИИ КЛЕТОК HEK293-SLCO1B3 МЕТОДОМ ВЕСТЕРН-БЛОТ

Абаленихина Ю.В.[1], Щулькин А.В.[1], Ананьева П.Д.[1], Мыльников П.Ю.[1], Якушева Е.Н.[1], Гончаренко А.В.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова", Рязань, Россия

2 - Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия

abalenihina88@mail.ru

Полипептид, переносящий органические анионы 1B3 (OATP1B3) относится к суперсемейству SLC-транспортеров, локализуется преимущественно в гепатоцитах, где способствует инфлюксу субстратов через клеточную мембрану. Гипофункция белка-транспортера приводит к развитию ряда патологических состояний, что указывает на важное клиническое значение OATP1B3. Для оценки участия OATP1B3 в транспорте веществ создаются клеточные линии, селективно гиперэкспрессирующие данный белок транспортер. В свою очередь необходимо проводить оценку созданной клеточной линии. Вестерн-блот анализ активно используется для детекции специфических белков и их пострансляционной модификации в биологических образцах, а следовательно, является инструментом оценки качества трансфицированных клеток.

Цель – адаптировать метод вестерн-блот для детекции белка OATP1B3 в трансфицированных клетках HEK293-SLCO1B3.

Методы. Создана клеточная линия HEK293-OATP1B3. Клетки линии HEK293 трансфицировали плазмидой pEGFP-N1-SLCO1B3. Целевой белок экспрессировался в виде полипептида слияния с EGFP на С-конце. Для получения стабильной клеточной линии производили селекцию с использованием G-418 в концентрации 500 мкг/мл. Трансфицированные EGFP-экспрессирующие клетки отбирали методом предельных разведений.

Методом вестерн-блот проведена оценка содержания относительного количества белка OATP1B3. Анализ включал следующие этапы: электрофорез (SDS-PAGE); перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану; блокировка белков на мембране; связывание с антителами; детекцию белков хемилюминесцентным методом. Для анализа были использованы несколько разведений содержания белка 5, 10, 20, 30 и 50 мкг/лунка.

Результаты. В ходе работы было получено, что белок OATP1B3 регистрировался немного выше его молекулярной массы. Бэнд образцов из HEK293-OATP1B3 располагался на 30 кДа выше, чем бэнд образцов клеток линии HepG2, которые использовались в качестве позитивного контроля, что свидетельствует о том, что OATP1B3 синтезировался в виде комплекса с EGFP (28 кДа) белка. При разведении 5 и 10 мкг/лунка бэнды были неяркими, а при 50 мкг/лунка избыточно жирными, что сопровождалось наличием размытости и ареалов, а следовательно, затрудняет математический анализ и искажает полученный результат. Полученный результат указывает на то, что оптимальные условия для проведения вестерн-блот анализа образцов 20-30 мкг/лунка.

Заключение. В ходе работы была адаптирована методика вестерн-блот анализа для количественной и качественной оценки содержания целевого белка OATP1B3 рекомбинантной клеточной линии HEK293-SLCO1B3.

Работа поддержана грантом РНФ 25-25-00369.

ВЛИЯНИЕ СТРЕПТОКОККОВОЙ АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ НА ПОТОК АУТОФАГИИ В Т-ЛИМФОЦИТАХ НА ПРИМЕРЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ JURKAT

Абдулкадырова Н.Ш.[1,2], Маммедова Д.Т.[1,2], Якупов А.М.[1,2], Карасёва А.Б.[1], Егидарова Е.Ю.[1], Старикова Э.А.[1,3,4]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)", Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

4 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

naza.v2003@gmail.com

Введение. Аргининдеиминаза (АДИ) – бактериальный фермент, который осуществляет гидролиз аргинина с образованием цитруллина и аммиака и, таким образом приводит к дефициту ключевой для иммунных клеток аминокислоты – аргинина. Аутофагия является компенсаторным механизмом, направленным на восполнение дефицита нутриентов и поддержание жизнеспособности клеток в условиях метаболического стресса. Изучение влияния стрептококковой АДИ на поток аутофагии, отражающий соотношение скорости накопления и деградации аутофагосом Т-лимфоцитов линии Jurkat до сих пор не проводили.

Цель исследования состояла в изучении влияния стрептококковой АДИ на поток аутофагии в Т-лимфоцитах на примере клеточной линии Jurkat.

Материалы и методы. В работе использовали супернатанты разрушенных *Streptococcus pyogenes* M49-16 и его изогенного мутанта M49-16 del*ArcA* с инактивированным геном аргининдеиминазы *arcA*. Клетки линии Jurkat культивировали в среде RPMI-1640 (ПанЭко, Россия) с добавками. Исследование активности митохондриальных дегидрогеназ проводили в МТТ-тесте. Для оценки жизнеспособности клеток использовали ДНК-связывающие красители YO-PRO (Invitrogen, США) и PI (Invitrogen, США). Поток аутофагии изучали с помощью ингибитора деградации аутофагосом хлорохина (Sigma, Германия) и красителя Lysotracker Green DND-26 (Invitrogen, США). Жизнеспособность клеток и поток аутофагии оценивали методом проточной цитометрии. Измерение концентрации аргинина проводили с применением модифицированного метода Сакагучи.

Результаты. Исследования показали, что только исходный штамм, экспрессирующий АДИ, на фоне 4-кратного снижения концентрации аргинина, снижал процессы митохондриального дыхания и в 3 раза усиливал поток аутофагии в культуре клеток линии Jurkat без потери жизнеспособности клеток.

Заключение. Полученные результаты могут лечь в основу разработки методов метаболической коррекции функциональной активности клеток иммунной системы при различных патологиях инфекционной и неинфекционной природы.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Института экспериментальной медицины, FGWG-2025-0004 (рег. No 1022041101001-1).

ВЛИЯНИЕ МАКРОФАГОВ ТИПОВ М1 И М2 НА ФЕНОТИП И ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ NK-КЛЕТОК IN VITRO

Бакулина О.А., Соколов Д.И., Михайлова В.А.
ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта", Санкт-Петербург, Россия
olya.bakulina.03@mail.ru

Макрофаги и естественные киллеры (NK-клетки) являются основными популяциями иммунных клеток, заселяющими децидуальную оболочку. В ходе беременности NK-клетки материнского организма участвуют в регуляции процесса плацентации полуаллогенного плода и таким образом влияют на его развитие. Макрофаги, поляризуясь в сторону провоспалительного (М1) или противовоспалительного (М2) фенотипа, могут изменять активацию NK-клеток. Так, макрофаги типа М1 повышают цитотоксичность NK-клеток, в то время как макрофаги типа М2 формируют их толерантность в отношении клеток трофобласта. Дисбаланс поляризации макрофагов, в частности в сторону типа М1, при беременности может приводить к различного рода патологиям.

Цель работы – оценить изменения характеристик NK-клеток в модели совместного контактного культивирования с макрофагами типов М1 и М2.

Методы. В работе использовали клеточную линию THP-1, представленную клетками моноцитарного лейкоза. Поляризацию макрофагов типа М1 осуществляли с помощью инкубации с липополисахаридом (ЛПС), для поляризации в тип М2 макрофаги культивировали совместно с клетками трофобласта линии JEG-3. Полученные макрофаги М1 и М2 сокультивировали с клетками линии NK-92. Затем с помощью метода проточной сортировки клеток проводили выделение NK-клеток по фенотипу CD45+CD56+. Контрольные пробы интактных клеток линии NK-92, а также пробы после сортировки использовали для последующего анализа экспрессии мРНК рецепторов, цитокинов, хемокинов и транскрипционных факторов с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. По результатам фенотипического анализа отмечено повышение уровня экспрессии рецептора CD56 на поверхности NK-клеток после взаимодействия как с макрофагами типа М1, так и макрофагами, подобными типу М2. Анализ экспрессии мРНК показал, что макрофаги типа М1 стимулируют экспрессию генов поверхностного рецептора CD57, цитокина TGFβ, транскрипционного фактора Eomes. Макрофаги, подобные типу М2, оказывали ингибирующее действие на NK-клетки, снижая уровень экспрессии генов транскрипционного фактора Eomes, а также цитотоксических рецепторов.

Заключение. Полученные результаты позволяют предполагать, что макрофаги типа М1 индуцируют дифференцировку NK-клеток в сторону цитолитически зрелых NK-клеток, подобных клеткам памяти, в то время как макрофаги, подобные типу М2, стимулируют регуляторную трансформацию NK-клеток.

ДИЗАЙН МУЛЬТИЭПИТОПНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА НА ОСНОВЕ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ

Болгар М.Н., Зараменских Н.П., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Вон Пей Фон, Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

mariabolgar@yandex.ru

Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) ежегодно становится причиной миллионов случаев тяжелых заболеваний дыхательных путей во всем мире, особенно среди самых уязвимых групп населения – младенцев, пожилых людей и пациентов с хроническими заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения за март 2025 года, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция ежегодно приводит к более, чем 3.6 миллионам случаев госпитализации и около 100 000 случаев смерти среди детей в возрасте до 5 лет. RSV также характеризуется высокой степенью генетической изменчивости. Это способствует регулярному появлению новых вариантов вируса. Такая изменчивость создает сложности при разработке вакцин, поскольку иммунный ответ после перенесенной инфекции зачастую кратковременный и не обеспечивает защиту от повторного заражения различными штаммами вируса. В настоящее время в России отсутствуют зарегистрированные вакцины против респираторно-синцитиального вируса. Это создает острую необходимость в разработке эффективных и безопасных профилактических средств.

Целью данной работы является создание бивалентной вакцины против респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа путем получения рекомбинантных вирусов гриппа, содержащих мультиэпитопные кассеты с консервативными участками белков RSV, которые богаты человеческими Т-клеточными эпитопами, встроенными в ген нейраминидазы (NA) генетически модифицированного холодоадаптированного штамма вируса гриппа.

В качестве решения мы предлагаем целенаправленное индуцирование иммунного ответа на эпитопы респираторно-синцитиального вируса, которые консервативны для большинства серотипов вируса.

Методы. Наиболее эффективной системой доставки Т-клеточных эпитопов являются вирусные векторы, которые способны корректно представить целевые участки иммунной системе. Примером таких вирусных векторов являются аттенуированные вирусы гриппа в живых гриппозных вакцинах. Такой подход позволяет формировать устойчивый Т-клеточный иммунный ответ, обеспечивающий защиту от различных серотипов RSV. Кроме того, сохраняется способность защищать от вирулентного вируса гриппа, что открывает возможности для эффективной борьбы с двумя опасными респираторными инфекциями с помощью одного препарата.

Результаты. В настоящий момент завершен этап проектирования мультиэпитопных кассет, включающих консервативные Т-клеточные эпитопы респираторно-синцитиального вируса. В рамках этого этапа проводились: оценка термодинамических свойств 30 различных комбинаций фрагментов с использованием сервиса Unafold; отбор 4 вариантов (кассета 1 – N длиной 159 аминокислот; кассета 2 – M-N длиной 211 аминокислот; кассета 3 – F_2-M-N длиной 268 аминокислот; кассета 4 – N-F_1-F_2-M длиной 319 аминокислот) с оптимальной стабильностью РНК и вторичной структурой, не препятствующей эффективной трансляции; проверка отсутствия нежелательных эпитопов с использованием базы данных IEDB. На следующем этапе работы планируется сборка рекомбинантных вирусов методами обратной генетики.

Работа поддержана грантом РНФ №24-75-10088.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕГУЛЯЦИЮ ХАРАКТЕРИСТИК ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ: БАКТЕРИИ КАК МОДУЛЯТОРЫ ИХ ЭФФЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ

Гребенкина П.В.[1,2], Юхина В.А.[2], Гулина А.М.[1], Краева Л.А.[1], Соколов Д.И.[1,2]

1 - ФБУН "Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера" Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

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

grebenkinap@gmail.com

Естественные киллеры участвуют в противовирусных и противоопухолевых реакциях, а также задействованы в развитии физиологической беременности. При этом их функциональная активность подвержена модуляции со стороны факторов микроокружения. Активно изучается роль цитокинов и ростовых факторов, продуцируемых клетками организма в этом процессе. В последнее время возрастает интерес к возможному влиянию микробных ассоциаций на функциональные свойства NK-клеток. Вклад бактерий, особенно представителей группы ESKAPE, в регуляцию активности естественных киллеров остаётся недостаточно изученным, равно как и молекулярные механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий.

Методы. В ходе исследования с помощью проточной цитофлуориметрии оценивали изменение цитотоксической активности клеток линии NK-92 в присутствии супернатантов бактерий группы ESKAPE против мишеней: клеток линий K-562 и JEG-3. Также в качестве клеток эффекторов использовали выделенные из периферической крови здоровых небеременных женщин мононуклеары. Кроме того, оценивали изменение экспрессии генов *IL-10, IFNγ, RANTES* методом ПЦР в клетках линии NK-92 после предварительного культивирования в присутствии супернатантов. На последнем этапе с помощью CBA-анализа оценивали изменение секреции белков IL-10, IFNγ, RANTES клетками линии NK-92 после взаимодействия с супернатантами.

Результаты. Выявлено изменение цитотоксической активности как клеток линии NK-92, так и мононуклеаров по отношению к клеткам-мишеням линий K-562 и JEG-3 в присутствии супернатантов бактерий группы ESKAPE. Установлено, что супернатанты *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp. снижают цитотоксическую активность NK-клеток по отношению к клеткам линии K-562, тогда как супернатанты *Enterbacter spp*. и *A. baumanii* усиливают эффекторные свойства NK-клеток в модели взаимодействия с клетками плодного происхождения – кокультуре с клетками линии JEG-3. Установлено, что в присутствии супернатанта *K. pneumoniae* уровень мРНК *IL-10* в клетках линии NK-92 снижается по сравнению с интактными клетками. Однако в ходе исследования не было выявлено значимых изменений в секреции цитокинов NK-клетками.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о способности супернатантов бактерий группы ESKAPE модулировать цитотоксическую активность NK-клеток в зависимости от типа мишеней. Результаты подчёркивают роль бактериального сообщества в регуляции характеристик клеток иммунной системы макроорганизма.

Поддержано Грантом РНФ № 24-15-00002.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПЦР ДЛЯ АМПЛИФИКАЦИИ ФРАГМЕНТА ГЕНА P66 BORRELIA BURGDORFERI SENSU LATO ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАТОГЕНА

Гречишкина Д.И., Баимова Р.Р., Токаревич Н.К.
ФБУН "Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера" Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия
romashka24110d@gmail.com

Borrelia burgdorferi sensu lato –это комплекс, включающий в себя более 20 различных геновидов боррелий, некоторые из которых являются возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ). Генотипирование боррелий имеет важное эпидемиологическое значение, поскольку различные геновиды могут быть ассоциированы с определёнными клиническими проявлениями ИКБ (Рудакова с соавт., 2023).

Цель – оптимизация условий ПЦР для амплификации фрагмента гена p66 *B. burgdorferi s. l.* для дальнейшего секвенирования по Сэнгеру.

Методы. Были исследованы образцы иксодовых клещей, собранных на территории г. Санкт-Петербурга, Республики Карелия, Псковской и Ленинградской областей.

Экстракцию геномной ДНК проводили с использованием комплекта реагентов "РИБО-преп" производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, согласно инструкции производителя. Для ПЦР использовали пару праймеров, подобранных на основе нуклеотидной последовательности гена p66, фланкирующий фрагмент протяженностью 548 п.о. Амплификацию выполняли на термоциклере "Терцик" производства ДНК-Технология. Анализ продуктов амплификации проводили с помощью электрофореза в агарозном геле с последующей визуализацией ультрафиолетовым излучением. В качестве буфера для амплификационной смеси использовали коммерческий набор "БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color (2×)" производства Биолабмикс, согласно инструкции. Оптимальные условия ПЦР подбирали экспериментально путём последовательного изменения концентрации реагентов и температурных режимов.

Результаты. В ходе работы установлено, что оптимальная концентрация праймеров составила 10 пМ. Продолжительность элонгации, в соответствии с длиной фрагмента и составом реакционной смеси, подбирали в интервале 30 - 60 с. Диапазон температур плавления, исходя из процентного GC-состава праймеров, составил 50 - 70°С. На основании проведённых работ, оптимальной температурой отжига является 62°С, а продолжительность элонгации составляет 45 с.

Заключение. Подобран состав реакционной смеси и программа амплификации, позволяющие получать специфические продукты ПЦР, способствующие в дальнейшем эффективному проведению секвенирования по Сэнгеру.

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА В УСЛОВИЯХ ЦИКЛОФОСФАМИДНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Данилова И.М., Павлова С.И.
ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова", Чебоксары, Россия
medicine345@mail.ru

Проблема иммунного дисбаланса, характерная для онкологических больных, может быть обусловлена как самим опухолевым процессом, так и лечением цитостатиками, распространенным побочным эффектом которых является иммуносупрессия. Все это может ухудшать состояние пациента. Поэтому интересен поиск веществ, улучшающих показатели иммунитета, в том числе на фоне лекарственной иммунодепрессии. В частности, к таким средствам может относиться и глицирризиновая кислота (ГЦ), которая обладает широким спектром свойств.

Целью нашего исследования стала оценка показателей клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета при применении ГЦ на фоне циклофосфамидной (ЦФ) иммуносупрессии.

Методы исследования. Экспериментальный иммунодефицит моделировали на самцах мышей линии F1 (CBA×C57BI/6), которые были разделены на 4 группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Контрольная и опытная 1 группы получали в начале эксперимента однократное внутрибрюшинное введение ЦФ в дозе 250 мг/кг. Обе опытные группы получали перорально ГЦ в дозе 20 мг/кг 1 раз в сутки в течение всего эксперимента (14 дней). Интактная группа получала очищенную воду.

Оценка показателей иммунного ответа производилась на 16 день от начала эксперимента. Клеточный иммунитет оценивался с помощью расчета индекса реакции ГЗТ, гуморальный иммунитет – путем подсчета абсолютного количества антителообразующих клеток (АОК) на селезенку и на 10^6 спленоцитов, фагоцитарное звено – с помощью измерения оптической плотности лизата перитонеальных клеток, отражающих количество фагоцитирующих клеток (Миронов и соавт., 2012).

Результаты. ГЦ восстанавливала функцию клеточного иммунитета в условиях ЦФ иммунодефицита: индекс ГЗТ опытной 1 группы в 1.75 раза выше по сравнению с контрольной группой. Индекс реакции ГЗТ у интактной группы составил 36.4 ± 2.3%, у контрольной – 24.7 ± 1.78%, у опытной 1 – 42.0 ± 3.0%, у опытной 2 – 43.6 ± 2.9%.

Введение ГЦ также улучшало показатели гуморального иммунитета при ЦФ иммуносупрессии: количество АОК увеличивалось в 1.4 - 1.6 раз и составило 39846 ± 2169 на селезенку (238 ± 18.7 на 10^6 спленоцитов) у опытной 1 группы по сравнению с 28941 ± 1954 (151 ± 10.2) у контрольной группы. Количество АОК у интактной группы составило 45938 ± 2873 на селезенку (219 ± 16.3 на 10^6 спленоцитов), у опытной 2 – 57423 ± 3825 (257 ± 15.6).

Оптическая плотность лизата перитонеальных клеток у интактной группы составила 0.37 ± 0.02 ED, у контрольной – 0.22 ± 0.02 ED, у опытной 1 – 0.35 ± 0.02 ED, у опытной 2 – 0.41 ± 0.02 ED. Введение ГЦ на фоне иммуносупрессии в 1.6 раз улучшало показатели фагоцитарного звена иммунитета по сравнению с контролем.

Заключение. Глицирризиновая кислота улучшает показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного иммунитета в условиях циклофосфамидной иммуносупрессии, значимо не изменяя показатели иммунитета интактных животных.

СОХРАНЕНИЕ ПЕРЕКРЕСТНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ ГРИППА B/ЯМАГАТА ПОСЛЕ ИСЧЕЗНОВЕНИЯ ЛИНИИ: СТРУКТУРНЫЕ И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Дешева Ю.А.[1,2], Кударь П.А.[1], Сергеева М.В.[3], Вонг П.-Ф.[1], Курпяева М.О.[2], Крылова Э.А.[2], Кривицкая В.З.[3], Стукова М.А.[3]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБУ "НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

desheva@mail.ru

В отличие от гриппа А, который включает 19 подтипов гемагглютинина (HA) и 11 подтипов нейраминидазы (NA), грипп В не имеет подтипов, но делится на две антигенные линии. Антигенные и генетические исследования в начале 1990-х годов показали, что вирусы гриппа В разделились в 1980-х годах на две отдельные антигенные линии: B/Виктория/2/1987 и B/Ямагата/16/1988, которые циркулируют по всему миру с 1985 года. Эти две линии демонстрировали попеременное доминирование на протяжении сезонов гриппа. С 2020 года впервые за более, чем 30 лет, вирусы антигенной линии B/Ямагата исчезли из циркуляции.

Антитела к поверхностным антигенам вируса гриппа В – гемагглютинину (HA) и нейраминидазе (NA) - оценивали в сыворотках крови 138 пациентов, обследованных в 2023 г. Дополнительно были изучены 23 пары проб, полученных после вакцинации сезонными гриппозными вакцинами в 2018–2019 годах. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при Институте экспериментальной медицины №3/23 от 20 сентября 2023 г.

Филогенетическое древо вируса гриппа В, построенное по двум генам (HA и NA), показывает, что линия Ямагата эволюционирует постепенно, в то время как линия Виктория демонстрирует быстрые мутации с короткими ветвями. В 2023 году средние уровни антител к HA и NA вируса B/Ямагата были выше, чем к B/Виктория, несмотря на отсутствие случаев выделения линии B/Ямагата после 2020 года. Титры антител к NA вируса B/Ямагата статистически значимо различались между группами пациентов, родившихся до и после 1988 года. Среди пациентов, обследованных в 2018-2019 годах, титры антител, ингибирующих NA, до вакцинации были выше к B/Ямагата, чем к B/Виктория, а антитела к NA B/Виктория и B/Ямагата положительно коррелировали с нейтрализующими антителами к вирусу B/Виктория до и после вакцинации. Средние уровни антител к HA и NA вируса B/Ямагата был выше в 2023 году, чем к вирусу B/Виктория, несмотря на отсутствие выделения вирусов антигенной линии B/Ямагата с 2020 года, вероятно, вследствие наличия перекрестно-реагирующих антител после прошедших инфекций или вакцинаций. Уровень антител к NA вирусов гриппа B/Виктория и B/Ямагата в 2023 году достоверно коррелировал у пациентов, родившихся до 1988 года, но не после 1988 г.

Тот факт, что титры антител к NA вирусов гриппа B/Виктория и B/Ямагата коррелировали с титрами нейтрализующих антител к вирусу B/Виктория, может указывать на потенциал перекрестной защиты антинейраминидазных антител. Изучение антигенных свойств NA вируса гриппа В помогает понять эволюцию и антигенную конкуренцию HA и NA.

Исследование выполнено в рамках прикладных научных исследований, тема FGWG-2023-0005.

ДИЗАЙН МУЛЬТИЭПИТОПНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ МЕТАПНЕВМОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ

Зараменских Н.П., Болгар М.Н., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Вон Пей Фон, Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

zaramenskikh.np@mail.ru

Метапневмовирус человека (hMPV, МПВ) является респираторным патогеном, вызывающим обострения бронхиолита, пневмонии и астмы, преимущественно в зимне-весенний сезон. Геном размером 13 тысяч пар оснований представлен одноцепочечной РНК, которая содержит 8 генов, кодирующих 9 белков: N (нуклеопротеин, упаковка вирусной РНК в капсид), P (фосфопротеин, кофактор полимеразы), M (матриксный белок, способствует сборке вирусных частиц), F (Fusion-белок, отвечает за связывание с клеткой и слияние мембран), белки M2-1 и M2-2 (регуляция транскрипции и репликации РНК), SH (Small hydrophobic protein, ингибирование врожденного иммунитета), G (белок прикрепления, связывание с мембранными гликозаминогликанами), L (вирусная полимераза) (Shafagati et al., 2018). На данный момент на рынке не представлено ни одной лицензированной вакцины (Bhattacharya et al., 2025; Adedokun et al., 2025) против МПВ, что может быть связано со сложной стратегией иммунного ответа этому вирусу:

- Ингибирование сигнальных путей противовирусных цитокинов (Adedokun et al., 2025).
- Нарушение активации Т-клеток и слабые реакции иммунологической памяти, особенно у хозяев с ослабленным иммунитетом (Adedokun et al., 2025).
- Высокая частота мутаций: $6.95 – 7.12 \times 10^{-4}$ замен/сайт/год (Duffy, 2018).

Целью данной работы являлась разработка и дизайн кассет *in silico*, несущих наиболее иммуногенные фрагменты белков различных эпитопов метапневмовируса, а также вакцинных прототипов на базе вектора живой аттенуированной гриппозной вакцины (ЖГВ) (Rudenko et al., 2016).

Методы. Из вирусного генома, полученного методом секвенирования по Сэнгеру были выбраны наиболее иммуногенные участки, покрывающие наибольшее количество эпитопов, согласно базам данных. Для моделирования термодинамических характеристик и вторичной структуры РНК кассет-кандидатов использовался сервис Unafold. Дополнительно выбранные кассеты-кандидаты также были проверены на отсутствие новых эпитопов (с использованием инструмента protein Blast базы данных IEDB), которые могли бы возникнуть в местах соединения разных участков вирусного генома и спровоцировать аллергическую реакцию при использовании вакцины.

Результаты. С использованием сервиса Unafold были протестированы термодинамические характеристики 18 комбинаций генов и выбраны три финальных кандидата для кассет, исходя из наибольшего сходства термодинамических характеристик и вторичной структуры с нативной человеческой РНК. В финальные кассеты были взяты фрагменты генов F, N и M расположенные в последовательности исходя из лучших термодинамических показателей и отсутствия неоэпитопов: Кассета 1 $M_2–N_1–M_1$ длиной 155 аминокислот, Кассета 2 $N_2–M_2–M_1$ длиной 266 аминокислот, Кассета 3 $F–M_1–M_2$ длиной 146 аминокислот. В дальнейшем планируется сборка кассет и получение вакцинных прототипов для их дальнейшего тестирования *in vitro*.

Работа поддержана грантом РНФ №24-75-10088.

ЖИВАЯ ГРИППОЗНАЯ ВАКЦИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ВИРУСНЫЙ ВЕКТОР ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

Исакова-Сивак И.Н., Степанова Е.А., Котомина Т.С., Матюшенко В.А., Вон П.Ф., Рак А.Я., Дешева Ю.А., Руденко Л.Г.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

isakova.sivak@iemspb.ru

Острые респираторные вирусные инфекции являются одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности во всем мире. В настоящее время разрабатываются различные платформенные решения для оперативной подготовки безопасных и эффективных вакцин против различных вирусных инфекций. Использование вакцинных штаммов живой гриппозной вакцины (ЖГВ) в качестве векторной системы доставки вирусных антигенов в клетки респираторного тракта является перспективной стратегией индукции гуморального и Т-клеточного звена иммунитета к целевым патогенам непосредственно во входных воротах инфекции. Для сезонных ЖГВ полностью отлажена вся технологическая цепочка – от создания вакцинных штаммов согласно ежегодным рекомендациям ВОЗ до широкомасштабного применения среди лиц различных возрастных групп (детей старше трех лет и взрослых без ограничения возраста), и создаваемые комбинированные вакцины на основе ЖГВ будут полностью вписаны в этот процесс. Ранее нами был сконструирован ряд прототипов рекомбинантных векторных вакцин на основе штаммов ЖГВ против RSV, аденовируса, SARS-CoV-2 и др., и было показано, что наибольшей эффективностью обладают химерные вакцинные штаммы ЖГВ, несущие иммуногенные Т-клеточные эпитопы целевых респираторных патогенов. Соответственно, ключевым этапом для создания Т-клеточных векторных вакцин против любого заданного патогена является разработка алгоритмов для дизайна химерных вирусных генов, кодирующих целевые Т-клеточные эпитопы. Для конструирования вакцинных прототипов в работе использовали базы данных Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC) и The NCBI Protein database. Множественное выравнивание последовательностей проводили с помощью пакета программ Geneious (version 10.2.5). Поиск Т-клеточных эпитопов осуществляли с помощью ресурса Immune. Epitope Database (IEDB). Для предсказания MHC-I и MHC-II эпитопов использовали алгоритмы NetMHCpan-4.1 и NetMHCIIpan EL 4.1 из IEDB. Антигенность эпитопов определяли с помощью программы VaxiJen v2.0. Для прогнозирования иммуногенности использовали инструмент Class I immunogenicity из IEDB. Выбранные эпитопы далее проверяли на аллергенность при помощи инструмента AllerTOP 2.1, с последующим анализом консервативности эпитопов при помощи инструментов IEDB. Использование такого алгоритма позволило эффективно отбирать фрагменты белков целевых респираторных вирусов для конструирования Т-клеточных векторных вакцин на основе штаммов ЖГВ.

ЭКСПРЕССИЯ ЧЕТЫРЕХ РАЗЛИЧНЫХ БАКТЕРИОЦИН-КОДИРУЮЩИХ ГЕНОВ У ШТАММА ENTEROCOCCUS FAECIUM L3

Коман Ж.В., Карасева А.Б.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
koman.03@mail.ru

Enterococcus faecium L3 представляет собой штамм молочнокислых бактерий и используется как пробиотик. В геноме штамма L3 содержатся гены, кодирующие четыре различных бактериоцина (EntA, EntB, EntXa и EntXb), каждый из которых обладает ингибирующей активностью по отношению ко многим патогенным бактериям и позволяет энтерококку эффективно колонизовать организм хозяина. Было замечено, что при хранении дольше десяти дней при +4°C штамм *E. faecium* L3 теряет антимикробную активность в отношении индикаторных культур бактерий. Потеря антимикробной активности влияет на пробиотические свойства штамма и нуждается в более подробном изучении.

Целью данной работы было оценить экспрессию четырех бактериоцин-кодирующих генов у штамма L3 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

В работе использовались штаммы *Enterococcus faecium* L3, проявляющие антимикробную активность (активные) и спонтанно потерявшие антимикробную активность (неактивные), вследствие хранения. Штаммы *E. faecium* L3 культивировали на жидкой и плотной среде Тода-Хьюита при +37°C. Для контроля антимикробной активности штаммов использовали индикаторную культуру *Listeria ivanovii*. Антимикробную активность оценивали методом диффузии в агар. Для изучения экспрессии генов бактериоцинов из культур активных и неактивных штаммов энтерококков, находящихся в экспоненциальной фазе роста, выделяли РНК при помощи коммерческого набора RNA Solo, синтезировали комплементарную ДНК методом обратной транскрипции и проводили ПЦР в режиме реального времени с праймерами к генам бактериоцинов *entA, entB, enxA, enxB*, а также к гену *entF*, кодирующему пептид-индуктор, регулирующий экспрессию генов *entA* и *entB*. В качестве генов-референсов для нормализации экспрессии использовали гены 23S рРНК и ген *rpo*A.

Результаты. Показано, что у активных штаммов экспрессировались все четыре гена, кодирующих бактериоцины, в том числе ген пептида-индуктора *entF*. У неактивных штаммов уровень экспрессии всех пяти исследуемых генов был значительно снижен, либо вовсе не был детектирован. Таким образом установлено, что при длительном хранении культур *E. faecium* L3 при +4°C градусах экспрессия генов бактериоцинов и, соответственно, степень выраженности антимикробной активности снижаются.

Заключение. Полученные данные имеют важное значение для определения условий хранения пробиотических препаратов, в том числе жидких заквасок, изготовленных на основе штамма *E. faecium* L3.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ВИРУС-СПЕЦИФИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ У ЛЮДЕЙ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЖИВЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСАМИ

Костромитина А.Д., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Чистякова А.К., Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

arina8goshina@gmail.com

В условиях появления новых инфекционных угроз, таких как COVID-19, остаётся актуальной разработка новых вакцинных платформ, в том числе векторных, на основе холододоаптированных штаммов гриппа, способных индуцировать развитие адаптивных иммунологических реакций. Особый интерес представляет изучение Т-клеточного звена иммунологической памяти, формирующегося в ответ на распространённые возбудители тяжёлых ОРВИ.

Целью работы являлось определение спектра Т-клеток памяти, формирующихся в ответ на стимуляцию живыми респираторными вирусами (РСВ, МПВ, вирус парагриппа 3 типа, SARS-CoV-2).

Методы. Мононуклеары периферической крови (PBMC) выделялись из цельной крови доноров методом центрифугирования в градиенте плотности фиколла (1.077 г/мл) при 400g в течение 40 минут с последующим ресуспендированием в среде CR-0 (RPMI-1640 с 1% антибиотиком-антимикотиком, 2.5 mM Hepes). Вирусспецифические Т-клетки памяти были стимулированы живыми вирусами, очищенными на градиенте плотности сахарозы, в концентрации 10 мкг/мл. После 18 - 20 часовой инкубации пробы окрашивали антителами к поверхностным антигенам CD3, CD4, CD8 для выделения Т-лимфоцитов, CD45RA и CCR7 для выделения клеток центральной и эффекторной памяти, а также к внутриклеточным цитокинам IFN-γ, TNF-α и IL-2 и исследовали методом проточной цитометрии согласно протоколу, описанному в исследовании (Matyushenko et al., 2021). Оценку жизнеспособности клеток проводили с помощью реактива ZombieAqua по стандартной методике. Для коронавируса SARS-CoV-2 были использованы PBMC доноров с различной степенью тяжести заболевания и с различными сроками после перенесённой инфекции для отслеживания динамики Т-клеток памяти с течением времени.

Результаты. Стимуляция PBMC живым SARS-CoV-2 позволила обнаружить $CD4^{+}IFN\gamma^{+}$ эффекторные клетки памяти с фенотипом $CD4^{+}CD45RA^{-}CCR7^{-}$, которые сохранялись в кровотоке до 6 месяцев после перенесённой инфекции. Напротив, $CD8^{+}IFN\gamma^{+}$ вирус-специфические клетки обнаруживались в значительных количествах только вскоре после заболевания, но их количество быстро снижалось с течением времени. При стимуляции PBMC доноров, не болевших ОРВИ за предыдущие полгода, живыми вирусами РСВ, МПВ и вирусом парагриппа 3 типа были обнаружены полифункциональные эффекторные цитотоксические клетки, имеющие IFN-γ и TNF-α цитокиновый профиль, а также эффекторные Т-хэлперы, активно секретирующие IFN-γ и IL-2. Обнаруженные полифункциональные клетки обеспечивают большую гибкость иммунной системы для эффективной адаптации организма в борьбе с респираторными инфекциями.

Заключение. Сведения о фенотипической составляющей иммунного ответа, а также о продолжительности сохранения Т-клеток памяти после перенесённого заболевания, служат фундаментом для разработки вакцин, индуцирующих Т-клеточное звено иммунитета.

Работа выполнена в рамках гранта РНФ №24-75-10088

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА И КИСЛОРОД-ЗАВИСИМОЙ СИСТЕМЫ ФАГОЦИТОВ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ CANDIDA ALBICANS

Кренев И.А.[1], Соколов А.В.[1,2,3], Берлов М.Н.[1,3]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБУ "Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева", Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

il.krenevv13@yandex.ru

Грибы рода *Candida* вызывают ряд инфекционных заболеваний. Система комплемента и фагоциты играют ключевые роли в иммунной защите. Активация комплемента приводит к опсонизации клеток *Candida* за счет ковалентно фиксируемых белков, в т.ч. C3b. Активация фагоцитов запускает кислород-зависимые механизмы, среди компонентов которых можно выделить миелопероксидазу (МПО), превращающую H_2O_2 в HOCl.

Целью работы было уточнить данные о взаимодействии факторов фагоцитов с *Candida* и комплементом, в т.ч. взаимодействии МПО с белками C3 и C3b.

Методы. *C. albicans* ATCC 10321 обрабатывали 5% или 50% нативной или прогретой (для инактивации комплемента) сывороткой крови и отмывали центрифугированием. Инкубировали с 16 - 64 мкМ HOCl или H_2O_2 (1 ч, 37°C), добавляли жидкую питательную среду и оценивали рост после ночной инкубации. Связывание МПО с C3 и C3b характеризовали методом поверхностного плазмонного резонанса на Biacore-X100. Клетки *C. albicans* обрабатывали буфером, нативной или прогретой сывороткой (30 мин, 37°C), отмывали и добавляли МПО (15 мин, 37°C). Отмывали клетки от МПО центрифугированием, измеряя пероксидазную активность в последовательных супернатантах с использованием тетраметилбензидина и H_2O_2 в качестве субстратов. Связывание C3 и его производных с *C. albicans* оценивали с помощью антител, конъюгированных с пероксидазой хрена. Для доказательства роли активации комплемента в связывании МПО на клетках сравнивали нативную сыворотку и сыворотку с добавлением компстатина Cp40 (400 мкМ) – специфического ингибитора комплемента.

Результаты. HOCl приводила к почти полной утрате жизнеспособности *C. albicans* в концентрации 16 мкМ, но предварительная обработка сывороткой независимо от ее разбавления и от прогревания делала клетки устойчивыми к HOCl (вплоть до 64 мкМ). H_2O_2 не была активна против *C. albicans*. По результатам поверхностного плазмонного резонанса, МПО взаимодействовала с иммобилизованными на чипах C3 и C3b ($K_d \sim 30$ нМ). C3b, но не C3 взаимодействовал с иммобилизованной МПО ($K_d \sim 1$ нМ). МПО связывалась с клетками *C. albicans*, предварительно обработанными нативной сывороткой, но не прогретой сывороткой или буфером. Производные C3 откладывались на клетках *C. albicans*, обработанных только нативной сывороткой. Добавление Cp40 в сыворотку ингибировало связывание МПО с *C. albicans*.

Заключение. Итак, МПО высокоаффинно взаимодействует с C3 и C3b. Сыворотка препятствует кандидацидному действию HOCl, но способствует связыванию МПО по всей видимости за счет активации комплемента и фиксации C3b на клетках.

ТИПЫ ТЕМПЕРАМЕНТА ЧЕЛОВЕКА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ФОРМИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Ле В.Х., Сопова Н.Ю., Панов А.А., Зобов А.Е.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия
dr.andrey98@yandex.ru

Темперамент относится к биологически обусловленным индивидуальным характеристикам человека. Известно, что люди с разными типами темперамента проявляют различные по характеру и выраженности психосоматические реакции на одни и те же изменения условий социальной или природной среды.

Цель исследования: оценка роли типа темперамента человека в формировании инфекционной заболеваемости по результатам комплексного многоцентрового эпидемиологического исследования в различных группах пациентов военно-медицинских организаций, военнослужащих ВС России и ВС Вьетнама.

Методы. Определение типа темперамента проводили с помощью личностного опросника Г. Айзенка, оценку ситуационной и личностной тревожности – опросника Спилбергера-Ханина, также использовали анкеты самооценки здоровьесберегающей комплаентности и ретроспективного эпидемиологического анализа инфекционной заболеваемости в 2018 - 2024 гг.

Результатами сравнительного анализа заболеваемости с типами темперамента и уровнями личностной и ситуационной тревожности показана повышенная частота заболеваний ОРИ ВДП в группах военнослужащих-курсантов ВС России и ВС Вьетнама, имевшая слабую корреляционную связь с типом темперамента "меланхолик" и высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности ($r_s = 0.284$, $p = 0.031$ и $r_s = 0.253$, $p = 0.019$, соответственно).

В группе военнослужащих ВС России повышенная частота заболеваний ОРИ ВДП имела корреляционную связь средней силы с типом темперамента "меланхолик" с высоким уровнем личностной тревожности и слабую – с типом темперамента "флегматик" и высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности ($r_s = 0.351$, $p = 0.017$ и $r_s = 0.262$, $p = 0.028$, соответственно).

В $67.7\% \pm 5.2\%$ случаев военнослужащие всех групп с типом темперамента "меланхолик" с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности отмечали частые простудные заболевания (более 3 раз в год) в детстве и юношеском возрасте.

В группе диализных пациентов зафиксирована высокая среднемноголетняя доля гриппа. Большая часть его случаев (73.1%) выявлена в группах лиц с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности не зависимо от типа темперамента, что связывалось с желанием установить этиологию ОРИ ВДП, самостоятельно обращаясь в лабораторные организации.

Заключение. Роль типа темперамента и уровней личностной и ситуационной тревожности в формировании инфекционной заболеваемости является поддерживающей и заключается во влиянии на поведенческие предпочтения человека, связанные с эпидемической ситуацией и восприятием необходимости профилактики и лечения.

СТРУКТУРА И ФИЗИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ STX-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО БАКТЕРИОФАГА PHI24B

Летаров А.В.[1,2], Кузнецов А.С.[1], Моисеенко А.В.[3], Бубенчиков М.А.[3], Матюшкина Д.С.[2], Бутенко И.О.[2], Куликов Е.Е.[1], Соколова О.С.[3]

1 - ФГБУН Институт микробиологии им. С. Н. Виноградского ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия

2 - ФГБУН "НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора", Москва, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия

letarov@gmail.com

Шига-токсигенные штаммы *Escherichia coli* (STEC) являются возбудителями смертельно опасных пищевых инфекций, представляющих существенную угрозу для населения. Многие штаммы STEC, включая представителей хорошо известного серотипа O157 : H7 и нескольких прочих серотипов, способны колонизировать также кишечник коров и ряда других сельскохозяйственных животных, не вызывая у них никаких симптомов. Однако из-за высокой опасности данных возбудителей для человека, их выявление у животных влечет необходимость вынужденного забоя поголовья, что приводит к значительным экономическим потерям в сельском хозяйстве.

Штаммы STEC могут спонтанно возникать из комменсальных *E. coli*, обладающих умеренным потенциалом патогенности в результате приобретения ими Stx- конвертирующих лямбдоидных профагов, кодирующих субъединицы шигаподобного токсина. Таким образом, Stx-конвертирующие бактериофаги сами по себе имеют существенное клиническое и эпидемиологическое значение, поскольку их распространение от популяции патогенов к комменсальным штаммам в кишечнике пациента может привести к возникновению новых вариантов STEC, а их размножение в литическом цикле за счет резидентной популяции *E. coli* может вносить вклад в увеличение токсинной нагрузки у конкретного больного.

Хотя Stx-фаги достаточно разнообразны, наиболее распространенной группой являются подовирусы, родственные фагу phi24b. В настоящей работе нами изучены особенности формирования лизогенов фага phi24b в лабораторных условиях, продемонстрировано ограничивающее действие бактериального О-антигена на приобретение профага phi24b.

Используя полученные новые лизогенные штаммы, мы смогли получить высокоочищенный препарат бактериофага и провести исследование его структурного протеома, а также выполнить высокоразрешающую криоэлектронную реконструкцию цельного вириона. В результате этой работы нами установлены местоположение и функции большинства структурных белков вируса, установлены потенциальные рецептор-распознающие белки, описан необычный декорирующий белок gp84, обладающий энзиматической активностью и подвергающийся автокаталитическому процессингу после высвобождения фаговых частиц из клетки.

Установленные структурные характеристики и особенности распознавания клетки хозяина открывают возможности для дальнейшего исследования механизмов возникновения STEC штаммов, а также для использования белков данного бактериофага для инженерии фагов для терапевтического применения и других приложений.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РНФ № 25-24-00110.

СТРУКТУРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕМАГГЛЮТИНИНА И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ БИВАЛЕНТНЫХ ЖГВ ПРОТИВ ГРИППА И ПНЕВМОКОККА

Майорова И.В.[1,2], Рекстин А.Р.[1], Копылова Н.В.[1], Петрачкова Д.С.[1], Леонтьева Г.Ф.[1], Крамская Т.А.[1], Матюшенко В.А.[1], Дешева Ю.А.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

mayorovairina0248@gmail.com

Бивалентные живые аттенуированные вакцины (ЖГВ), разработанные на основе пандемического вируса A/H1N1pdm09, представляют собой перспективную платформу для одновременной профилактики гриппа и пневмококковой суперинфекции.

Цель нашего исследования заключалась в оценке взаимосвязи между молекулярно-структурными характеристиками вставок стрептококковых белков PspA, Spr1875 и ScaAB в гемагглютинине (HA) и качеством клеточного иммунного ответа, а также в проверке защитной эффективности этих штаммов *in vivo*.

Методы. С помощью обратной генетики были сконструированы три рекомбинантных вируса на основе донора аттенуации A/Len/17/57 (H2N2), несущих HA и NA от A/SouthAfrica/3626/13 (H1N1)pdm09 с последовательностями PspA (103 a.a.), Spr1875 (62 a.a.) и ScaAB (202 a.a.) из *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus agalactiae.* Модельные расчёты в PyMOL показали, что вставка Spr1875 сохраняет конформацию родительского HA (RMSD 0.206 Å), PspA-вставка лишь слегка изменяет структуру (RMSD 0.283 Å), а ScaAB вносит значительные перестройки (RMSD 18 Å), что может влиять на репликацию и презентацию антигена. Во всех трёх штаммах подтвердились аттенуированные ts-фенотип и низкая репликация в лёгких, что гарантирует безопасность. Клиническую оценку провели на мышиной модели: двукратная интраназальная иммунизация ($10^6 \log_{10}$ EID_{50}, 14-дневный интервал) сопровождалась анализом Т-клеточного иммунитета в лёгких и селезёнке методом проточной цитометрии.

Результаты. Анализ продукции IFNγ и TNFα $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетками не выявил статистически значимых различий между группами. Вместе с тем, исключительно штамм H1-PspA демонстрировал значимое увеличение резидентных цитотоксических TRM-$CD8^+$ ($CD103^+CD69^+CD44^+CD62L^-$) в лёгочной ткани. В эксперименте вирусно-бактериальной суперинфекции (1 MLD_{50} A/H1N1pdm09 + 5×10^4 КОЕ *S. pneumoniae*) все кандидаты обеспечили статистически значимое снижение летальности и вирусной нагрузки, при этом H1-Spr1875 оказалась наиболее эффективной в отношении выживаемости, тогда как H1-PspA лучше защищала от потери массы. Кроме того, H1-ScaAB и H1-Spr1875 уменьшили бактериальную колонизацию лёгочной ткани.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли как сохранности глобальной структуры HA, так и особенностей вставки (заряд, гибкость, наличие протеазных мотивов) в формировании тканеспецифического цитотоксического иммунного ответа, включая $CD8^+$ TRM. Эти параметры могут влиять на эффективность презентации антигена и требуют дополнительного изучения в контексте дизайна векторных конструкций *in silico*.

Работа выполнена в рамках темы НИР FGWG-2025-0015.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ THZ1 И LY3200882 НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРА NKP30 В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК NK-92

Марко О.Б., Зементова М.С., Перевязкина М.А., Беспалова О.Н., Сельков С.А., Соколов Д.И., Михайлова В.А.

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

okmarko@ya.ry

Введение. Одним из рецепторов, участвующих в реализации цитотоксичности естественных киллеров, является рецептор NKp30. Цитокин TGFβ играет основную роль в подавлении цитотоксических функций NK-клеток.

Исследование направлено на оценку влияния ингибиторов внутриклеточной передачи сигнала на экспрессию рецептора NKp30 клетками линии NK-92 в присутствии TGFβ.

Методы исследования. В ходе исследования были использованы клетки линий NK-92, K-562, JEG-3 и реактивы: пропидий йодид (PI), сукцинимидиловый эфир карбоксифлуоресцеина (CFSE), ингибитор рецептора TGFβ типа 1 (TGFβRI) LY3200882, ингибитор циклин-зависимой киназы 7 (CDK7) THZ1, цитокин TGFβ.

Схема экспериментов: клетки линии NK-92 в концентрации 600 000 клеток в 100 мкл в лунку культивировали в полной ростовой среде с добавлением ингибиторов THZ1 и LY3200882 по отдельности в течение 4 ч и 24 ч соответственно. Затем клетки отмывали раствором Хенкса и добавляли TGFβ на 24 ч. В качестве контроля использовали интактные клетки и клетки, обработанные только ингибиторами и TGFβ.

Для оценки токсического влияния ингибиторов на NK-92 после инкубации клетки окрашивали PI и считали погибшие. Для определения уровня экспрессии рецептора NKp30 после инкубации с ингибиторами и TGFβ клетки отмывали от среды Cell Wash и обрабатывали МКАТ к рецептору NKp30. Контроль над неспецифическим связыванием осуществляли при помощи изотипических антител. Изменение уровня цитотоксичности обработанных клеток NK-92 проверяли на окрашенных CFSE культурах K-562 и JEG-3. Соотношение эффектора к мишени составляло 10:1. После сокультивирования в течение 4 ч клетки отмывали и обрабатывали PI. Измерение окрашенных клеток в приведенных выше анализах проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoII.

При анализе относительной экспрессии гена NCR3 (рецептора NKp30) после инкубации по схеме из клеток линии NK-92 выделяли РНК и ставили ПЦР-РВ с использованием готовых наборов. Референсом выступал ген GAPDH. Расчет результатов проводили методом 2^-ΔΔCT.

Статистическую обработку данных выполняли в программе GraphPad Prism 8 с применением непараметрического U-теста Манна-Уитни.

Результаты. Выбранная концентрация ингибиторов при указанном времени воздействия не влияет на жизнеспособность клеток NK-92. TGFβ снижает интенсивность экспрессии рецептора NKp30, его гена NCR3 и цитотоксичность по отношению к K-562 по сравнению с интактными клетками. Ингибитор LY3200882, наоборот, повышает интенсивность экспрессии NKp30, но снижает цитотоксичность к K-562 и JEG-3. THZ1 отменяет супрессивное действие TGFβ на NK-92 и снижает их цитотоксичность к K-562. Инкубация с TGFβ приводит к уменьшению числа NKp30-позитивных NK-92.

Заключение. Исследование демонстрирует, что ингибиторы внутриклеточной передачи сигнала способны частично модифицировать функциональную активность естественных киллеров.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА TGFßR1 НА ЭКСПРЕССИЮ CD56 И NKP30 NK-КЛЕТКАМИ В ПРИСУТСТВИИ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА И ЦИТОКИНОВ

Мкртчян Э.Р., Марко О.Б., Михайлова В.А., Соколов Д.И.
ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта", Санкт-Петербург, Россия
ed.mkk@mail.ru

Введение. Децидуальные NK-клетки, экспрессирующие CD56 и NKp30, играют ключевую роль во взаимодействии с трофобластом во время беременности. При этом TGFβ, секретируемый трофобластом, снижает их цитотоксичность. Влияние ингибитора TGFβR1 LY3200882 на эти процессы остаётся малоизученным.

Цель работы. Оценить влияние ингибитора TGFβR1 на экспрессию CD56 и NKp30 NK-клетками в присутствии трофобласта в сочетании с различными цитокинами.

Материалы и методы. Клетки трофобласта линии JEG-3 высевали в количестве $1.8*10^5$ клеток на лунку 24-луночного планшета и инкубировали 24 ч до образования монослоя. Затем к ним добавляли NK-клетки линии NK-92 в количестве $6*10^5$ клеток на лунку, получая кокультуру, ингибитор TGFβR1 – LY3200882 и инкубировали 24 ч. Затем к клеткам добавляли цитокины (IL-12, IL-15, IL-18, TNFα, TGFβ) и инкубировали 24 ч. Часть клеток линии NK-92 культивировали без клеток трофобласта (монокультура). Далее вносили моноклональные антитела к CD45, CD56 и NKp30. Экспрессию анализировали на проточном цитометре BD FACS CantoII.

Результаты. Экспрессия CD56 была выше в кокультуре, чем в монокультуре, и повышалась при добавлении LY3200882. В монокультуре TGFβ повышал экспрессию CD56, тогда как IL-12 снижал её. В кокультуре IL-12, TNFα и TGFβ снижали экспрессию CD56, причём эффект сохранялся в комбинации с LY3200882. В кокультуре при комбинации ингибитора с IL-15, IL-18, TNFα или TGFβ экспрессия CD56 была выше, чем при использовании только соответствующего цитокина. Экспрессия CD56 в присутствии IL-12, а также IL-15 была ниже в монокультуре, чем в кокультуре, а при добавлении TGFβ – выше в монокультуре. В присутствии ингибитора и IL-12, IL-15, IL-18 или TNFα экспрессия CD56 в кокультуре была выше, чем в монокультуре. Количество NKp30+ NK-клеток и интенсивность экспрессии NKp30 были выше в монокультуре, чем в кокультуре. TGFβ снижал их число и интенсивность экспрессии NKp30 как в моно-, так и в кокультуре, в присутствии LY3200882 эффект сохранялся. В кокультуре в присутствии TNFα без и в сочетании с ингибитором увеличивалось количество и интенсивность экспрессии NKp30 NK-клетками.

Выводы. Ингибитор TGFβR1 повышает интенсивность экспрессии CD56 NK-клетками вне зависимости от присутствия клеток трофобласта, однако не влияет на интенсивность экспрессии NKp30 и на количество $NKp30^+$ NK-клеток в кокультуре. В зависимости от цитокинового микроокружения действие ингибитора на NK-клетки варьирует как в кокультуре, так и частично в монокультуре.

ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА КЛАСТЕРИЗАЦИИ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Монахова А.А.
ФГБУН "Центральный Научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора, Москва, Россия
monaxova.angelina@mail.ru

Нами были проанализированы достоинства метода кластеризации субъектов Российской Федерации новой коронавирусной инфекции (COVID-19. Актуальность обусловлена тем фактором, что эффективное управление эпидемиологической ситуацией требует от современных государств быстрого и взвешенного принятия решений на основе анализа данных, а данный метод делает возможным выделение наиболее проблемных регионов, чтобы направить ресурсы в те области, где они наиболее необходимы, что, в свою очередь, помогает предотвратить дальнейшее распространение инфекции.

Результаты кластеризации во многом зависят от количества пропущенных данных в системе учёта случаев заболевания COVID-19. На предварительном этапе исследования было проанализировано, насколько полной является доступная для анализа информация. Соответственно, этот фактор также позволяет выявить данный метод.

Применение метода кластеризации для ранжирования субъектов избавляет от необходимости устанавливать пороговые уровни заболеваемости, чтобы отнести их к разным группам для каждого анализируемого периода, который отличается не только по степени изменчивости показателей, но и по продолжительности. Суть метода заключается в оценке сходства между временными рядами заболеваемости каждого региона и всех остальных. Регионы, чьи показатели заболеваемости имеют наибольшее сходство, объединяются в один кластер. Количество кластеров, выделяемых в рамках конкретного расчета, задается как гиперпараметр и остается неизменным.

Выявление регионов с самыми высокими показателями заболеваемости является ключевым шагом в определении территорий, наиболее подверженных риску заражения COVID-19. Результаты определения наиболее неблагополучных территорий по суммарному уровню заболеваемости за длительный период наблюдения могут быть искажены из-за кратковременных всплесков заболеваемости, которые не отражают общие закономерности эпидемического процесса. Кроме того, на данные могут влиять ошибки в учёте и регистрации числа заболевших. Анализ изменения отношения субъектов к определенному кластеру в различных периодах пандемии может быть использован при оценке эффективности противоэпидемических мероприятий в субъектах Российской Федерации.

Посредством данного метода удалось более эффективно и наглядно выявить динамику заболеваемости Covid-19 в выделенные 8 периодов в разных субъектах Российской Федерации, а также установить пропущенные данные.

АНТИМИКРОБНЫЕ КАТИОННЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И КРОЛИКА

Оборин Н.Н.[1,2], Берлов М.Н.[1,2], Кренёв И.А.[2], Ильюшонок С.К.[3,4], Бабаков В.Н.[3], Алёшина Г.М.[2], Шамова О.В.[1,2], Забродская Я.А.[5]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГУП "НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека" ФМБА, Ленинградская обл., Россия

4 - ФГБУН Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, Россия

5 - ФГБУ "Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева", Санкт-Петербург, Россия

obnn29@gmail.com

Среди современных перспективных направлений выделяется работа по применению пептидов как антимикробных и противоопухолевых веществ. Преимуществом пептидов является меньшая токсичность, меньший риск резистентности по сравнению с конвенциональными антибиотиками. В свою очередь, изучение защитных механизмов организма позволяет повысить эффективность разрабатываемых для противодействия патогенам соединений. Таким образом, мы можем обратить внимание на эндогенные молекулы. В частности, мы сосредоточились на полипептидах, которые образуются при свёртывании крови и проявляют активность против грамположительных (Гр+) бактерий. Полученная информация поможет определить возможные пути улучшения разрабатываемых лекарств.

Целью является определение вклада положительно заряженных полипептидов сыворотки крови в противодействии грамположительным бактериям.

Методы. Катионные соединения были получены из сыворотки крови человека и кролика с помощью катионообменной хроматографии на карбоксиметилцеллюлозе и карбоксиметилсефарозе. В дальнейшем материал обессолили и разделили с помощью гель-фильтрации на сефадексе G-75. Фракции разной молекулярной массы отобрали для проведения ОФ-ВЭЖХ, использовали колонки С-18. Полученные в достаточном количестве индивидуальные компоненты идентифицировали MALDI и LC-MC (ESI). Для оценки антимикробной активности тестировали как всю фракцию, так и отдельные полипептиды на различных штаммах Гр+ бактерий.

Результаты. Изъятие положительно заряженных соединений уменьшило активность сыворотки крови до нуля против *Listeria monocytogenes* EGD и *Bacillus subtilis* 534. Катионная фракция активна против *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Bacillus cereus* 10702, несмотря на то, что исходная сыворотка против них не активна. Фракция положительно заряженных соединений в большей мере представлена полипептидами <20 кДа. При этом отдельные молекулы менее эффективны, чем их смесь: уничтожение бактерий изолированными полипептидами происходит при большей концентрации. Катионная фракция представлена в основном секреторной фосфолипазой A2-IIa, лизоцимом, фрагментами анафилотоксинов C3a, C4a и C5a; хемокинами (в том числе, тромбоцитарного происхождения при активированном каскаде свёртывания), РНКазами. Виды катионных полипептидов в сыворотке крови кролика и человека во многом совпадают, но имеются качественные и количественные отличия. В образцах кролика больше фосфолипазы A2-IIa; C4a и CXCL4 кролика более бактерицидны, чем у человека. В образцах человека большую роль играет C3a.

Заключение. Катионные полипептиды в значительной степени обеспечивают защиту человека и кролика от Гр+ бактерий при активации каскада свёртывания в крови. Изолированные положительно заряженные соединения активны против различных видов Гр+ бактерий. В составе материала присутствуют анафилотоксины, лизоцим, хемокины. Отдельно каждые из них менее эффективны, то есть наблюдается кооперативное действие. Предполагается, что изучение сочетаний этих соединений позволит повысить эффективность других пептидных препаратов, открывая возможность к применению комбинированных лекарственных средств, исходя из полученных данных о совместном действии эндогенных полипептидов.

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК EA.HY926 В ПРИСУТСТВИИ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Перевязкина М.А.[1], Зементова М.С.[1], Рахметова Д.А.[1], Соколов Д.И.[1,2]
1 - ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта", Санкт-Петербург, Россия
2 - ФБУН "Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера" Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия
marinaperev17@mail.ru

Klebsiella pneumoniae является нозокомиальным патогеном и одним из представителей группы ESKAPE. Бактерии данной группы характеризуются антибиотикорезистентностью и могут вызывать у ослабленных пациентов сепсис и пневмонию. Эти патологии сопровождаются изменением функционирования барьерных тканей, в том числе эндотелия. В литературе отсутствуют данные о том, как *Klebsiella pneumoniae* влияет на ангиогенез.

Целью работы явилось изучить влияние кондиционированной среды (КС) *Klebsiella pneumoniae* на функции эндотелиальных клеток (ЭК) Ea.hy926.

Методы. В работе использовали музейный штамм *Klebsiella pneumoniae* и эндотелиальные клетки Ea.hy926. Часть бактериальной колонии разводили в физиологическом растворе. Далее бактериальную взвесь разбавляли бессывороточной средой DMEM/F-12, инкубировали при +37°C 24 часа. Затем КС фильтровали двукратно. Для оценки миграции, за сутки до эксперимента в планшет вносили ЭК до образования монослоя. Затем монослой нарушали, проводя черту в лунке. Далее КС в разных титрах вносили к ЭК. После суточной инкубации клетки окрашивали. Каждую лунку фотографировали. Фотографии обрабатывали в программе MarkMigration. Для оценки пролиферации за сутки до эксперимента в планшет вносили 2.5×10^3 ЭК. Затем КС в разных титрах вносили к ЭК. Через 72 часа клетки окрашивали. Краситель экстрагировали и измеряли оптическую плотность. Для оценки метаболической активности использовали МТТ-тест. Накануне эксперимента ЭК культивировали до образования монослоя. На следующий день в планшет вносили КС в разных титрах. После инкубации к клеткам добавляли МТТ-реагент. Далее клетки экстрагировали, измеряли оптическую плотность. Оценку жизнеспособности производили на проточном цитометре. Инкубацию ЭК с КС осуществляли 24 часа. Далее к клеткам добавляли оксазол желтый и иодистый пропидий. Инкубировали 20 мин, затем анализировали на проточном цитометре. Для статистического анализа использовали критерий Манн-Уитни.

Результаты. Показано, что КС *K. pneumoniae* снижает пролиферацию, миграцию и метаболическую активность ЭК. При этом высокие концентрации КС повышали относительное количество жизнеспособных клеток и снижали процент клеток на стадии апоптоза и некроза. *Таким образом, K. pneumoniae* влияет на ангиогенез.

Заключение. КС патогена ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК, повышая их жизнеспособность. Можно предположить, что снижение функционирования ЭК и положительная регуляция их выживаемости позволяют патогену эффективнее распространяться по организму и провоцировать патологические состояния.

НОВЫЙ УПРОЩЕННЫЙ МЕТОД ДЛЯ ШТАММ-НЕЗАВИСИМОЙ ДЕТЕКЦИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ В ИНФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ

Рак А.Я., Котомина Т.С., Поляков Д.С., Руденко Л.Г., Исакова-Сивак И.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
alexandrak.bio@gmail.com

Респираторные вирусы являются наиболее частыми возбудителями инфекций у людей, обладают пандемическим потенциалом ввиду колоссальной эволюционной изменчивости и ежегодно обуславливают значительное число летальных исходов во всем мире. В качестве оптимальной мишени для выявления и вакцинопрофилактики вызываемых ими инфекций представляется белок нуклеокапсида (N), индуцирующий активную выработку вирус-специфических антител и Т-клеток и существенно менее изменчивый по сравнению с антигенами, экспонированными на поверхности вирионов. Несмотря на то, что некоторые диагностические тесты, разработанные на основе N компонента, были описаны ранее, важнейшие характеристики этого анализа, такие как чувствительность и временные затраты, требуют улучшения.

Для выполнения данного исследования в бактериальной системе (*E. coli* BL21 (DE3)) были экспрессированы рекомбинантные 6×His-содержащие N белки наиболее распространенных респираторных вирусов человека: вируса гриппа А, парагриппа 3 типа (ВПГ3), респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и метапневмовируса (МПВ), впоследствии послужившие антигенами для получения мышиных моноклональных антител. Их биотинилированные формы были использованы в качестве первого компонента детектирующей тест-системы, а на втором этапе анализа проявка фокус-формирующих единиц вирусов (FFU) в инфицированных клетках линий MDCK, Vero CCL81, Hep2 или LLC MK2 осуществлялась за счет использования рекомбинантного флуоресцентного белка стрептавидин-eGFP. Подсчет FFU для определения инфекционного титра производился на приборе AID vSpot Spectrum (AID GmbH, Германия) в режиме флуоресцентной детекции.

Нам удалось выявить очаги репликации респираторных вирусов (в том числе различных подтипов) в инфицированных клетках спустя 24-48 ч после инокуляции вместо стандартных 3-14 дней. При этом инфекционные титры (FFU/мл) хорошо коррелировали с титрами, определенными эталонными методами. Предложенная двухкомпонентная тест-система может быть использована и для определения нейтрализующей активности противовирусных сывороток. Она характеризуется такими преимуществами, как высокая чувствительность, сокращенное количество аналитических этапов, сниженная себестоимость и гибкость, поскольку ее можно модифицировать для выявления других патогенов с использованием соответствующих антител. Более того, моноклональные анти-N антитела могут потенциально применяться в качестве ключевого компонента в антигенных экспресс-тестах для диагностики респираторных инфекций.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10088.

ФОРМИРОВАНИЕ ЦИТОКИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ В ТКАНЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У МЫШЕЙ В ОТВЕТ НА ИММУНИЗАЦИЮ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ

Родионова К.Н., Торкунова Е.В., Матюшенко В.А., Костромитина А.Д., Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

rkn0306@mail.ru

При иммунизации живой гриппозной вакциной (ЖГВ) формируется большое количество вирусспецифических Т-клеток не только в дыхательных путях, но и в лимфоидной ткани различной локализации. Интерес представляет изучение вклада Т-клеточного звена иммунного ответа в способность ЖГВ защищать иммунизированных животных от заражения циркулирующими вирусами гриппа.

Целью работы являлось исследование формирования иммунного ответа в тканях различной локализации при иммунизации живой гриппозной вакциной и последующем заражении вирулентным вирусом гриппа.

Методы. Мыши линии C57BL/6 (n = 5) были иммунизированы вакцинным штаммом ЖГВ с формулой генома 5:3, в котором гены HA, NA и NP были унаследованы от эпидемического штамма H1N1pdm09, а остальные гены – от донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57. Вирус вводился интраназально в дозе 10^6 $ЭИД_{50}$ объемом 50 мкл. Спустя 3 недели иммунизированные животные, а также неиммунизированные мыши (n = 5), были заражены диким вирусом гриппа H1N1pdm09 в дозе $10^{5.5}$ $ЭИД_{50}$. Третья группа животных (n = 5) оставалась интактной в течение всего эксперимента. Через неделю после заражения у всех животных был проведен забор брыжейки толстого кишечника, Пейеровых бляшек, селезенки и легких. Выделенные из органов лимфоциты стимулировали либо пептидом $NP_{366-374}$, соответствующим штамму H1N1pdm09, либо диким вирусом гриппа H1N1pdm09. Далее пробы брыжейки, селезенки и легких окрашивали антителами к поверхностным антигенам CD4, CD8, CD44, CD62L и внутриклеточным цитокинам IFNγ, TNFα и IL-2 и исследовали методом проточной цитометрии. Пробы Пейеровых бляшек анализировали методом ELISPOT с детекцией IFNγ и TNFα.

Результаты. Иммунизированные животные демонстрировали более высокий уровень продукции IFNγ эффекторными $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-клетками по сравнению с невакцинированной группой, как в случае вирусной, так и в случае пептидной стимуляции. При этом содержание $TNFα^+$ Т-лимфоцитов в обеих группах было сопоставимым. После заражения диким вирусом гриппа у вакцинированных животных наблюдалось менее выраженное снижение количества эффекторных $CD8^+$ Т-клеток, чем в группе плацебо, что указывает на способность ЖГВ индуцировать защитный Т-клеточный иммунный ответ в лимфоидной ткани организма. Для проб Пейеровых бляшек вакцинированных животных показан более высокий уровень экспрессии как IFNγ, так и TNFα.

Заключение. Более выраженный цитокиновый ответ эффекторных Т-клеток как в легких, так и в лимфоидной ткани различной локализации у вакцинированных животных подтверждает важную роль Т-клеточного иммунитета в обеспечении протективности ЖГВ.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Рубинштейн А.А.[1,2], Давыдов Д.А.[2], Марченко В.Н.[2], Кудрявцев И.В.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

arrubin6@mail.ru

Введение: Аксиальный спондилоартрит (АксСпА), ассоциированный с болезнью Крона (БК), является типом спондилоартрита, встречающегося у пациентов, страдающих БК. Несмотря на концепцию общего патологического процесса, начинающегося в кишечнике, патогенетическая основа АксСпА и БК до сих пор вызывает вопросы. Т-регуляторные клетки (Treг), в свою очередь, выступают одними из главных регуляторов воспалительных реакций, как на системном уровне, так и на уровне слизистых оболочек.

Методы исследования: обследовано 18 пациентов с БК (Группа 1), 13 пациентов с АксСпА (Группа 2) и 11 пациентов с АксСпА, ассоциированным с БК (Группа 3). Объектом исследования выступала периферическая венозная кровь, анализ образцов проводился при помощи проточного цитометра Navios (Beckman Coulter, Inc., USA). Для выявления различий использовался U-критерий Манна-Уитни, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q25; Q75).

Результаты: Относительное и абсолютное количество "наивных" Treг (CD3+CD4+CD25highCD45RA+CD62L+), Treг центральной памяти (CM; CD3+CD4+CD25highCD45RA–CD62L+), Treг эффекторной памяти (EM; CD3+CD4+CD25highCD45RA–CD62L–), терминально-дифференцированных CD45RA-позитивных Treг (TEMRA; CD3+CD4+CD25highCD45RA+CD62L–), а также общей популяции Treг (CD3+CD4+CD25high) не отличалось между тремя группами. У пациентов с АксСпА, ассоциированным с БК, субпопуляция CD39–CD73+ Treг достоверно увеличивалась по сравнению с пациентами с АксСпА: 3.97% (2.58;6.81) против 2.51% (1.12;4.04) соответственно, p = 0.043), а субпопуляции CD39+CD73+ Treг и CD39+CD73– Treг достоверно снижались (0.35% (0.20;0.78) для группы 3 против 0.77% (0.45;1.17) для группы 2 и 22.78% (5.67;43.42) для группы 3 против 34.26% (29.18;45.00) для группы 2 соответственно, при p = 0.043 в обоих случаях). Внутри групп CM Treг субпопуляция CD39+CD73– снижалась у группы 3 по сравнению со 2 группой (32.36% (11.08;60.62) против 46.66% (42.37;63.95), p = 0.036), а субпопуляция CD39–CD73+ увеличивалась (4.05% (1.79;6.84) против 1.98% (0.87;3.78), p = 0.029). Обращает на себя внимание CD39–CD73+ EM Treг, которые были повышены как по сравнению с группой 1 (7.69% (4.69;10.45) против 4.03% (2.04;6.67), p = 0.009), так и с группой 2 (7.69% (4.69;10.45) против 4.41% (1.31;5.77), p = 0.005).

Заключение: Можно предположить, что при АксСпА, ассоциированном с БК, Treг преимущественно имеют фенотип памяти, а эффекторные субпопуляции, экспрессирующие эктонуклеозиды, мигрируют в патологический очаг с целью подавления воспаления.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Рубцова Е.В.[1], Жданова Е.В.[1,2], Рубцова Д.Е.[3]

1 - ФГБУ "НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г. А. Илизарова" МЗ РФ, Курган, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет", МЗ РФ, Тюмень, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

rubtsova.e.v@rambler.ru

Введение. В постковидном периоде (ПКП) фиксируется снижение общепопуляционной иммунологической защиты и учащение частоты респираторных вирусных инфекций (РВИ) с последующим поражением нижних дыхательных путей.

Цель: определить особенности развития внебольничных пневмоний (ВБП) в ПКП.

Материалы и методы. В исследование вошло 340 пациентов: 116 мужчин 42.82 ± 15.05 лет, 224 женщины 43.08 ± 14.02 лет, обратившихся с признаками поражения респираторного тракта в течение 24 месяцев после перенесенного COVID-19. Из них 77% (n = 262) – с поражением ВДП. Осложненные РВИ по типу ВБП в 23% (n = 78),72% женщин (n = 56) 43.64±14,31 лет, 28% мужчин (n = 22) 50.31 ± 15.85 лет. В 12% ВБП был вирусной этиологии, 88% – вирусно-бактериальной, легкой степени тяжести. 7.6% пациентов были вакцинированы противогриппозной вакциной. Повторные пневмонии в течение года – у 4%. Все пациенты прошли клиническое, инструментальное обследование. Статистическая обработка проводилась с применением компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты исследования: В течение первых трех суток заболевания обратилось 30% пациентов в возрасте 44.82 ± 11.73 лет на фоне гипертермии 38.16 ±0.4°C. До 7 суток – 45% пациентов (44.78 ±17.89 лет) на фоне температуры тела 37.41 ± 0.68°C. До 14 суток – 25% пациентов (49.7 ± 13.2лет) при температуре тела 36.2 ± 0.28°C. На фоне выраженного астенического синдрома, у 75% пациентов отмечалась интоксикация при 37.6 ± 0.47°C в течение 2.3 ± 0.98 суток. Бронхообструктивный синдром у 74% пациентов в виде кашля (94%), из которого у 46% – малопродуктивный, у 54% – надсадный, приступообразный, "коклюшеподобный"; затрудненное дыхание отмечалось у 52%, хрипы при дыхании – у 49%, чувство стеснения в груди – у 32%. В 5% случаев кашель отсутствовал. Влажные и крепитирующие хрипы аускультативно выявлялись у 52% пациентов при SpO_2 97.56 ± 0.92%. Бронхиальное дыхание с сухими рассеянными хрипами присутствовало у 20% пациентов при SpO_2 98.37 ± 1.09%, в 20% – без прослушивания хрипов. Гематологические показатели: лейкоциты $7.49 \pm 0.82*10^9$/L, нейтрофилы $4.83 \pm 4.21*10^9$/L, лимфоциты $22.6 \pm 1.04*10^9$/L, СОЭ 18.32 ± 8.065 мм/ч, СРБ 14.07 ± 9.52 мг/л. Рентген-признаки ВБП: субплевральные и перибронхиальные зоны уплотнения легочной ткани по типу "матового стекла", консолидация, симптомов "воздушной бронхографии". 41% инфильтрация левосторонняя, 98% сегментарная/нижнедолевая S8-S10.37% – правосторонняя: 5% в сегментах S1-S2, 28% S4-S5, 67% – S6,S8-S10. Полисегментарная сливная – у 22%. Факторы риска: 68% нарушение углеводного обмена, ИМТ 41%, ожирение 27%, гипергликемия 19%; курение 50%; предшествующие инфильтративные фиброзные изменения ЛТ 10%. На фоне противовирусной терапии (71%) ВБП, проводилась противокашлевая / муколитическая терапия, один курс АБТ потребовался 51%, два курса – 41%, три курса – 8%. ГКС в средних дозах – 26%. Поствоспалительная астения сохранялась в 89% случаев.

Вывод. ВБП в ПКП развивается реже, чем в период пандемии. На фоне обструктивного синдрома, тудноподдающегося общепринятой стандартной терапии, с сохранением в течение длительного времени астенического синдрома.

СОЗДАНИЕ И ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ЗАЩИТЫ ОТ СЕЗОННОГО ГРИППА И COVID-19

Степанова Е.А., Исакова-Сивак И.Н., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Рак А.Я., Прокопенко П.И., Донина С.А., Баженова Е.А., Чистякова А.К., Костромитина А.Д., Новицкая В.В., Кудрявцев И.В., Руденко Л.Г.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

fedorova.iem@gmail.com

Введение. Вирусы гриппа и SARS-CoV-2 – респираторные патогены, обладающие высоким уровнем изменчивости и схожей сезонностью. Разработка комбинированной вакцины для одновременной защиты от актуальных вариантов обеих инфекций с возможностью регулярного обновления штаммового состава является первоочередной задачей.

Методы. Химерные вакцинные вирусы были сконструированы путем модификации живой аттенуированной вакцины против гриппа (ЖГВ) на основе A/Leningrad/17. Штаммы, кодирующие иммуногенный фрагмент SARS-CoV-2 в открытой рамке считывания NA гриппа, получены методом обратной генетики. Для исследования на животных подготовлена трехвалентная сезонная комбинированная вакцина против гриппа и SARS-CoV-2 (ЖГВ/CoV2), состоящая из химерных H1N1 и H3N2 и немодифицированного штамма ЖГВ линии B/Victoria. Сирийских хомяков дважды иммунизировали интраназально трехвалентной вакциной ЖГВ/CoV2, либо одним из компонентов в виде моновалентного препарата. В качестве контроля использовали классические трехвалентные и одновалентные ЖГВ. Безопасность оценивали по репликации вакцинных вирусов в различных органах. Для оценки иммуногенности проводили РТГА, ELISA, ICS и ELISPOT против антигенов гриппа и/или SARS-CoV-2. Защиту от гриппа и SARS-CoV-2 оценивали путем заражения иммунизированных хомяков соответствующими вирусами через 3 недели после второй дозы вакцины с последующей оценкой вирусной нагрузки и гистопатологических изменений в легких.

Результаты. Модифицированная трехвалентная ЖГВ/CoV2 вакцина была безопасна для хомяков: результаты соответствовали полученным в контрольных группах (не модифицированная ЖГВ). Специфичный к гриппу иммунный ответ на введение рекомбинантных штаммов ЖГВ по отдельности и в виде трехвалентного препарата были также аналогичны классическим вакцинным штаммам. Все вакцинированные животные были защищены от заражения вирусом гриппа. Кроме того, иммунизация ЖГВ/CoV2 обеспечивала защиту от SARS-CoV-2, что коррелировало с показателями интенсивности Т-клеточного иммунного ответа на антигены SARS-CoV-2 (по результатам ELISpot через 5 дней после заражения).

Выводы. Модифицированная трехвалентная сезонная вакцина ЖГВ/CoV2 для сочетанной профилактики гриппа и SARS-CoV-2 была безопасна и обеспечивала защиту от вирусов сезонного гриппа и SARS-CoV-2 на модели хомяка. Поскольку иммуногенный участок SARS-CoV-2 в составе вакцины содержит в основном консервативные Т-клеточные эпитопы, ожидается, что химерные вакцинные вирусы также будут обеспечивать защиту от дрейфовых вариантов коронавируса.

НОВЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ ПРИ НАРУШЕНИИ НЕЙРОИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ, ИНФЕКЦИИ, ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ СТАРЕНИИ

ПОИСК И IN SILICO АНАЛИЗ СВОЙСТВ НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ КНИДАРИЙ

Берлов М.Н.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия
berlov.mn@iemspb.ru

Антимикробные пептиды (АМП) животных со структурой β-шпильки, стабилизированной дисульфидными связями, привлекают большое внимание как потенциальные прототипы препаратов антибиотического и иммуномодулирующего (в частности, комплемент-модулирующего) действия. Среди β-шпилечных АМП важную группу составляют пептиды, белки-предшественники которых содержат домен BRICHOS (BRICHOS-АМП). Длительное время такие пептиды были известны только у полихет, но недавно β-шпилечные BRICHOS-АМП были описаны у амфибий (Smetanin et al., 2024). Возможность расширения границ группы в другую сторону эволюционной лестницы представляет несомненный биологический интерес.

Целью работы были поиск и анализ *in silico* BRICHOS-АМП у представителей базальных Metazoa.

Методы. Поиск белков-предшественников предполагаемых АМП проводили в базе данных Uniprot по ключевому слову "BRICHOS", на следующем этапе использовали программу tBLASTn. Физико-химические свойства пептидов определяли с помощью сервера PepCalc, 3D структуру моделировали с помощью AlphaFold3. Вероятность антимикробных свойств оценивали на серверах CAMP и PepNet.

Результаты. В базе Uniprot были обнаружены два гомологичных гипотетических белка книдарии *Acropora cervicornis*, содержащих домен BRICHOS, с С-концевым участком, соответствующим по размеру и аминокислотному составу типичным β-структурным АМП (A0AAD9QY09; A0AAD9QYN7). Сопоставление нуклеотидных последовательностей генов и предсказанных мРНК показывает, что первые содержат 7 экзонов. Как это характерно для других BRICHOS-АМП, аминокислотная последовательность АМП с предшествующим сайтом расщепления фуриновыми протеазами кодируется отдельным 3’-концевым экзоном. Поиск программой tBLASTn позволил выявить еще 3 гомологичных пептида, для которых аннотирована экспериментально установленная или предсказанная первичная структура мРНК, потенциально способная транслироваться в полноценный белок-предшественник, содержащий сигнальный пептид, BRICHOS домен, сайт протеолитического расщепления и аминокислотную последовательность АМП. 4 из 5 пептидов найдены у различных видов рода *Acropora*, 1 – у *Favites colemani*. Наименьшим таксоном, включающим оба рода, является отряд *Scleractinia*. Пептиды содержат 25-28 а.о., в том числе 4 цистеина, с расчетными значениями pI 9.71 - 10.38. AlphaFold3 предсказывает конформацию β-шпильки для всех пептидов. По результатам предсказания антимикробной активности пептиды с высокой вероятностью действительно являются АМП.

Заключение. Выявлено новое структурное семейство предполагаемых BRICHOS-АМП, которые могут быть перспективными прототипами препаратов для коррекции патологии при инфекции. Результаты работы позволяют предполагать, что продукция АМП в составе BRICHOS-содержащих предшественников – эволюционно древний механизм, используемый уже радиально симметричными животными.

ПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS K/A^{R}-08 В МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЕ У КРЫС

Бынзарь В.В., Мацулевич А.В., Сударенко М.С., Кирик О.В., Абдурасулова И.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
valeria200292@mail.ru

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием центральной нервной системы. У пациентов часто отмечаются дисфункции ЖКТ и дисбиоз микробиоты, что может способствовать поддержанию воспаления. Пробиотики рассматриваются как перспективный способ модуляции кишечного воспаления и сохранения барьерной функции эпителия. На модели заболевания у животных — экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) показана способность пробиотиков влиять на проявления заболевания как в кишечнике, так и в ЦНС. Однако остаётся неясным, связано ли ослабление тяжести ЭАЭ у животных именно с подавлением воспалительной реакции в кишечнике.

Целью исследования является оценка влияния курсового введения пробиотика *Lactobacillus* (реклассифицированы в *Lacticaseibacillus*) *rhamnosus* K/A^{R}-08 на воспалительные изменения и пролиферативную активность клеток тонкой и толстой кишки при ЭАЭ у крыс.

Методы. Исследование выполнено на 35 половозрелых самках крыс породы Wistar. Животных разделили на три группы: интактная (n = 5), группа с индуцированным ЭАЭ (n = 15), группа с ЭАЭ и *L. rhamnosus* K/A^{R}-08 (n = 15). Пробиотик вводили орогастрально со 2-го по 15-й день в дозе 5×10^{8} lg КОЕ/мл. Для оценки тяжести заболевания использовали 6-балльную шкалу. Забор гистологического материала проводили на 7-й, 15-й и 30-й дни после индукции ЭАЭ. Использовали окрашивание желтоватым эозином и метиленовым зеленым для визуализации эозинофилов и иммуногистохимический анализ для определения экспрессии фосфорилированной формы гистона Н3 (РНН3).

Результаты. В ходе исследования установлено, что у животных с тяжёлым течением экспериментального энцефаломиелита наблюдалось достоверное увеличение числа эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки в обоих отделах кишечника по сравнению с группой, получавшей *Lactobacillus rhamnosus* K/A^{R}-08. Количество иммунопозитивных к РНН3 клеток в тонкой кишке животных, получавших пробиотик, оказалось выше, чем в группе без лечения, что свидетельствует о сохранении пролиферативной активности эпителиоцитов. В толстой кишке различия в экспрессии РНН3 не достигли статистической значимости.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение *Lactobacillus rhamnosus* K/A^{R}-08 способно модулировать локальный иммунный ответ в кишечнике, снижая признаки воспаления и сохраняя пролиферативные процессы в кишечном эпителии, что подтверждает значимость регуляции оси "кишечник–мозг" в патогенезе демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз и открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов, основанных на модуляции воспалительных и пролиферативных процессов в кишечнике.

Работа выполнена в рамках ГЗ ФГБНУ "ИЭМ", тема FGWG-2025-0018.

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ СРЕДСТВ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ БАКТЕРИЯМИ

Владимирова Е.В., Сухарева М.С., Шамова О.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
vladymyrovaliza18@mail.ru

Поиск новых эффективных средств для терапии инфекций, вызываемых микроорганизмами, устойчивыми к применяемым в клинике антибиотикам, является актуальной задачей медицины. Перспективными в этом отношении являются антимикробные пептиды (АМП) системы врожденного иммунитета животных и их комбинации с наночастицами серебра, антибиотиками и антисептиками.

Методы. АМП были химически синтезированы в лаборатории дизайна и синтеза биологически активных пептидов ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины". Наночастицы серебра, стабилизированные цеолитом, были предоставлены сотрудниками научной группы д.х.н. О. Ю. Голубевой (Институт химии силикатов им. Гребенщикова), а наночастицы, стабилизированные ацетилцистеином, были получены в ТвГУ в лаборатории Дмитрия Вишневецкого. Антимикробную активность (АМА) веществ определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Совместную АМА оценивали с помощью серийных разведений по методу "шахматной доски". Модель инфицированной кожной раны у мышей: раны наносились мышам, находящимся под действием легкого эфирного наркоза, на нижнюю часть спины с помощью одноразового круглого скальпеля для биопсий диаметром 6 мм ("Stiefel", Германия). Раны инфицировали, внося суспензию *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в количестве $0.05*10^8$ колониеобразующих единиц (КОЕ) каждой бактерии на раневую поверхность. На следующий день после инфицирования ран, а также на 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й день опыта наносили по 10 мкл исследуемых препаратов на поверхность ран. Скорость ранозаживления оценивали с помощью измерения площади раневой поверхности с использованием программы ImageJ.

Результаты. Наиболее частые случаи выраженного синергизма антимикробного действия наблюдались при совместном использовании АМП (PR-39, PG-1, Bac 3.4, Bac 5 (20-43), MC) с антибиотиками класса аминогликозидов и макролидов, наночастицами серебра (стабилизированными цеолитом или ацетилцистеином), а также с антисептиками – пронтосаном, повиарголом и хлоргексидином. Данные комбинации, а также комбинации, содержащие три компонента (пептид, антибиотик, антисептик) были исследованы на способность ускорять заживление инфицированных ран мышей. При действии ряда исследуемых комбинаций наблюдалась положительная динамика ранозаживления.

Заключение. Таким образом, на модели *in vivo* исследован ряд прототипов новых средств-корректоров, созданных на основе пептидов врожденного иммунитета, проявляющих высокую антимикробную активность в отношении антибиотикоустойчивых бактерий группы ESKAPE и ускоряющих заживление ран.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Государственное задание FGWG-2025-0005.

МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МАСТОЦИТОВ ИНФРАКРАСНЫМ ЛАЗЕРОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Головнева Е.С., Кутиков А.Р., Горбунова О.Ю., Козырева Е.В.
ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Челябинск, Россия
micron30@mail.ru

В патогенезе метаболического синдрома (МС) лидирующую роль занимает хроническое воспаление, активаторами которого являются дисфункция висцеральной жировой ткани и иммунной системы. Тучные клетки висцеральной жировой ткани привлекают внимание как регулятор процессов воспаления, неоангиогенеза и пролиферации, но условия модуляции ими функций жировых клеток не выяснены. Лазерное воздействие известно своим влиянием на функции мастоцитов, однако этот аспект не изучен относительно МС.

Целью работы являлось изучение динамики морфофункциональных характеристик тучных клеток и особенностей течения экспериментального МС при воздействии инфракрасного лазера.

Методы. Эксперимент проводился на 30 крысах Вистар: первая группа – интактный контроль, вторая группа – модель МС (высокоуглеводная диета), третья группа – модель МС с 10 кратным инфракрасным лазерным воздействием на переднюю брюшную стенку. Выведение животных из эксперимента проводили через десять недель от начала моделирования МС. Оценивались антропометрические показатели, объем эпидидимального жира, глюкоза, холестерин, триглицериды. Висцеральные мастоциты исследованы микроскопически и морфометрически при окраске толуидиновым синим с оценкой количества, индекса дегрануляции, гранулярного насыщения. Результаты обрабатывали статистически (метод Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену).

Результаты. Об эффективности лазерного воздействия на течение МС свидетельствовала динамика показателей МС. В группе лазерной терапии отмечался меньший прирост массы тела. Объем эпидидимального жира у крыс второй группы через десять недель вырос на 20%, в то время как у крыс лазерной группы вырос лишь на 3-5%. Уровень глюкозы в крови у крыс с лазерным воздействием снизился на 2%, в то время, как в группе без воздействия, вырос на 8%. Уровень триглицеридов крови у облучаемых крыс практически не отклонялся от первоначальных показателей, у крыс без терапии повысился на 8 - 9%. После инфракрасной лазерной терапии абдоминальной области наблюдались изменения характеристик мастоцитов. Индекс дегрануляции в группах с моделью МС не отличался от интактного контроля, но количество мастоцитов в группе МС без терапии было достоверно больше, при этом гранулярное насыщение клеток было снижено.

Заключение. Воздействие лазерного излучения влияет на течение метаболического синдрома, вызывая регресс ряда его компонентов, что реализуется во взаимосвязи с количеством и особенностями накопления гранул тучными клетками.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПОЛИТРАВМЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗАХ КРЫС

Дуб Н.И., Протощак В.В., Карпущенко Е.Г., Ховпачев А.А.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия
dubnikita1998@gmail.com

Введение. Современные боевые действия характеризуются высоким процентом политравмы. Тяжелую политравму определяют как состояние, сопровождающееся летальностью 50% и более. Патогенез многих состояний организма и отдаленных последствий политравмы до конца не изучен. Поиск экспериментальной модели, отвечающей требованиям воспроизводимости и повторяемости, остается актуальной проблемой.

Цель: разработать модель тяжелой политравмы для изучения изменений в половых железах самцов крыс.

Материалы и методы. Тест-объектами в исследовании служили 35 белых беспородных крыс самцов средней массой 253 ± 24.6 г. Исследование состояло из 2 этапов: нанесения политравмы 25 крысам с математическим расчетом средней смертельной дозы (50% летальность в течение 7 сут.) эксфузии крови и проверки модели на 10 особях. Нанесение политравмы осуществляли хирургическим способом в три оперативных приема: двусторонней резекции средних 2/3 передней части краниальной большеберцовой мышцы, иссечение кожного лоскута на спине (2 х 2 см), частичной ампутации хвоста и эксфузии крови с последующей термокоагуляцией раны. Эксфузию крови осуществляли из хвостовых сосудов после ампутации 2/3 хвоста в объёме от 5 до 30% расчётного объёма циркулирующей крови (7% от массы тела). Наркотизация выполнялась комбинированным препаратом, содержащим тилетамин и золазепам (Золетил 100, Вальдефарм, Франция) в дозе 80 мг/кг. Эвтаназию осуществляли посредством внутрибрюшинного введения тилетамина и золазепама в дозе 100 мг/кг и обескровливания путем забора крови из аорты. Семенники крыс помещали в раствор формалина для последующего изучения. Статистический анализ проводили при помощи Statistica версии 10.0 и среды программирования R версии 4.4.2.

Результаты. Нанесение травмы и эксфузия 18% крови от всего циркулирующего объема позволили достичь летальности в исследуемой группе животных 40 ± 16%. Медиана продолжительности жизни особей составила 39.5 ч. Проверка модели на 10 особях подтвердила расчетные данные. Полученные результаты находятся в пределах возможной ошибки и приемлемы.

Заключение. Предложенная экспериментальная модель политравмы, заключающаяся в двусторонней резекции средних 2/3 передней части краниальной большеберцовой мышцы, иссечение кожного лоскута на спине (2 х 2 см), частичной ампутации хвоста и эксфузии 18% крови (от всего циркулирующего объема) показала однотипность и воспроизводимость. Модель пригодна для исследования влияния политравмы на организм, и в том числе для изучения изменений в половых железах крыс.

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА ПЛОЩАДЬ СОМЫ МИКРОГЛИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИФФУЗНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Дятлова А.С.[1], Паршина Ю.С.[2], Серебряная Н.Б.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

me@diatlova.ru

Введение. Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при диффузной черепно-мозговой травме (ЧМТ) обосновано его способностью модулировать нейроиммунные взаимодействия. Иммуномодулирующее действие препарата может способствовать стабилизации нейроэндокринных взаимодействий после травмы. Микроглиальные клетки – ключевые медиаторы процессов воспаления, нейропротекции и восстановления нервной ткани после ЧМТ. Степень и характер активации микроглии определяют исход повреждения. Количественная и фенотипическая оценка микроглии позволяет оценить последствия экспериментальной ЧМТ, а также является удобным инструментом для оценки эффективности применяемой терапии.

Целью исследования стала оценка степени активации микроглиальных клеток в зонах, уязвимых при диффузной ЧМТ – мозолистом теле и гиппокампе.

Методы. ЧМТ моделировали на крысах популяции Wistar (по 3 животных в каждой группе – контрольной, ЧМТ, ЧМТ с лечением ронколейкином). В качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель "падающего груза". Через 72 часа после нанесения ЧМТ крысам в течение 3-х дней ежедневно внутрибрюшинно вводили препарат ронколейкин (30 мкг/кг). Животных выводили из эксперимента на 7-е сутки после травмы путем транскардиальной перфузии с последующей фиксацией головного мозга в 4% растворе параформальдегида (ПФА). Изготавливали замороженные срезы головного мозга, на которых, при помощи иммуногистохимического метода визуализировали Iba+-позитивные клетки. Далее измеряли площадь сомы микроглиоцитов в структурах гиппокампа (поля CA1 и CA3) и мозолистого тела на срезах уровней 26 - 31 (Swanson, L.W., 2004) головного мозга крыс. Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи критерия Краскелла-Уоллеса, с последующими попарными сравнениями с использованием критерия Данна.

Результаты исследования. По результатам исследования на 7-е сутки после ЧМТ не обнаружено статистически значимых различий между площадью сомы микроглиальных клеток в мозолистом теле крыс в контрольной группе и группе с ЧМТ. Лечение ронколейкином также не оказывало влияния на этот показатель. В области CA1 гиппокампа площадь сомы в контроле, при ЧМТ и при лечении также не различалась, а в области CA3 обнаружено увеличение площади микроглии при ЧМТ на 58% по сравнению с контролем, в то время как лечение не оказывало влияния на показатель площади микроглиальных клеток в области CA3.

Заключение. По всей видимости, на 7-е сутки после ЧМТ не происходит изменения размера сомы микроглии в мозолистом теле, а также в области гиппокампа CA1. Однако увеличение площади сомы микроглии в области CA3 подтверждает активацию микроглиальных клеток и развитие воспалительного процесса. Вероятно, область CA3 гиппокампа является более уязвимой к воздействию диффузной ЧМТ, чем другие зоны этой структуры. Не отмечено влияния лечения ронколейкином на активацию микроглии в этих зонах на 7-е сутки после ЧМТ.

КЛОНИРОВАНИЕ ГЕНА АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ А И ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ ДАННОГО ФЕРМЕНТА

Егидарова Е.Ю.[1], Филатенкова Т.А.[1], Цапиева А.Н.[1], Соколов А.В.[1,2], Суворов А.Н.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБУ "Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева", ,Санкт-Петербург, Россия

lena.egidarova.97@mail.ru

Аргининдеиминаза (ADI) – фермент, катализирующий гидролиз L-аргинина (R) до цитрулина с образованием аммиака. Экспрессия ферментов способных превращать цитруллин обратно в R подавляется в ряде опухолевых клеток, что делает их ауксотрофными по R. Таким образом, удаление R из среды с помощью ADI ведет к избирательной гибели опухолевых клеток, не затрагивая нормальные. Согласно данным проведенных ранее исследований ADI, полученная из лизата клеток *S. pyogenes* M22, обладает значительным противоопухолевым потенциалом, однако ее количество по отношению к общему количеству белка в клетке очень незначительно. Поэтому получение достаточного количества очищенного и активного фермента для дальнейших испытаний является актуальной практической задачей.

Целью данного исследования являлось разработка системы экспрессии гена ADI (a*rcA)* стрептококка в клетках *E. coli* и подходов для выделения, очистки и оценки биохимических свойств рекомбинантной аргининдеиминазы rADI и изучение ее противоопухолевого потенциала *in vitro*.

Методы. Был создан штамм-продуцент *E. oli*, экспрессирующий ген *arcA*. Кодирующая последовательность гена *arcA* была взята из штамма *S. pyogenes* M22 Al168. Последовательность rADI содержала His-tag для очистки на Ni-хелатирующей-агарозе. Очистку rADI из клеточного лизата осуществляли при помощи варианта металл-аффинной хроматографии, где в качестве сорбента была использована сефароза 6B. После активации бромцианом к ней присоединяли лизин, к аминогруппе которого через карбодиимид иммобилизовали кальцеин. Для элюции rADI использовали ступенчатый градиент имидазола с pH 6.6. В элюирующий раствор добавляли 0.5 NaCl и 0.5 мМ 2-меркаптоэтанол для сохранения активности фермента. Ферментативную активность rADI оценивали при помощи модифицированной реакции Сакагучи. Была проанализирована активность rADI в отношении нескольких культур опухолевых клеток (Panc02, H22a, A549, Hela, Caco-2) и фибробластов (контроль) MTT тесте.

Результаты. Наибольший цитотоксический эффект rADI в MTT тесте наблюдался на клетках Caco-2 и Panc02. Для подтверждения полученных результатов влияние rADI на данные культуры было проанализировано в режиме реального времени с помощью клеточного анализатора xCeLLigence. Для обеих культур добавление фермента в концентрации 10 мкг/мл и выше приводило к остановке пролиферации клеток, а для Caco-2 добавление 20 мкг/мл вело к гибели клеток. В обоих тестах – MTT и xCeLLigence было показано низкое токсическое воздействие rADI на контрольные нормальные клетки.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДА С3А И ЕГО С-КОНЦЕВЫХ ФРАГМЕНТОВ

Егорова Е.В., Кренев И.А., Берлов М.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
egorova.ekaterina@internet.ru

Система комплемента обеспечивает защиту организма от патогенов. Основой её бактерицидной активности считается мембраноатакующий комплекс, однако другие компоненты, в частности производные белка С3, также демонстрируют способность к нейтрализации патогенов, причём их активность может оказывать влияние на уничтожение бактерий при локальном действии комплемента.

Целью исследования стало оценить антимикробную активность пептида С3а, выделенного из сыворотки крови, и его С-концевых фрагментов RA9 и CNY21.

Методы. Пептид С3а был выделен из сыворотки человека методами катионообменной хроматографии, твердофазной экстракции и ОФ-ВЭЖХ. Пептиды RA9 и CNY21 были получены методом твердофазного синтеза по Fmoc/tBu-стратегии. Оценку антимикробной активности проводили путем подсчета колоний с использованием натрий-фосфатного буфера (0.01 М, pH 7.5). Активность С3а изучали на *Listeria monocytogenes* EGD концентрации пептида составили 0.3125–5 мкМ. RA9 изучали на *L. monocytogenes, Micrococcus luteus* A270, *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Escherichia coli* ML-35p концентрации пептида – 1 мкМ, CNY21 исследовали в отношении *L. monocytogenes, Enterococcus faecium* L3, *S. aureus, P. aeruginosa, E. coli* концентрации пептида составляли 1 и 0.1 мкМ. Для изучения воздействия пептида на целостность внутренней мембраны бактерий использовали модель осмотического шока в присутствии ЭДТА на *E. coli* ML-35p.

Результаты. С3а обладал антимикробной активностью в отношении *L. monocytogenes* в буфере с низкой ионной силой, при этом его активность снижалась при повышении ионной силы. RA9 не проявлял антимикробную активность. Даже в случае нарушения целостности наружной мембраны *E. coli* пептид RA9 не проявлял литической активности в отношении внутренней мембраны и не влиял на жизнеспособность бактерии. CNY21 обладал антимикробной активностью как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных бактерий.

Выделенный С3а обладает активностью в отношении *L. monocytogenes*, что подтверждает его роль в бактерицидной активности сыворотки против грамположительных бактерий. В отличие от неактивного RA9, CNY21 действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, указывая на важность участка С3а, присутствующего в CNY21, но отсутствующего в RA9, для антимикробной активности.

Заключение. Эксперименты с *E. coli*, резистентной к действию RA9, показали, что даже при искусственном нарушении целостности внешней мембраны RA9 не вызывает повреждения внутренней мембраны.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОСТОЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НА ГРЫЗУНАХ

Ереско С.О., Романовский А.С., Новикова Н.С., Айрапетов М.И.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
erescko.sergei@yandex.ru

Признаками проявления пьянства считается систематическое употребление алкоголя, которое сопровождается периодами воздержания. Моделирование такого вида алкоголизации на модельных объектах является наиболее близким к естественному режиму потребления алкоголя людьми. Систематическое употребление алкоголя оказывает влияние на различные морфологические и функциональные особенности иммунных клеток крови и, в частности, на способность к дегрануляции нейтрофилов.

Цель исследования заключалась в анализе содержания лейкоцитов и функционального состояния нейтрофилов при моделировании состояния пьянства на грызунах.

Моделирование состояния длительной алкоголизации выполняли путем интрагастрального введения 25% раствора этанола (4 г/кг) крысам самцам *Wistar* два через два дня на протяжении 28 дней (7 циклов). Контрольной группе вводили воду. Забор крови производили из десны. Лейкоцитарную формулу определяли с помощью гематологического анализатора. В приготовленных мазках крови производили оценку заполненности гранул нейтрофилов при помощи лизосомально-катионного теста. Средний цитохимический коэффициент (СЦК) рассчитывался по модифицированной формуле Астальди и Верга. Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни.

Полученные **результаты** не выявили статистически значимых различий СЦК между контрольной группой и группой алкоголизации в последний день введения этанола. Между тем было обнаружено повышение уровня СЦК на 2-ой день отмены и на 10-ый день отмены в 1.43 раза и 1.68 раза, соответственно, по сравнению с контрольной группой. Изменений в содержаниях лейкоцитов, гранулоцитов (процентное содержание), моноцитов, лимфоцитов ни в группе на последний день алкоголизации, ни в группах отмены алкоголя не выявлено. Однако отмечено снижение абсолютного числа гранулоцитов в группе алкоголизации в 1.83 раза, на 2-ой день отмены алкоголя снижение в 1.59 раза по отношению к группе алкоголя, на 10-ый день отмены изменений не обнаружено.

Заключение. Моделирование состояния длительной алкоголизации снижает численность гранулоцитов в крови крыс, которая сохранялась ко 2-му дню отмены, но восстанавливалась к 10-му дню отмены. В условиях отмены алкоголизации увеличено содержание катионных белков в гранулах нейтрофилов (на 2-е и на 10-е сутки). Полученные данные указывают на наличие нарушений в механизмах дегрануляции нейтрофилов при моделировании состояния пьянства на грызунах.

МОДИФИКАЦИИ ПРИРОДНЫХ ПЕПТИДОВ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

Жаркова М.С.[1], Филатенкова Т.А.[1], Рудель А.Е.[1], Дятлова А.С.[1], Олейников А.С.[2]
1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия
zharkova.ms@yandex.ru

Некоторые эффекторные пептиды системы врожденного иммунитета, в частности катионные антимикробные пептиды (АМП), способны селективно разрушать мембраны малигнизированных клеток, обычно отличающихся повышенным отрицательным зарядом. Использование АМП наряду с химиопрепаратами может способствовать элиминации персисторов с низкой метаболической активностью и других резистентных клеток опухоли. Однако селективность действия и устойчивость природных пептидов в биологическом окружении, как правило, требуют дополнительной оптимизации.

Целью работы был *in vitro* анализ противоопухолевых свойств и избирательности токсического действия гибридных пептидов, разработанных на основе нескольких стратегий повышения селективности и устойчивости, а также проверка эффекта наиболее перспективных кандидатов *in vivo.*

Методы. Цитотоксическую активность определяли в МТТ-тесте, для адгезионных культур клеток, а также в тесте с кристаллическим фиолетовым. Рассчитывали индексы селективности действия против трансформированных клеток в сравнении с нормальными фибробластами кожи человека. *In vivo* использовали модель асцитной карциномы Эрлиха мыши (АКЭ).

Результаты. Для линейных пептидов с повторами триптофана, лейцина и пролина выявлен ряд структурных детерминант, влияющих на гемолитичность и селективность. Пептид на основе регуляризованной последовательности BuCATHL4D показал наилучшее сочетание активности и селективности *in vitro*. Его ежедневное внутрибрюшинное введение (1.33 мг/кг) мышам с АКЭ в течение 10 дней повышало среднее время жизни животных на 24 %, а сходного по активности, но менее селективного пептида на основе цекропина А и LTX-315 – на 13 %. Исследование хронической токсичности при ежедневном введении десятикратной дозы здоровым мышам не выявило заметных токсических эффектов для обоих пептидов. Бета-шпилечный протегрин-1 в модели АКЭ эффективнее снижал число опухолевых клеток после курса введения, однако не повышал продолжительность жизни животных. При этом *in vitro* в присутствии сыворотки активность линейных пептидов снижалась сильнее, чем у протегрина-1 и его модификаций. Предположительной причиной различий эффектов *in vivo* является вклад индивидуальных иммуномодулирующих эффектов.

Таким образом, синтезированы эффективные кандидатные противоопухолевые пептиды, намечены направления дальнейшей модификации для повышения устойчивости, отмечена важность анализа иммуномодулирующей компоненты противоопухолевого эффекта и её сохранения при дизайне содержащих D-аминокислоты вариантов.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания FGWG-2025-0024.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ильина А.Р.[1,2], Сагитдинова К.А.[1,3], Сухарева М.С.[1], Владимирова Е.В.[1]
1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
2 - АНО НИЦ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
3 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия
ilinaanastasiar@gmail.com

Биологический возраст (БВ) – показатель состояния организма, отражающий степень его старения на клеточном, молекулярном и функциональном уровнях (Бернс с соавт., 2024). В отличие от хронологического возраста (количество прожитых лет), БВ показывает, насколько изношены системы тела и как быстро происходит процесс старения. Оценка БВ играет ключевую роль в понимании здоровья и потенциала долголетия, так как БВ отражает реальное состояние организма в отличие от хронологического возраста, учитывая функциональное состояние органов, уровень оксидативного стресса, длину теломер, эпигенетические изменения и др. (Hamczyk et al., 2020).

Оценка БВ помогает предсказать риски возраст-ассоциированных заболеваний до появления симптомов и, в совокупности с методами персонализированной превентивной медицины, позволяет подобрать индивидуальные стратегии поведенческой (изменение образа жизни, питания, физической активности) и фармакологической коррекции (применение биологически активных добавок, геропротекторов и др.) (Belsky et al., 2022).

К основным подходам оценки БВ относятся молекулярно-генетические (анализ метилирования ДНК {Horvath, Hannum, GrimAge}, оценка длины теломер, анализ экспрессии генов, ассоциированных со старением {p16, mTOR}); биохимические (анализ профилей гликозилирования иммуноглобулина G {GlycanAge} в крови; оценка {PhenoAge} уровня альбумина, креатинина, глюкозы, процента лимфоцитов, среднего объема эритроцитов, общего лейкоцитоза, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка и ширины распределения эритроцитов); антропометрические методы (соматометрия, физиометрические измерения, биоимпедансометрия); функциональные методы (оценка кардиореспираторной выносливости, состояния кожи, костей и зубных тканей, опорно-двигательного аппарата {скорость реакции, балансировка, гибкость позвоночника} и нейрокогнитивные тесты {MMSE, MoCA, FAB}).

Мультиомные технологии позволяют анализировать БВ на разных "омиксных" уровнях биологической информации, комбинируя данные о вышеперечисленных методах, что дает более точную оценку. В современных технологиях Deep Aging Clocks анализ мультиомных данных интегрирован с моделями искусственного интеллекта и использованием методов глубокого обучения, что позволяет выявлять паттерны старения, прогнозировать риски развития возраст-ассоциированных заболеваний, а также разрабатывать персонализированные рекомендации anti-ageing стратегий (питание, физическая активность, лекарства).

ВЛИЯНИЕ L-ТИРОКСИНА НА МИГРАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ PC3

Искалиева А.Р.[1], Пачулия З.В.[2], Маркова Н.А.[3], Слижов П.А.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

iskalieva.adelia@mail.ru

Тиреоидные гормоны (ТГ), воздействуя на внеклеточный домен интегрина CD51/CD61, активируют митоген-активируемую протеин-киназу, фосфотидил-инозитол-3-киназу и серин-треониновую киназу, что на клеточном уровне сопровождается активацией пролиферации, на тканевом уровне – активацией неоангиогенеза, при этом второе происходит за счет экспрессии тканеспецифичных генов воспаления и проангиогенных факторов. Данные эффекты делают ТГ универсальными модуляторами опухолевой прогрессии. Также имеются сведения о влиянии ТГ на активность киназы фокальной адгезии, которая коррелирует с миграционным потенциалом клеток, однако имеющиеся научные сообщения крайне неоднозначны, т.е. данные о роли йодотиронинов в активации миграционного потенциала опухолевых клеток находятся на этапе накопления научных знаний.

Целью нашего исследования было изучение влияния L-тироксина на миграционный потенциал клеток рака предстательной железы человека.

Объектом исследования являлась линия клеток рака предстательной железы человека PC3, впервые выделенная в 1979 году из костных метастазов диссеминированного рака предстательной железы.

Методы. Оценку миграции клеток линии PC3 при воздействии различных концентраций L-тироксина в культивируемой среде в течение 48 часов проводили с помощью теста на зарастание царапины (scratch-test). При воспроизведении теста использовали пластиковые перегородки, разделяющие лунку 6-луночного планшета на 2 не сообщающиеся камеры. Клетки PC3 культивировали по стандартной методике и высевали в среде Игла в модификации Дульбекко с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и помещали в количестве 100 тыс. клеток на 1 лунку в одну камеру. В день посева клеточной культуры PC3 в каждую камеру вставки с клетками вносили по 10 μM L-тироксина в первой серии экспериментов, 100 μM L-тироксина – во второй серии экспериментов. После образования монослоя перегородки вынимали, и планшеты с клеточными культурами инкубировали в CO_2-инкубаторе при стандартных условиях. Визуализация зарастания царапин выполнялась с помощью инвертированного микроскопа Axio Observer.Z1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного цифровой фотокамерой Axiocam 506 color, в разных участках следа от вставки в каждой лунке через 24 и 48 часов. Анализ изображений проводили с помощью программы для персонального компьютера Image J (version 1.9.66), при этом рассчитывали величину площади "царапины", занятую клетками по отношению к первоначальной площади, результаты отображали в процентах.

Результаты. В контроле через 24 часа относительное уменьшение площади царапины составило 16.5 ± 2.5%, через 48 часов – 24.3 ± 1.3%, при меньшей концентрации L-тироксина через 24 часа относительное уменьшение площади царапины составило 19.9 ± 2.1%, через 48 часов – 32.1 ± 1.1%, при большей концентрации L-тироксина через 24 часа удельный вес уменьшения площади царапины составил 22.6 ± 1.8%, через 48 часов – 39.4 ± 1.6%. Получены статистически значимые различия между всеми экспериментальными наблюдениями на второй контрольной точке – через 48 часов культивирования.

Таким образом, L-тироксин в дозозависимой манере увеличивает миграционный потенциал клеток рака предстательной железы человека PC3.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК, СПЕЦИФИЧНОГО ДЛЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, МЕТОДАМИ ЦИФРОВОЙ КАПЕЛЬНОЙ ПЦР И ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Кокарев В.И., Анисимова М.А., Инокентьева В.И., Джайн М.
ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия
kokarev.vladislav01@bk.ru

Рак шейки матки (РШМ) занимает 8-е место по заболеваемости и 9-е по смертности среди всех онкологических заболеваний. Ключевым фактором развития РШМ является инфицированность ВПЧ, а существующие цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) могут быть предикторами опухолеобразования. Современные методы диагностики, кольпоскопия и онкоцитология, обладают недостатками: высокая стоимость и низкая чувствительность, соответственно. Одним из наиболее перспективных биомаркеров является опухоль-специфическое метилирование ДНК в цервикальных мазках.

Цель исследования – сравнение эффективности выявления гиперметилирования генов *CADM1, MAL, PAX1* опухоли разными видами ПЦР.

Методы. В исследовании принимали участие 99 человек, из которых 34 пациента без ЦИН, 15 – с ЦИН 1-й степени, 12 – с ЦИН 2/3-й степени, 12 – с РШМ и 26 – без ВПЧ с отрицательным результатом цитологии (группа контроля). Критерием включения в экспериментальные группы было наличие ВПЧ-положительного статуса. ДНК, выделенная из цервикальных мазков, подвергалась бисульфитной конверсии, полнота которой подтверждалась постановкой ПЦР в реальном времени (ПЦРрв) на неконвертированный консервативный участок ДНК. Анализ ДНК проводился с помощью ПЦРрв и цифровой капельной ПЦР (цкПЦР). Детекция гиперметилирования производилась в генах *CADM1, MAL, PAX1*, при этом ген *ACTB* выбран внутренним контролем. Доклиническая валидация реагентов происходила на тотально метилированной и неметилированной ДНК человека.

Результаты. Уровень метилирования, определенный методом цкПЦР, был значимо выше, чем уровень, определенный с помощью ПЦРрв, что было аналогично и для частоты выявления метилирования: *CADM1* – 22.2% и 0%, *PAX1* – 77.8% и 0%, *MAL* – 11.1% и 5.6%, соответственно ($p < 0.05$). Из-за низкой частоты детекции метилирования и отсутствия значимой связи результатов ПЦРрв с клиническими характеристиками далее представлены данные, полученные цкПЦР. Частота выявления метилирования CADM1 оказалась выше у группы с ВПЧ высокоонкогенного типа по сравнению с ВПЧ-негативной группой (30.7% против 3.7%, $p = 0.005$). Наилучший диагностический потенциал для выявления РШМ показала панель *CADM1+MAL* с площадью под ROC-кривой 0.912, чувствительностью 70% и специфичностью 100%.

Заключение. цкПЦР показала больший аналитический потенциал по сравнению с ПЦРрв, подчеркивая перспективность данного метода при анализе метилирования ДНК. Комбинация маркеров *CADM1+MAL* позволяет с высокой точностью дифференцировать образцы мазков пациентов с РШМ даже при низких фракциях опухолевой ДНК.

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ

Марченко С.Р., Шхагапсоев А.З.
ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы", Москва, Россия
sofiya.marchenko.06@mail.ru

Репродуктивная система человека – это сложноустроенный механизм, регулирующий многочисленные процессы в организме. Ее правильное функционирование во многом зависит от адекватного обеспечения микроэлементами.

У женщин цинк участвует в синтезе эстрогенов и прогестерона, дефицит цинка может проявляться нарушениями менструального цикла и ПМС. У мужчин он необходим для продукции тестостерона в клетках Лейдига яичек. Дефицит цинка может привести к снижению уровня тестостерона, гипогонадизму, и бесплодию.

Магний участвует в регуляции синтеза и высвобождения гормонов у обоих полов. У мужчин дефицит магния может быть связан со снижением уровня тестостерона. У женщин дефицит магния ассоциируется с ПМС и нарушениями менструального цикла. Магний оказывает влияние на выработку простагландинов, нарушение синтеза которых в лютеиновую фазу приводит к дисменорее и ПМС. При этом выявлено, что у женщин с ПМС концентрация магния в эритроцитах значительно ниже, чем у женщин фертильного возраста, не имеющих симптомов ПМС.

Селен действует в комплексе с витамином Е, защищая клетки от активных форм кислорода. Высокие концентрации селена найдены в ткани яичка, где селен необходим для синтеза тестостерона и сперматогенеза. Терапия мужчин с астенотератозооспермией, проводимая с применением селена в течение 14 недель, способствовала улучшению подвижности и морфологии сперматозоидов. У женщин дефицит селена связан с нарушениями функции яичников, снижением фертильности и развитием гинекологических заболеваний.

Гипотиреоз, вызванный дефицитом йода, может проявляться в снижении либидо, нарушениях менструального цикла у женщин и снижении уровня тестостерона у мужчин. Помимо этого, дефицит йода приводит к формированию кист в яичниках, медленному фолликулогенезу, гипотрофии желтого тела, утолщению теки кавернозных фолликулов и снижению фертильности ооцитов в среднем на 20%.

Медь участвует в синтезе эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин. Она защищает клетки организма от влияния окислительного стресса, так она входит в состав фермента супероксиддисмутазы, участвующей в нейтрализации свободных радикалов кислорода.

Тяжелые металлы, такие как марганец, свинец, негативно влияют на репродуктивную систему.

Избыток марганца подавляет активность тиреоидной пероксидазы, фермента для синтеза гормонов Т3 и Т4. Это может привести к гипотиреозу, что косвенно связано с нарушениями менструального цикла и бесплодием. Марганец также накапливается в фолликулярной жидкости, нарушая синтез эстрадиола и прогестерона. Исследования на животных показывают снижение овуляции и раннее истощение фолликулярного резерва при избытке марганца.

Свинец блокирует рецепторы гонадотропинов, нарушая работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, снижает уровень лютеинизирующего гормона и эстрадиола. Постоянно высокое содержание свинца вызывает раннюю менопаузу.

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ-6-(АЛКИЛТИО)-4-ХЛОР-2Н-ПИРАЗОЛО[3,4-D]ПИРИМИДИНОВ

Офицерова Е.С.[1,2], Шкляренко А.А.[2], Мызников Л.В.[2]

1 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

ofizerovaes@mail.ru

Одной из задач современной фармакологии является поиск новых анальгетических средств, не вызывающих привыкание и не обладающих побочными эффектами. Ранее было показано, что производные пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов обладают анальгетической активностью (Hanan H. Kadry Med. Chem. Res. Vol. 23, p. 5269, 2014). На основании этого мы предположили, что 2-арил-6-(алкиллтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины также будут проявлять анальгезирующие свойства. 2-Арил-6-(алкиллтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины были получены методом, исключающим образование даже следовых количеств 1-арил изомеров. В рамках данного исследования нами была использована модель "уксуснокислых корчей", также определена токсичность полученных соединений.

Методы. Острую токсичность 2-арил-6-(алкилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов определяли на нелинейных белых мышах-самцах массой тела 16-20 г. Животных распределяли на равные части по численности и массе тела в группы, по 5 животных в каждой. Образцы соединений вводили однократно, внутрибрюшинно в интервале доз от 1 до 2000 мг/кг в виде суспензии в смеси ДМСО: вода, стабилизатор - твин-80. Выживаемость животных определяли через 24 и 48 ч от момента введения исследуемого соединения. Наблюдения осуществляли в течение 72 ч. Расчет средней смертельной дозы LD50 веществ проводили с помощью экспресс-метода Прозоровского В.Б. и пробит анализа по методу Миллера – Тейнтера.

Анальгезирующую активность устанавливали на модели "уксуснокислых корчей", при внутрибрюшинном введении 3 % раствора уксусной кислоты мышам-самцам массой 16 - 20 г. Вещества вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1/10 от LD50, которая составляла 200 мг/кг. Препарат сравнения – метамизол натрия – вводили аналогично в дозе 25 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду. Исследуемые соединения вводили за 40 мин до введения уксусной кислоты. Подсчитывали количество судорог у каждой мыши в течение 20 мин.

Результаты. В экспериментах была установлена острая токсичность при внутрибрюшинном введении, LD50 составила 2000 мг/кг, поэтому соединения были отнесены к классу практически нетоксичных веществ по классификации К. К. Сидорова.

При подсчете количества судорог у мышей оказалось, что 2-арил-6-(алкилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины приводят к уменьшению числа судорог у животных на 81 - 99 %, по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия.

Заключение. Синтезированные новые 2-арил-6-(алкилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины не токсичны и обладают выраженной анальгезирующей активностью.

РЕАКТИВНОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПЕРИНЕКРОТИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ КОЖНОЙ РАНЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Русакова С.Э., Айсаева С.В., Ховпачев А.А., Салухов В.В.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ,
Санкт-Петербург, Российская Федерация
rusakova-svetik@mail.ru

Гипогонадотропный гипогонадизм, вызванный стрессовыми факторами: нарушением сна, тяжелыми физическими нагрузками, сочетанными травмами, часто из острого состояния переходит к хроническому, порой заканчивающемуся вторичным бесплодием. Ключевую роль в реализации адаптационных процессов играют гипоталамо-гипофизарно-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-гонадная системы. Клинические данные показывают снижение уровня половых гормонов у военнослужащих после ранения, что часто является одной из причин длительного незаживления ран. Для оптимизации репаративных процессов и общего клинического статуса рассматривается возможность коррекции уровня андрогенных гормонов. Однако, механизмы анаболического эффекта андрогенной терапии и оценка её клинической эффективности до настоящего времени остаются неизученными. Количественная и морфофункциональная характеристика популяции тучных клеток соединительных тканей может служить одним из критериев оценки реактивности в ответ на повреждение, а также выступать показателем компенсаторных процессов при использовании фармакологических препаратов.

Цель исследования – дать количественную оценку тучных клеток перинекротической области при заживлении обширной кожной раны в условиях экспериментального гипогонадизма.

Методы. На новорождённых крысах-самцах (n = 20) моделировали гипогонадотропный гипогонадизм путем удаления левого семенника. По достижении возраста 4 месяцев животным удаляли кожный лоскут на спине, по окружности раны вшивали кольцо диаметром 2.5 см, создавая модель задержанного первичного и вторичного натяжения. Выделяли четыре группы: ложнооперированные (с двумя гонадами), гипогонадные (с одной гонадой), гипогонадные с введением физиологической дозы тестостерона (препарат "Омнадрен-250", Bausch Health, Польша), гипогонадные с введением дозы тестостерона, превышающей физиологическую в 10 раз. Гистологические препараты, окрашенные по Романовскому-Гимзе, исследовали на 7-е и 14-е сутки.

Результаты исследования показали, что тучные клетки в перинекротической области обнаруживаются субэпителиально, в дерме, соединительнотканном футляре кожной мышцы и гиподерме.

Вывод. Препарат "Омнадрен-250" в дозе, многократно превышающей физиологическую, оказывает влияние на реактивность тучных клеток перинекротической области кожной раны в исследуемые сроки регенерационного гистогенеза.

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОГЛИИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ 5XFAD В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Сагитдинова К.А.[1,2], Ильина А.Р.[3,1], Коржевский Д.Э.[1], Серебряная Н.Б.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

3 - АННО ВО НИЦ "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии", Санкт-Петербург, Россия

sagitdinova200358@gmail.com

Низкие дозы интерлейкина-2 (IL-2) демонстрируют потенциал в терапии нейродегенеративных заболеваний за счёт активации регуляторных Т-клеток, подавляющих нейровоспаление (Faridar et al., 2022). Ранее на трансгенной линии мышей APP/PS1, моделирующей болезнь Альцгеймера (БА), было выявлено уменьшение количества бляшек β-амилоида и улучшение когнитивных функций под действием IL-2 (Alves et al., 2017). Однако модель APP/PS1 не полностью отражает развитие нейродегенерации и аффективного поведения, наблюдаемых у пациентов с БА, по сравнению с линией 5xFAD (Locci A. et al., 2021).

В связи с этим **цель** исследования – оценка влияния низких доз IL-2 на морфофункциональное состояние микроглии в головном мозге у мышей линии 5xFAD в модели БА.

Методы. Самкам мышей линии 5xFAD в возрасте 3 мес 3 раза в неделю внутрибрюшинно вводили рекомбинантный IL-2 (rIL-2) в дозах 25 и 50 мкг/кг и эквивалентный объем физиологического раствора (контроль). В возрасте 4 месяцев у животных при декапитации получали образцы головного мозга, которые фиксировали раствором на основе цинк-формалина (Коржевский с соавт., 2014). На срезах головного мозга мышей толщиной 7 мкм проводили иммуногистохимическую реакцию на кальций-связывающую адаптерную молекулу-1 (Iba-1) с дополнительной окраской альциановым синим. С помощью светового микроскопа (Leica DM750, Германия) и программного обеспечения LAS EZ (Leica, Германия) получали микрофотографии гиппокампа и коры головного мозга.

Результаты. В контрольной группе микроглиоциты имели преимущественно "амёбоидную" форму с увеличенным клеточным телом и утолщёнными отростками, что свидетельствует о развитии активного нейровоспаления. При введении rIL-2 мышам 5xFAD в дозах 25 и 50 мг/кг в исследуемых областях наблюдалась тенденция к переходу микроглии в рамифицированную форму с тонкими и длинными отростками и выявлено снижение плотности распределения Iba-1-позитивных клеток вокруг амилоидных бляшек в гиппокампе и глубоких слоях ретроспленальной и первичной моторной коры головного мозга, что в целом свидетельствует о снижении локального воспалительного ответа.

Заключение. В результате курсовое введение низких доз rIL-2 мышам 5xFAD приводит к изменению морфофункционального состояния микроглии, что может свидетельствовать о модуляции воспалительной реакции и потенциальном нейропротекторном эффекте. Полученные данные подтверждают перспективность иммуномодулирующей терапии rIL-2 в условиях нейродегенерации.

Работа выполнена за счет средств государственного задания ФГБНУ "ИЭМ" (FGWG-2025–0005).

НЕМОНОТОННЫЙ ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО АПОЛАКТОФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА IMR32

Сасина Л.К., Сучкова И.О., Дергачева Н.И., Елизарова А.Ю., Баранова Т.В., Паткин Е.Л.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
sassinal@googlemail.com

В настоящее время для клинической и фундаментальной медицины актуальны исследования, направленные на поиск природных веществ, которые обладают противоопухолевым действием, способствуют преодолению лекарственной устойчивости и снижению побочных эффектов при обычной терапии новообразований. Одним из таких потенциальных агентов является лактоферрин (ЛФ). ЛФ – многофункциональный гликопротеин из семейства трансферринов, который имеет ДНКазную, РНКазную, АТФазную, фосфатазную и амилазную ферментативные активности, принимает участие в клеточном росте и дифференцировке, может активировать различные сигнальные пути и регулировать экспрессию генов, отвечающих за выживание клетки при гипоксии. В опухолевых клетках ЛФ не экспрессируется, поэтому предполагается, что экзогенные формы этого гликопротеина могут применяться в таргетной терапии новообразований, в частности нейробластом и глиобластом.

В данной работе были проверены 11 доз рекомбинантного апо-ЛФ человека (apo-rhLF) с целью оценки их влияния на жизнеспособность клеток IMR-32 человека, которые принадлежат к N-(нейробластному) фенотипу, характеризующемуся как незрелые нервные клетки, предшественники симпатоадреналового клона нервного гребня. IMR-32 культивировали 24 ч до достижения 25-30% конфлюэнтности. В опытные образцы добавляли apo-rhLF (конечные концентрации: 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100 и 500 мкг/мл, а также 1, 5 и 10 мг/мл). Через 72 ч воздействия apo-rhLF оценивали метаболическую активность клеток с помощью МТТ-теста, погибшие клетки выявляли с помощью окраски трипановым синим.

Установлено, что apo-rhLF приводит к статистически значимому по сравнению с контролем снижению жизнеспособности клеток. При этом наблюдается немонотонная зависимость "доза-эффект". Наибольшее количество погибших клеток выявлено при дозах 1, 5 и 10 мг/мл. Полученные результаты указывают на то, что apo-rhLF обладает цитотоксичностью по отношению к клеткам нейробластомы IMR-32 в зависимости от дозы. Предполагается, что апо-форма экзогенного ЛФ может модифицировать/нарушать экспрессию генов, отвечающих за регуляцию клеточного цикла и митохондриальное дыхание либо напрямую, выступая в качестве фактора транскрипции, либо опосредованно, модулируя их активность через эпигенетические механизмы, что может быть одним из молекулярных механизмов его противоопухолевого действия. Данные предположения требуют дальнейших исследований.

Работа выполнена в рамках Гос. задания FGWG-2024-0015.

КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПРЕПАРАТОМ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА IL-1 (IL-1RA)

Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., Новикова Н.С., Дятлова А.С., Фомичева Е.Е.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
nbvma@mail.ru

Ежегодно от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) страдают миллионы человек, и стойкая нетрудоспособность после перенесенной ЧМТ достигает 25-30%. ЧМТ лидирует по наносимому суммарному медико-социальному и экономическому ущербу среди всех видов травм.

Цель исследования: определить возможности снижения активности посттравматического нейровоспаления, используя препарат рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA).

Материалы и методы: работа выполнена на 30 крысах-самцах породы Wistar массой 300 - 350 г. В качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель "падающего груза": для нанесения диффузной травмы средней тяжести. Препарат рекомбинантного IL-1RA вводили подкожно в дозе 50 мг/кг через 1 ч после ЧМТ и еще две инъекции в течение последующих двух суток. Контрольным животным (также с ЧМТ) по той же схеме вводили 0.15 M NaCl в том же объеме. На 30-е сутки после ЧМТ животных выводили из эксперимента. Для оценки активности нейровоспаления определяли экспрессию генов IL-1β, IL-10, TNFα, TLR4 в гипоталамусе, морфологические признаки активации микроглии определяли с использованием антител к белку Iba-1. Поведенческие реакции изучали в тесте "Открытое поле". Для выявления статистически значимых различий между группами использовали непараметрические методы.

Результаты: на 30-е сутки после ЧМТ у контрольных и пролеченных препаратом rIL-1RA животных сохранялись поведенческие нарушения. В гипоталамусе экспрессия генов цитокинов, контролирующих активность воспаления, как позитивно (*Il-1β, TNF-α*), так и негативно (*IL-10*), была существенно выше у пролеченных крыс, чем у контрольных животных. Напротив, экспрессия гена TLR4 была максимально повышена у крыс после ЧМТ, но это повышение было существенно меньшим в группе крыс, пролеченных препаратом rIL-1RA. Наибольшие последствия ЧМТ отмечены в гиппокампе, в области CA1 наблюдалось значимое увеличение, как площади сомы, так и количества микроглиоцитов. В области CA3 наблюдалось повышение количества Iba-1^+ позитивных клеток по сравнению с контролем. Лечение rIL-1RA несколько снижало площадь сомы микроглиоцитов на уровне CA1, но не влияло на количество микроглиальных клеток в поле зрения.

Заключение: в модели ЧМТ у крыс на 30-е сутки сохраняется нейровоспаление, введение препарата rIL-1RA в раннем посттравматическом периоде не предотвращает полностью поведенческих и гипоталамических нарушений, что требует доработки режимов цитокиновой коррекции.

ИЗУЧЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТИРЕЗОРБТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОСТЬ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРОЛИКА

Сотникова Д.А.[1,2], Лопатина Е.В.[1,2], Соколова М.Г.[3,4]

1 - ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

3 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

4 - ФГБОУ ВО "Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена", Санкт-Петербург, Россия

sotdariia@gmail.com

Введение. Широкое использование препаратов золедроновой кислоты привело к формированию ряда осложнений, одним из таких осложнений является бисфосфонатный остеонекроз челюстей. Изучение молекулярных механизмов, приводящих к развитию остеонекроза, является актуальным направлением в челюстно-лицевой хирургии.

Цель. Изучение молекулярных механизмов воздействия различных доз препаратов золедроновой кислоты на костную ткань.

Материалы и методы. В качестве экспериментальной модели использовались кролики породы "Советская шиншилла" (n = 10) возраста 4 месяцев, которым инъекционно в слизистую оболочку альвеолярной части нижней челюсти вводился препарат золедроновой кислоты в дозе 2 мг или 4 мг 1 раз в 3 недели на протяжении 3-х месяцев. Были сформированы две группы экспериментальных животных: первая группа – животным вводилось 2 мг, вторая группа - животным вводилось 4 мг препарата золедроновой кислоты. Еженедельно проводился осмотр инъекционной зоны с заполнением карты животного и оценкой состояния полости рта. Статистический анализ проводился, используя пакет STATISTICA 8.0.

Результаты. У экспериментальных животных 1-ой группы при инъекции препарата золедроновой кислоты в дозе 2 мг наблюдалась гиперемия слизистой оболочки в области инъекции, отсутствие обнажения некротизированной кости, боль соответствующей области нижней челюсти. У экспериментальных животных 2-ой группы с введением препарата золедроновой кислоты в дозе 4 мг наблюдалось наличие свищевого хода и обнажение участка некротизированной кости. Наблюдаемые изменения в слизистой оболочки и кости нижней челюсти формировались на 10-ой неделе эксперимента.

Выводы. Проведенное исследование показало, что имеет место дозозависимое воздействие золедроновой кислоты на кости лицевого отдела экспериментального животного. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения с целью выяснения механизмов, препятствующих развитию остеонекроза челюстей.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КОМБИНАЦИЙ КОМПОНЕНТОВ ПРОТЕОМА СЛЮНЫ НА ДИНАМИКУ ПРОЦЕССА ЗАЖИВЛЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Сухарева М.С., Владимирова Е.В., Комлев А.С., Кондратьев Е.Т., Шамова О.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
masha.suxareva@yandex.ru

Слюна—уникальный биологический индикатор здоровья организма, обладающий антимикробными свойствами. В её составе присутствуют как антимикробные катионные пептиды в низкой концентрации, так и пролин-богатые белки (ПББ) и их пептидные производные. Несмотря на высокую концентрацию ПББ, их защитные функции остаются недостаточно изученными. Таким образом, исследование антимикробной активности и механизмов действия ПББ является важной задачей современной медицины и биологии.

Целью работы являлась оценка эффектов комбинаций фрагментов ПББ слюны и антимикробных полипептидов (АМП) на процесс заживления инфицированной раны.

В работе были исследованы следующие объекты: описанные в литературе фрагменты ПББ смешанной слюны человека – p1932 и слюны домашней свиньи – SP-B, а также лактоферрин и лизоцим слюны человека; PG-1 – АМП свиньи протегрин 1.

Методы. Исследование проводилось на самцах мышей гибридов F1 (CBA x C57Bl6) с массой тела 24 - 27 г. Процедура моделирования кожных ран была следующей: животных вводили в легкий эфирный наркоз. Для создания двух полнослойных кожных ран применялись одноразовые круглые скальпели для биопсии диаметром 6 мм "Stiefel". Сразу после ранения 12 мкл суспензии, содержащей 0.5×10^7 КОЕ/мл *Streptococcus gordonii* и *Pseudomonas aeruginosa* MDR 522/17, наносили на раны. Со 2 по 16 день эксперимента на поверхность ран наносили по 10 мкл комбинации препаратов лизоцим 20 мкМ + p1932 20 мкМ+ лактоферрин 50 мкМ; SP-B 20 мкМ + PG-1 2 мкМ, разведенных в полиэтиленгликоле (ПЭГ, мол. масса – 600). Эксперимент включал две контрольные группы животных без лечения (обработка только ПЭГ): 1) с инфицированными ранами, 2) с неинфицированными ранами. Наблюдали динамику заживления ран, фотографируя их через день и проводя компьютерную обработку изображений с применением программы ImageJ 1.44p.

Результаты. Начиная с 4-го дня эксперимента для комбинации пептидов SP-B и PG-1 показан лучший эффект заживления ран у мышей, по сравнению с инфицированной контрольной группой без лечения. На протяжении всего периода наблюдения за течением раневого процесса применение данного сочетания веществ давало результаты, сопоставимые с контрольной группой – мыши с неинфицированной раной. Совместное действие лактоферрина, лизоцима и p1932 оказывало чуть менее выраженное влияние на заживление ран с 4-го по 10-й день. К 12-му дню площадь раневого дефекта существенно уменьшилась во всех группах, кроме инфицированной контрольной.

Применение индивидуальных компонентов ПББ и АМП не оказывало значимого эффекта на динамику ранозаживления.

Заключение. Проведенные исследования продемонстрировали статистически значимое ускорение заживления ран при применении комбинаций компонентов протеома слюны ПББ и АМП по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить их участие в процессах регенерации тканей.

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В АНАЛИЗЕ ГЕМОГРАММ

Тормышов К.С.
ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия
konstantin1705567@gmail.com

Современные технологии искусственного интеллекта (ИИ) открывают новые перспективы в лабораторной диагностике, особенно в анализе гемограмм, который остается одним из наиболее востребованных исследований в клинической практике. Автоматизация интерпретации данных общего анализа крови (ОАК) с использованием машинного обучения позволяет повысить точность диагностики, сократить время обработки результатов и снизить влияние человеческого фактора. Однако эффективность таких алгоритмов требует тщательной валидации на реальных клинических данных с учетом возможных преаналитических и биологических вариаций.

В данном исследовании оценивалась эффективность алгоритмов глубокого обучения для классификации патологических изменений в гемограммах. Использовались данные 15 000 пациентов, включая ОАК с ручной верификацией мазков крови, клинические диагнозы и дополнительные лабораторные показатели. Для обучения модели применялись сверточные нейронные сети (CNN) и градиентный бустинг (XGBoost), а также методы предварительной обработки данных (нормализация, аугментация). Особое внимание уделялось выявлению аномалий, таких как анемии, лейкоцитозы, тромбоцитопении и признаки гемобластозов.

Результаты показали, что алгоритм на основе CNN достиг точности 94% в дифференциации нормы и патологии, превзойдя традиционные методы автоматизированного анализа ($p < 0.05$). Наибольшая чувствительность (97%) отмечена при детекции бластных клеток, что особенно важно для скрининга онкогематологических заболеваний. XGBoost продемонстрировал высокую специфичность (92%) в прогнозировании железодефицитной анемии по комбинации эритроцитарных индексов. При этом выявлены ограничения модели в случаях редких патологий (например, малярия), где доля ложноположительных результатов составила 8%.

Применение ИИ для анализа гемограмм значительно улучшает диагностическую точность и может стать ценным инструментом в рутинной лабораторной практике. Однако ключевым условием успешного внедрения является обучение моделей на разнообразных клинических данных с учетом региональных особенностей заболеваемости. Дальнейшие исследования должны быть направлены на интеграцию таких алгоритмов в лабораторные информационные системы с возможностью динамического дообучения на новых данных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО IL-1RA, РЕКОМБИНАНТНОГО IL-2 И ДЕРИНАТА КАК КОРРЕКТОРОВ НАРУШЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Филатенкова Т.А.[1], Шанин С.Н.[1], Фомичева Е.Е.[1], Серебряная Н.Б.[1,2]
1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия
lero269@gmail.com

Введение. Синдром Хронической Усталости (СХУ) – сложное заболевание с не изученной этиологией. Неврологические нарушения при СХУ связывают со специфическим нейровоспалением, нарушением серотониновой трансмиссии и дисфункцией гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси. Отсутствие точных диагностических механизмов затрудняет оценку его распространенности, а также подбор адекватной стратегии лечения.

Целью исследования стала оценка изменений физической активности, концентрации лактата и степени экспрессии генов *IL-1β, 5-HTT* и *INFα* в гипоталамусе животных на фоне экспериментальной модели СХУ и введении препаратов.

Материалы и методы. В качестве объекта использовали крыс породы Wistar (массой 290-330г.). Для моделирования патологии применяли однократную инъекцию синтетической РНК – полиинозитиловой:полицитидиловой кислоты (Poly IC) – в дозе 3 мг/кг массы тела. На 7-ой день животные проходили тестирование на физическую активность – плавание с утяжелением равным 10% от массы тела, после чего у них собирали кровь и извлекали гипоталамус. В крови анализировали концентрацию лактата, в гипоталамусе – степень экспрессии генов *IL-1β, 5-HTT* и *INFα.* В качестве средства коррекции были выбраны следующие препараты: рекомбинантный IL-1RA (50 мг/кг), рекомбинантный IL-2 (30 мг/кг), Деринат (10 мг/кг). Препараты вводили однократно в первые сутки после аппликации экспериментальной модели.

Результаты исследования. Анализ физической активности показал, что на 7-е сутки после аппликации модели у животных наблюдалось снижение времени плавания с утяжелением на 53%. Ни один использованный препарат не влиял на этот параметр. Концентрация лактата в крови экспериментальных животных возрастала в два раза. Все исследуемые препараты, кроме IL-2, снижали этот параметр до уровня статистически значимо неотличимого от контрольных животных. У экспериментальных животных регистрировали статистически значимое повышение степени экспрессии генов *IL-1β, 5-HTT* и *INFα.* Применение препарата IL-2 снижало до уровня контрольных животных степень экспрессии всех генов интереса. Рекомбинантный IL-1RA также снижал степень экспрессии генов *IL-1β* и *INFα*, но не влиял на ген *5-HTT*. Введение Дерината статистически значимо снижало активность только гена *INFα*, но в меньшей степени, чем два других исследуемых препарата.

Заключение. На 7-е сутки у животных с экспериментальной моделью СХУ отмечали нарушение физической активности, изменение концентрации лактата, что может свидетельствовать о нарушениях энергетического обмена, а также повышение экспрессии генов *IL-1β, 5-HTT* и *INFα.* Несмотря на отсутствие корректирующего действия исследуемых препаратов на внешние проявления усталости, снижение концентрации лактата и частичную нормализацию степени экспрессии генов-интереса, можно расценивать как перспективное направление для дальнейшего исследования. По всей видимости, недостаточная выраженность эффектов может быть скорректирована курсовым введением препаратов.

ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

Чернов А.Н.[1,2], Галимова Э.С.[1,3], Иванов С.Д.[4], Шамова О.В.[1,5]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

4 - ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

5 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

al.chernov@mail.ru

Глиобластома (ГБМ) – одна из самых злокачественных и трудноизлечимых опухолей у человека. Клинический прогноз у данной категории пациентов неблагоприятный. В связи с этим необходимы исследования для поиска прогностических маркеров эффективности терапии ГБМ.

Цель исследования – анализ концентраций форменных элементов, белков и параметров крови в качестве предикторов общей выживаемости (ОВ) пациентов с ГБМ.

Материал и методы. Исследование проведено на 27 пациентах с ГБМ. В крови определяли концентрацию форменных элементов (лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов), уровней белков (гемоглобина, С-реактивного белка, фибриногена, альбумина, АЛТ, АСТ, билирубина, общего белка, протромбина, Д-димера), параметры (гематокрита, тромбокрита, МНО, АЧТВ, СКФ) с помощью биохимических и гемостатических анализаторов.

Результаты. Установлены статистически значимые ассоциации высоких уровней тромбоцитов ($\chi^2 = 4.697$, ОВ 12 против 3.5 мес, $p = 0.0302$), тромбокрита ($\chi^2 = 4.697$, ОВ 12 против 3.5 мес, $p = 0.0302$) и моноцитов ($\chi^2 = 4.086$, ОВ 12 против 5.0 мес, $p = 0.0432$) с ОВ у пациентов с ГБМ по сравнению с низкими уровнями этих показателей. Низкие значения миелоцитов ($\chi^2 = 4.834$, ОВ 12 против 5.0 мес, $p = 0.0279$) были ассоциированы с увеличением ОВ пациентов. Высокие уровни СРБ ($\chi^2 = 4.175$, ОВ 12 против 3.5 мес, $p = 0.0410$), альбумина ($\chi^2 = 3.862$, ОВ 12 против 5.0 мес, $p = 0.0494$), общего билирубина ($\chi^2 = 3.862$, ОВ 12 против 5.0 мес, $p = 0.0494$) и общего белка ($\chi^2 = 3.862$, ОВ 12 против 5.0 мес, $p = 0.494$) коррелировали с пролонгированием ОВ.

Выводы. Результаты исследования показывают, что уровни тромбоцитов, моноцитов, миелоцитов, а также тромбокрит и уровни СРБ, альбумина, общих билирубина и белка могут быть использованы в качестве простых общедоступных предикторов общей выживаемости у пациентов с ГБМ.

РЕГУЛЯЦИЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ IN VITRO С ПОМОЩЬЮ ФАКТОРОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Якупов А.М.[1,2], Маммедова Д.Т.[1,2], Абдулкадырова Н.Ш.[1,2], Старикова Э.А.[1,2,3,4]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)", Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

4 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

arsl@n-yakupov.ru

Введение. Актуальность задачи восстановления барьерной функции эндотелия обусловлена высокой распространённостью состояний, в патогенезе которых лежит нарушение барьерной функции эндотелия: атеросклероза, диабетической ангиопатии, сепсисе, онкологических заболеваниях и др (Комарова и соавтр., 2010). Гидролизат, приготовленный на основе голубых мидий, способен положительно влиять на свойства эндотелия (Старикова и соавтр., 2021) и потенциально, может служить основой для разработки новых вазопротекторных препаратов.

Цель исследования. Разработать модель для испытания препаратов способных восстанавливать барьерную функцию эндотелия *in vitro* на примере гидролизата голубых мидий.

Материалы и методы. В работе использовали эндотелиальные клетки линии EA.hy926. Для разработки модели использовали препараты вазоактивных факторов тромбина (Старикова и соавтр., 2023), трипсина (БиолоТ) и гистамина (Sigma Aldrich). Жизнеспособность клеток изучали в МТТ-тесте, а также методом проточной цитометрии с использованием красителей YO-PRO® (Invitrogen и йодида пропидия (Sigma). Оценку проницаемости монослоя эндотелиальных клеток проводили как описано ранее (Peter W. Kazakoff, 1995).

Результаты. Исследования показали, что 20 минутная инкубация эндотелиальных клеток в присутствии тромбина в концентрации 4 NIH/мл и гистамина в концентрации 400 мкг/мл приводила к дезинтеграции монослоя и повышала проницаемость эндотелия. Гидролизат голубых мидий самостоятельно усиливал барьерные свойства монослоя ЭК, а также нивелировал негативное действие тромбина и гистамина на эту функцию. Полученные результаты открывают новые возможности дальнейшего изучения гидролизата мидий с перспективой разработки вазопротекторных препаратов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Института экспериментальной медицины, FGWG-2025-0004 (рег. No 1022041101001-1).

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ

РАЗРАБОТКА МЕТОДА И ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЙ АЗАРТА И РИСКА У ГРЫЗУНОВ ПРИ ВНУТРИМОЗГОВОЙ САМОСТИМУЛЯЦИИ

Балаганский И.А.[1], Лебедев А.А.[1], Пюрвеев С.С.[1,2], Радеева А.В.[2], Бычков Е.Р.[1], Шабанов П.Д.[1]
1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
2 - Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
balaganskiiivan@mail.ru

Введение. Метод внутримозговой самостимуляции широко используется для изучения механизмов вознаграждения и аддикции у лабораторных животных.

Цель работы. Разработать программно-аппаратный комплекс для проведения экспериментов по самостимуляции у крыс, обеспечивающий гибкие режимы стимуляции, приближенные к ситуациям азарта и риска у человека.

Материалы и методы. Для управления микроконтроллером-стимулятором создано приложение на языке C# (.NET) через интерфейс USB в реальном времени. Крысам самцам Вистар вживляли электроды в вентральную область покрышки (VTA) по следующим координатам: AP= -5.0 мм (от брегмы); L= -0.9 мм; H= -8.4 мм от поверхности черепа (Paxinos, Watson, 2005). Животных обучали реакции самостимуляции в двух-педальной камере Скиннера, применяя фиксированный режим FR1-3 при пороговом значении силы тока. После обучения одну из педалей переводили в режим переменного соотношения VR3-6, повышая при этом силу раздражающего тока на 15%. После стабилизации реакции самостимуляции проводили исследовали поведение крыс

Результаты. Была апробирована новая программа, которая обеспечивала длительную и стабильную генерацию биполярных импульсов (1–1000 мкА, 100 Гц) с точной временной меткой. В зависимости от параметров стимуляции животные предпочитали либо режим переменного соотношения VR3-6, либо режим фиксированного подкрепления FR1-3. Снижение вероятности срабатывания на педали с переменным подкреплением (VR) приводило к смещению предпочтения нажатий в сторону педали с фиксированным режимом (FR). Курсовое внутрибрюшинное введение антидепрессанта СИОЗС пароксетина в дозе 1мг/кг/сут в течение 7 дней в однократном опыте привело к изменению соотношения числа нажатий на педаль в сторону предпочтения режима фиксированного подкрепления FR1-3.

Заключение. Разработанный комплекс может успешно тестировать состояния грызунов, приближенные к ситуациям азарта и риска при формировании игровой зависимости у человека. Курсовое введение антидепрессанта СИОЗС пароксетина вызвало снижение состояния животного, приближенного к ситуациям азарта и риска.

ПРИМЕНЕНИЕ DAPHNIA MAGNA STRAUS В КАЧЕСТВЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ СКРИНИНГА ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Бондаренко А.А.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

bondarenko-nastua@yandex.ru

Проведение фармакологического скрининга препаратов с использованием первичных тест-систем позволяет сократить использование теплокровных животных и уменьшить сроки проведения экспериментальных исследований. Для скрининга холинергических фармакологических веществ удобной тест-системой являются зоогидробионты *Daphnia magna Straus* – в их организме присутствует холинергическая медиаторная система и холинорецепторы (Подосиновикова Н.П. и соавт., 2002). При помещении дафний в водную среду, в которой содержится ингибитор ацетилхолинэстеразы у дафний возникает атипичная двигательная гиперактивность (АДГА), эквивалентная выраженному судорожному состоянию у теплокровных животных. Таким образом, возможно проводить первичный отбор потенциальных противосудорожных препаратов по критерию предотвращения наступления АДГА у дафний.

Цель исследования – оценка фармакологической активности препаратов холинергического типа действия с использованием дафний в качестве тест-системы.

Эксперименты проводили на синхронизированной культуре *Daphnia magna Straus* (возраст 7 суток), выращенной в стандартных лабораторных условиях. Для скрининга на дафниях препаратов холиноблокирующего типа действия использовали модельный обратимый ингибитор ОИ-8 (Бондаренко А.А. и соавт., 2024). Объектами исследования являлись холиноблокаторы глипин гидрохлорид, карамифен, пентифин гидрохлорид и диферидин гидрохлорид. Препарат сравнения – атропин. Определение эффективной концентрации по предотвращению АДГА проводили согласно методике, описанной в работе (Бондаренко А.А. и соавт., 2024).

Исследование показало, что глипин гидрохлорид проявил самую высокую активность среди всех обследованных препаратов. Согласно литературным данным он обладает самой высокой константой сродства к М-холинорецепторам, которая почти на порядок выше, чем у атропина (Подосиновикова Н.П. и соавт., 2000). Карамифен в 4 раза эффективнее предотвращал наступление АДГА у дафний, чем атропин. Пентифин проявлял эффективность, сопоставимую с атропином, а диферединбыл в 1,8 раза менее эффективен.

Таким образом, на основании представленных результатов в перечень перспективных кандидатов для исследования на теплокровных, специфическая активность которых сопоставима или превосходит эффект атропина, попали все отобранные ранее в экспериментах на животных холиноблокаторы. Полученные данные подтверждают перспективность использования зоогидробионтов *Daphnia magna Straus* в качестве тест-системы для первичного отбора препаратов холинергического типа действия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Брусина М.А.[1], Кубарская Л.Г.[1,2], Пиотровский Л.Б.[1], Литасова Е.В.[1]
1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Россия
mashasemen@gmail.com

Исследования в области производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК) занимают важное место в медицинской химии и фармакологии. Действие производных ИДК на узнающий сайт NMDA-рецепторов доказано *in vitro* методом patch-clamp на изолированных нейронах гиппокампа крыс и нейронах рыб *Danio rerio*. Показано их выраженное противосудорожное и противопаркинсоническое действие.

В то же время наличие двух карбоксильных групп затрудняет проникновение производных ИДК в ЦНС, поскольку, как известно, гематоэнцефалический барьер практически непроницаем для полярных соединений. Поэтому нами проведена работа по поиску пролекарств для доставки производных ИДК в ЦНС. И показано, что в качестве одного из возможных пролекарств могут быть использованы *бис*-метиламиды производных ИДК.

В настоящее время ведется работа по изучению антиноцицептивного потенциала данного класса соединений. На двух моделях термической соматической боли (тесте «Горячая пластина» (hot plate) и модели тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду) и модели механической соматической боли (механического раздражения основания хвоста по Гаффнеру) у мышей был исследован ряд из более, чем 20 производных ИДК в форме пролекарств. Большинство исследованных соединений проявило дозозависимую антиноцицептивную активность различной степени выраженности. Активность производных ИДК была сопоставима или превосходила препараты сравнения – анальгин (100 мг/кг, внутримышечно) и кеторолак (5 мг/кг, внутримышечно).

Анализ зависимости фармакологической активности от химической структуры исследованных соединений показал, что наибольшим антиноцицептивным потенциалом обладают соединения, содержащие заместитель при атоме азота в положении один. Введение заместителей в положение 2 чаще всего приводит к снижению антиноцицептивной активности веществ на исследованных моделях. Причем негативное влияние оказывает введение в положение 2 метильного заместителя.

Наибольшую анальгетическую активность на всех использованных моделях проявляют производные, содержащие три атома углерода в линейной алкильной цепи заместителя при атоме азота в первом положении. Удлинение алкильной цепи до четырех атомов углерода и её укорачивание до двух атомов в линейной цепи приводит к снижению анальгетической активности веществ.

Таким образом, более 20 производных ИДК были изучены на двух моделях термической боли и модели механической соматической боли у мышей, показана их антиноцицептивная активность и выявлены основные закономерности связи структуры с анальгетическим действием веществ.

Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2025-0020 Минобрнауки России.

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ВИОЛУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Григорьева Н.Ю., Клименко Д.И., Мелихова М.В., Папп В.Т., Краснова А.А., Феклистова К.А., Абдрахманова А.Р., Краснов К.А.
НКЦТ ти С. Н. Голикова ФМБА России, Россия
ninela-angel@mail.ru

Известно, что 5-оксииминобарбитуровая (виолуровая) кислота (ВК-01) обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, а также проявляет защитную активность при воздействии на организм различных токсических факторов. В связи с этим, замещенные производные ВК-01 представляются перспективными объектами для поиска новых антигипоксических средств.

Цель исследования: изучить антигипоксическую активность синтезированных производных виолуровой кислоты на модели гемической гипоксии у крыс.

В настоящей работе осуществлен скрининг 13 новых производных ВК-01, содержащих алифатические или ароматические заместители при атоме азота пиримидинового цикла. В качестве эталонного препарата использовали амтизол сукцинат. Исследования проводили на крысах самцах массой 180 – 240 г, каждая экспериментальная группа включала по 6 животных. Защитное действие виолуровых кислот изучали в условиях острого отравления нитритом натрия, который вводили в дозе 100 мг/кг (1.2 LD_{100}). Тестируемые вещества животным вводили внутрибрюшинно в виде водных растворов за 30 мин до введения токсиканта. Критериями эффективности действия исследуемых веществ служили увеличение продолжительности жизни животных и процент выживания по сравнению с контролем.

ВК-01 и ее производные ВК-02, ВК-08, ВК-11, ВК-17, ВК-25, ВК-33 и ВК-44, в дозах 50-75 мг/кг, как и амтизол, достоверно увеличивали время жизни животных на 20%-45%. Еще более выраженным профилактическим действием отличались соединения ВК-04, ВК-05, ВК-06, ВК-21, ВК-45 и ВК-46, которые не только продлевали жизнь животных, но и предотвращали их гибель, которая в группах контроля и эталона (амтизола) на данной модели составляла 100%.

Таким образом, полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований в ряду виолуровых кислот, направленных на разработку антигипоксантных средств.

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА НА УРОВЕНЬ ДЕПРЕССИИ И ОБМЕН МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У КРЫС

Далиев Б.Б., Карпова И.В., Мызников Л.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
dr.daliev@mail.ru

Введение. В настоящее время синтез и разработка новых нейротропных соединений с антидепрессивной активностью и минимальными побочными эффектами являются одной из актуальных задач современной медицины. Целью настоящего исследования явилось изучение антидепрессивных свойств новых производных кумарина и их влияние на метаболизм серотонина и дофамина в структурах головного мозга у крыс.

Методы. Антидепрессивный эффект соединений LVM-091, LVM-099, LVM-S144 и ИЭМ-2886 исследовали в тесте принудительного плавания Порсолта. Содержание моноаминов и их метаболитов в структурах головного мозга крыс оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией после однократного введения производного кумарина LVM-099. Соединения вводились крысам внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг. Эффективность исследуемых соединений оценивали по сокращению длительности иммобилизации животных в тесте Порсолта и по изменению активности серотониновой и дофаминовой систем в прилежащем ядре и миндалевидном теле у крыс.

Результаты. В тесте принудительного плавания Порсолта производные 7-оксиацетамидокумарина - LVM-091 и 7-оксиалкиламинокумарина - LVM-099, LVM-S144, в дозе 10 мг/кг вызывали значительное снижение длительности иммобилизации крыс (96,6±8,9 сек., 91,3±11,3 сек., 93,3±8,9 сек. соответственно), по сравнению с контрольной группой (168,7+11,3 сек) ($p \leq 0,01$). Данные полученные в тесте принудительного плавания указывают на антидепрессивное действие производных 7-оксиацетамидокумарина и 7-оксиалкиламинокумарина. Данный эффект возможно обусловлен структурными особенностями соединений данного класса и их влиянием на метаболизм моноаминов. Биохимический анализ моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс, получивших соединение LVM-099 показал увеличение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты, а также увеличение соотношения 5-гидроксииндолуксусная кислота/серотонин в прилежащем ядре ($p \leq 0,05$). Содержание гомованилиновой кислоты и индекс активности метаболит/медиатор гомованилиновая кислота/дофамин также увеличивались в прилежащем ядре ($p \leq 0,05$).

Заключение. Таким образом, показано антидепрессивное действие новых производных 7-оксиацетамидокумарина (LVM-091) и 7-оксиалкиламинокумарина (LVM-099, LVM-S144). В ходе биохимических исследований установлено, что соединение LVM-099 увеличивало активность серотониновой и дофаминовой нейротрансмиссии в прилежащем ядре головного мозга крыс. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований производных кумарина в разработке новых эффективных антидепрессантов.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА AMPA-РЕЦЕПТОРОВ "ИЭМ-1460" В КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Демьянов М.А.[1,2], Тарасенко Е.И.[1], Куфтырев И.К.[1], Ионов С.Д.[1], Косякова Г.П.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

maksim.demyanof@gmail.com

Актуальность исследования: Хроническая алкогольная интоксикация приводит к структурным и функциональным повреждениям головного мозга, к алкогольной энцефалопатии, Корсаковский алкогольный психоз, проявляющейся когнитивным дефицитом, развивающимся на фоне нейродегенеративных процессов. Синдром отмены алкоголя сопровождается тяжелой неврологической симптоматикой и представляет прямую угрозу для жизни пациента. Главным звеном патогенеза этих состояний является дисрегуляция глутаматергической системы, в частности, гиперактивация AMPA-рецепторов, что делает их приоритетной целью для фармакологического вмешательства. Согласно данным Росстат, взято под наблюдение пациентов с данным диагнозом, установленным впервые в жизни: 2020 г. – 54,9 тыс., 2021 г. – 53,3 тыс., 2022 г. – 54,2 тыс., 2023 г. – 54,8 тыс. человек. Повышение уровня заболеваемости обусловливает необходимость разработки лекарственных средств, направленных на борьбу с данным заболеванием.

Гипотеза: препарат ИЭМ-1460 может купировать острую фазу синдрома отмены алкоголя у крыс с неврологическими осложнениями при алкогольной зависимости.

Цель исследования: Оценить влияние антагониста ИЭМ-1460 на снижение алкогольного предпочтения с помощью метода УРПМ на лабораторных крысах.

Материалы и методы: выполнен критический анализ зарубежных литературных источников: eLibrary, PubMed, Medscape, ACOG, метод выработки условной реакции предпочтения места (УРПМ).

Результаты: были выбраны высокопредпочитающие алкоголь особи (№3, №8, №9, №10, №12, №13, №14, №16). По методике УРПМ при введении алкоголя крысам внутрибрюшинно, были получены следующие результаты: №3 – время нахождения в предпочитаемом отсеке: 13,5 мин, №8 – 12,2 мин, №9 – 1,8 мин, №10 – 1,5 мин, №12 – 14,9 мин, №13 – 2 мин, №14 – 1,4 мин, №16 – 1,9 мин. При введении препарата ИЭМ-1460 были получены результаты: №3 – 0,9 мин в предпочитаемом отсеке, №8 – 15 мин, №9 – 2,33 мин, №10 – 0,75 мин, №12 – 2,7 мин, №13 – 0,75 мин, №14 – 15 мин, №16 – 1,3 мин.

Выводы: В результате эксперимента у 62,5% крыс предпочтение к алкоголю снизилось, поведение стабилизировалось. Полученные данные позволяют считать, что препарат ИЭМ-1460 снижает предпочтение алкоголя у крыс, что подтверждает нашу гипотезу о его влиянии на мотивацию к потреблению алкоголя. Для исследования влияния на синдром отмены и нейропротекции необходимы дальнейшие эксперименты.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА DIHEXA НА МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК PC-12

Дергилёв М.Н., Ованесов К.Б.
ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И,И. Мечникова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
lokkup34@gmail.com

Актуальность. Митохондриальный потенциал (далее ММП) — один из наиболее важных показателей, отражающий работу митохондрий в нейроне, при ряде митохондриальных заболеваний (MELAS, MERRF, синдром Ли и др.) ММП снижается, увеличивая перекисное окисление липидов (далее ПОЛ), тем самым повреждая мембрану нейронов в ЦНС. На данный момент нет надёжного препарата, который мог бы снижать ПОЛ и увеличивать ММП, при этом стимулируя дендриогенез, что позволило бы замедлить прогрессирование нарушений со стороны ЦНС при митохондриальных заболеваниях.

Целью настоящей работы было исследование влияния препарата dihexa на ММП и активные формы кислорода (АФК), а также исследование препарата в рамках его возможного влияния на стимуляцию дендриогенеза на культуре клеток нервной ткани феохромоцитомы мыши (PC-12).

Методы. Был использован препарат dihexa (PNB 04-08) в концентрации 1,44 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг. Препарат тестировался на культуре клеток нервной ткани, выделенной из феохромацитомы мыши (PC-12), анализ ММП проводился методом спектральной флуориметрии. Также была проведена окраска нейронов гематоксилином-эозином после 5 дней применения препарата. Оценка изменений проводилась с помощью световой микроскопии.

Результаты. Применение аналога ангиотензина-4 (Dihexa) значительно увеличивало рост дендритов нервной ткани на модели культуры клеток PC-12, при этом снижая количество интерстициального матрикса в сравнении с контрольной группой. Исходя из анализа митохондриального потенциала наблюдается его повышение в сравнении с контрольной группой, исходя из 4 проб анализа ММП при дозировке препарата = 7 мг (коэффициент Стьюдента при анализе составил 11.3 (tэпм=11.3; $P<0,05$)), что говорит о повышении активности митохондрий внутри нейронов. Препарат Dihexa также снижал АФК в сравнении с контрольной группой, исходя из 4 проб анализа АФК с применением препарата в дозировке = 7 мг (коэффициент Стьюдента при анализе составил 10.3 (tэмп=10.3; $P<0,05$)) что свидетельствует о его антиоксидантных свойствах. Полученные данные демонстрируют, что Dihexa активирует синтез дендритов, что ценно в рамках профилактики когнитивных нарушений при митохондриальных заболеваниях. Снижение АФК и повышение ММП говорит о возможности применения Dihexa для профилактики осложнений, связанных с митохондриальными заболеваниями, например ишемия-подобные нарушения, связанные с дисфункцией митохондриального 1-го комплекса цикла переноса электронов при MELAS синдроме.

Заключение. На основании проведённого исследования можно заключить, что dihexa является перспективным препаратом для терапии митохондриальных заболеваний. Его способность усиливать дендриогенез, увеличивать ММП и подавлять АФК делает его потенциальным средством для замедления прогрессирования когнитивных нарушений и профилактики осложнений, связанных с дисфункцией митохондрий. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых методов лечения митохондриальных заболеваний, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

СТИМУЛЯЦИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ГОЛОДА ВЫЗЫВАЕТ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МУКОИДНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Дробленков А.В., Лебедев А.А., Пюрвеев С.А., Балаганский И.А., Эргашев О.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
droblenkov.a@yandex.ru

Введение. Сохраняющаяся до настоящего времени высокая, и в ряде стран растущая распространённость язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ) обусловлена отсутствием детального и систематического знания многозвеньевого патогенетического процесса развития данной патологии. Пептидами, у которых недавно обнаружен мощный регенераторный эффект, вырабатываемыми в желудке, кишке и мозге, является система грелина, обладающая местным и общим действием. Вместе с этим не разработана и модель развития ЯБЖ, в которой могли бы быть задействованы как классические, так и эндокринные, например, грелин-обусловленные механизмы, эффекты которых были бы доказаны при помощи морфологических методов.

Цель исследования – установить реактивные изменения слизистой оболочки желудка и предположить их наиболее вероятные причины в модели стимуляции гипоталамического центра голода.

Материалы и методы. Исследовали парафиновые срезы слизистой оболочки кардиальной части желудка у трёх групп половозрелых самцов крыс (n=18). У крыс экспериментальной группы ежедневно в течение недели, по 15 мин в день, стимулировали электрическим током центр голода, ассоциированный с латеральным гипоталамусом (n=6); в гипоталамус ложно-оперированных крыс (n=6) были введены электроды, на которые ток не подавали, крысы второго контроля были интактными n=6). В день окончания эксперимента всех крыс декапитировали и, после извлечения желудков, исследовали гистологические срезы слизистой оболочки в её кардиальной части. Изучали строение слизистой оболочки методами световой микроскопии, морфометрии и иммуногистохимии (для выявления секреторных гранул грелина при помощи моноклональных антител. В площади 0,015 мм^2 области её свободной поверхности подсчитывали количество жизнеспособных и погибших слизистых клеток, вычисляли площадь цитоплазмы жизнеспособных поверхностных и ямочных мукоцитов. В глубокой части слизистой оболочки подсчитывали число грелин-продуцирующих эндокринных клеток и устанавливали их площадь. Морфометрию проводили с помощью программы Imagescope (Электронный анализ, Россия). Медиану, верхний и нижний квартили определяли, используя программу GraphPad PRISM 6.0 (USA).

Результаты. Систематическая стимуляция структур латерального гипоталамуса в течение недели индуцирует выраженные дегенеративные изменения, гибель и торможение пролиферации слизистых клеток эпителия, выстилающего слизистую оболочку желудка, уменьшение размеров и числа грелин-продуцирующих гастроцитов.

Заключение. Выявленный дегенеративный процесс мукоидного эпителия слизистой оболочки желудка может быть грелин-зависимым, поскольку сочетается с явлениями дегенерации грелин-продуцирующих гастроцитов, системный продукт которых обладает выраженным регенераторным эффектом, влияющим на клетки-мишени различными путями. Полученные результаты косвенно подтверждают и развивают концепцию многозвеньевого неврогенно-эндокринного механизма образования эрозий и ЯБЖ, а также нацеливают на поиск фармакологических способов её лечения при помощи нашей новой модели прицельной стимуляции гипоталамического центра голода.

ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА И ПИРАЦЕТАМА НА ПОВЕДЕНИЕ DANIO RERIO В МОДЕЛИ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ

Ереско С.О., Лысаковский А.В., Запорожец Р.Р., Романовский А.С., Айрапетов М.И., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

erescko.sergei@yandex.ru

Длительное воздействие алкоголя (ДВА) изменяет в ряде структур головного мозга состав компонентов внеклеточного матрикса, что расширяет спектр имеющихся сведений о механизмах развития патологий в мозге после ДВА. Наблюдаемая повышенная активность фермента внеклеточного матрикса матриксной металлопротеиназы 9 (ММП9) может быть задействована в механизмах патогенеза поведенческих дисфункций после ДВА. Доксициклин способен ингибировать активность ММП9, исследование его эффектов с целью коррекции изменённого поведения после ДВА представляет интерес для психофармакологии. Моделировали ДВА на рыбах *Danio rerio* путем погружения на 20 мин в 1%-ый р-р этанола на протяжении 8-ми сут. Интактная группа по аналогичной схеме погружалось в аквариум с водой. По окончанию ДВА на протяжении 7-ми дней погружали на 50 мин в 1 л воды с растворённым соединением доксициклина (DOX, 700 мкг/л) или пирацетама (PIR, 700 мг/л). Третью группу рыб с ДВА помещали в 1 л воды без препарата. По окончанию воздействия рыб тестировали на уровень двигательной активности и тревожности. Используемый тест подразумевает анализ поведения рыб на 1-ой и 10-ой мин после помещения рыб в тестовый аквариум. Оценивается число пересечений секторов и время пребывания в верхней (S1), средней (S2) и нижней (S3) секциях. Повышение времени пребывания рыб в S3 указывает на уровень повышенной тревожности. На 1-ой мин число перечений секторов при ДВА было незначимо повышено. При отмене ДВА без лечения повышено в 1,5 раза, в группе с DOX повышено в 1,2 раза, в группе с PIR показатель не отличался от интактных рыб. На 10-ой мин в группах ДВА и отмены без лечения число пересечений секторов рыбами повышено в 1,5 раза, DOX не оказал влияния, в группе с PIR значения не отличались от интактной группы. Время пребывания в секциях на 1-ой мин – ДВА и отмена без лечения повышают пребывание рыб в S3 в 1,5 раза, PIR не повлиял, DOX нормализовал время пребывания рыб в секциях до значений интактной группы. Время пребывания в секциях на 10-ой мин – при ДВА незначимые изменения, отмена повышает время в S3 в 1,4 раза, DOX и PIR нормализуют время пребывания в S3. Использование DOX как ингибитора ММП9 в эксперименте позволило получить сведения о его способности снижать тревожность рыб, вызванную ДВА. Не было выявлено влияния на уровень двигательной активности, что может быть объяснено действием DOX на молекулярные механизмы тревожности при ДВА, но не двигательной активности.

ЦИНГУЛЯРНАЯ КОРА КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Ереско С.О., Бурмакина П.Г., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
erescko.sergei@yandex.ru

Начальным звеном на пути формирования алкоголизма служат изменения в регуляции когнитивных и мнестических способностей человека, что сопровождается утратой адекватного контроля над эмоциональным спектром. Причиной этому служат дисфункции в согласованной работе между префронтальной корой головного мозга и лимбическими структурами, а, как известно, связь между которыми реализуется при участии цингулярной коры.

Наркологи неоднократно обращали внимание на данный регион мозга в отношении пациентов с наркотической зависимостью. Имеются наблюдения, что толщина цингулярной коры снижается при систематическом употреблении алкоголя. Существуют сведения о проявлении в этом регионе мозга нейродегенеративных процессов у пациентов, систематически употребляющих алкоголь. Наблюдения за пациентами со времен С.С. Корсакова (Корсаковский синдром алкогольный) указывают на нейродегенеративные поражения в коре мозга, что всегда сопровождается изменением личности.

Фармакологические исследования, направленные на изучение влияния нейропротекторной терапии при моделировании начальных стадий развития алкоголизма, с параллельным анализом состояния цингулярной коры головного мозга и проявлениями когнитивных способностей были бы интересными для получения новых сведений о патогенезе алкоголизма и способах минимизации развития пагубных последствий.

В отделе фармакологии им. С.В. Аничкова (ФГБНУ ИЭМ») синтезирован ряд соединений, антагонистов AMPA рецепторов, обладающих нейропротекторными свойствами за счет своей хорошей способности проникать через ГЭБ, однако их потенциал изучен недостаточно. Получение таких сведений сможет позволить рассматривать данные соединения в доклинических испытаниях для применения их на ранних стадиях развития заболевания с целью своевременного предотвращения разрушения личности.

По причине исторических, этнических и генетических особенностей в России проблема злоупотребления алкоголем сохраняет свои показатели на высоком уровне, а учитывая наличие стратегий в государственной политике, направленных на минимизацию последствий пагубного воздействия алкоголя, проведение исследований в этом направлении представляет большой интерес на пути здоровьесбережения населения в нашей стране.

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА МОЗГОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОЕКЦИОННЫХ МЕТОДОВ ХЕМОМЕТРИКИ И ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Ефимов В.А.[1,2], Марных Д.В.[2], Демьянов М.А.[1,2], Косякова Г.П.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

e_fimov05@mail.ru

Актуальность исследования. Ранняя диагностика заболеваний, особенно онкологических, является критически важной для успешного лечения и повышения выживаемости пациентов. Разработка новых методов неинвазивной диагностики с использованием современных технологий анализа данных представляет значительный интерес для медицинского сообщества.

Цель исследования. Разработка и оценка эффективности системы ранней диагностики заболеваний на основе анализа мозговой активности крыс с применением проекционных методов хемометрики и искусственных нейронных сетей.

Материалы и методы. В качестве биологических детекторов использовались лабораторные крысы, чья мозговая активность в обонятельных центрах регистрировалась при предъявлении им проб выдыхаемого воздуха, полученных от здоровых добровольцев и пациентов с диагнозом рака легких. Полученные данные электрофизиологической активности преобразовывались в спектрограммы и анализировались с использованием проекционных методов хемометрики (нормализация, центрирование, автошкалирование, метод главных компонент). Для классификации образов по патологическому статусу пациента использовалась сверточная нейронная сеть

Результаты. В ходе исследования была разработана методология анализа мозговой активности крыс для ранней диагностики заболеваний. Построена и обучена модель сверточной нейронной сети на основе данных, предобработанных методом главных компонент. Точность прогнозирования составила 57%, что обусловлено ограниченным размером обучающей выборки, которое обусловлено малым числом измерений.

Выводы. Предложенный подход демонстрирует потенциал использования анализа мозговой активности животных в сочетании с методами машинного обучения для ранней диагностики раковых заболеваний. Несмотря на относительно низкую точность в текущем исследовании, метод показывает перспективность дальнейшего развития при увеличении объема данных и оптимизации алгоритмов многомерного анализа данных и нейронных сетей.

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Камалова М.Т., Яковлева Е.Е.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
mexri18@mail.ru

Введение. Висцеральная боль – частая причина обращения за медицинской помощью. Ее хронизация связана с центральной сенситизацией, ключевую роль в которой играет активация глутаматных NMDA-рецепторов, приводящая к гипералгезии и аллодинии. Существующие антагонисты имеют серьезные побочные эффекты, что обуславливает необходимость поиска новых селективных соединений. Разработка новых лигандов NMDA-рецептора, в частности производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, обладающих высокой анальгетической активностью и улучшенным профилем безопасности, представляет значительный интерес. Целью явилялось изучение анальгетического действия новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот в тесте «уксусные корчи» у мышей**.**

Методы исследования. Эксперимент выполнен на белых беспородных мышах-самцах (n=24). Для моделирования висцеральной боли использовали тест «уксусные корчи» (внутрибрюшинное введение 1 мл 1,5% раствора уксусной кислоты). За 15 мин до альгогена внутрибрюшинно вводили исследуемые соединения: ИЭМ-303 (50 мг/кг) и ИЭМ-2347 (10, 20, 40 мг/кг), контрольная группа получала физиологический раствор, группа сравнения – метамизол натрия (100 мг/кг). Фиксировали количество корчей и латентный период их появления. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера.

Результаты. Применение соединения ИЭМ-303 (50 мг/кг) приводило к уменьшению количества корчей на 87,4% и увеличению латентного периода на 220,1%, по сравнению с контрольной группой. Введение ИЭМ-2347 (10 мг/кг) уменьшало количество корчей на 89,4% и увеличивало латентный период на 442,3%, в сравнении с контролем, что значительно превосходит показатели в группе, получавшей метамизол натрия (83,1% и 213,4% соответственно). При введении соединения ИЭМ-2347 в дозах 20-40 мг/кг наблюдалось полное подавление болевой реакции у 100% животных.

Заключение. Новые производные имидазол-4,5-дикарбоновых кислот проявляют выраженный анальгетический эффект. Активность соединения ИЭМ-2347 в дозах 20-40 мг/кг превосходит таковую у метамизола натрия. Продемонстрирована дозо-зависимая анальгетическая активность, что позволяет рассматривать данные соединения в качестве перспективных потенциальных анальгетиков.

РОЛЬ HIF-1A И ЛАКТАТА В АНТИГИПОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА

Каширин А.О., Селина Е.Н., Родионова О.М., Крылова И.Б., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

kashirin.anton@mail.ru

Гипоксия является универсальным патологическим процессом, лежащим в основе многих заболеваний, и сопровождается нарушением биоэнергетической функции митохондрий. Ключевую роль в адаптации организма к гипоксическим условиям играет транскрипционный фактор HIF-1α, регулирующий экспрессию генов, ответственных за метаболическую адаптацию клеток, включая процессы, связанные с накоплением лактата. Исследование новых производных кумарина представляет значительный интерес для разработки препаратов, повышающих устойчивость тканей к кислородной недостаточности. Целью данного исследования была оценка антигипоксической активности новых производных кумарина ИЭМ-2266 и ИЭМ-2267 в сравнении с препаратом мексидол, а также изучение их влияния на экспрессию гена HIF-1α и концентрацию лактата при острой гипобарической гипоксии у крыс.

Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар, которых подвергали острой гипобарической гипоксии в барокамере на высоте 9500 м в течение 20 минут. Животные были разделены на группы: контроль (гипоксия без введения препарата), гипоксия с введением мексидола (100 мг/кг), гипоксия с введением ИЭМ-2266 (25 мг/кг) и гипоксия с введением ИЭМ-2267 (25 мг/кг). Уровень экспрессии гена HIF-1α в печени определяли методом Real-Time PCR, а концентрацию лактата в крови — колориметрическим методом. Дополнительно оценивали индивидуальный высотный порог для классификации животных по степени устойчивости к гипоксии.

Результаты показали, что производные кумарина значительно повышали устойчивость животных к гипоксии, увеличивая долю высокоустойчивых особей. Наибольшая эффективность была отмечена у ИЭМ-2267, который превзошел мексидол по антигипоксическому действию. Оба производных кумарина снижали экспрессию HIF-1α и концентрацию лактата, что свидетельствует об улучшении аэробного метаболизма и уменьшении тяжести гипоксического состояния. Снижение уровня лактата указывало на восстановление кислородного снабжения тканей и уменьшение зависимости от анаэробного гликолиза.

Таким образом, новые производные кумарина ИЭМ-2266 и ИЭМ-2267 продемонстрировали выраженную антигипоксическую активность, превосходя эталонный препарат мексидол. Эти соединения могут стать основой для разработки новых лекарственных препаратов, направленных на профилактику и лечение гипоксических состояний. Дальнейшие исследования механизмов их действия и профиля безопасности позволят расширить возможности их клинического применения.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОЭТАНОЛА И ИНТЕРМЕДИАТОВ КИСЛОТ ЦИКЛА КРЕБСА

Ким А.Е.[1], Шустов Е.Б.[2], Ганапольский В.П.[1], Болотова В.Ц.[3]
1 - ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия
3 - ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
alexpann@mail.ru

Идеальный нейропротектор должен устранять: 1) метаболический дисбаланс, 2) медиаторный (лиганд-рецепторный) дисбаланс, 3) оксидативный дисбаланс, 4) адгезивно-воспалительный (цитокиновый) дисбаланс, 5) апоптозный дисбаланс.

В Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете разработан ряд соединений с нейропротекторым действием, представляющих собой производные аминоэтанолов и кислот цикла Кребса, проходящих в настоящее время доклиничекое изучение.

Для фумаровая соль янтарного эфира диметиламиноэтанола получены следующие прогнозные направления активности (помощью программ PASS и Pharma Expert): агонист гормона роста (93%), стимулятор аденилатциклазы (87,8%), радиопротектор (78,4%), агонист глицинового сайта NMDA-рецептора (76,5%), ингибитор ацетилтрансферазы аминокислот (75,2%), ингибитор НАДФН-оксидазы (74%), ингибитор креатиназы (66,1%), ингибитор 2-оксоглутаратдекарбоксилазы (66,6%), ингибитор лизин-6-трансаминазы (65,4%), агонист ГАМК-С рецептора (65,3%), антигипоксант (64%), ингибитор ГАМК-аминотрансферазы (60,9%). Экспериментально установлено, что соединение проявляет свойство индукции экспрессии HIF-1a и TSPO, усиливает митохондриальный неогенез в гепатоцитах. Соединение показало существенный нейропротекторный эффект при комбинированном воздействии гипоксии и гипертермии на лабораторных животных. Оптимальные дозы – 25-50 мг/кг при пероральном приеме.

Янтарная соль фумарового эфира диэтиламиноэтанола показал выраженную антигипоксическую активность в тестах нормобарической, гемической и гистотоксической гипоксии, повышала выживаемость животных на модели двухсторонней необратимой окклюзии сонных артерий, улучшала координированность движений в тесте Ротарод после глобальной ишемии мозга, уменьшение очага поражения при фокальной черепно-мозговой травме (модель кортикального удара). Соединение улучшало когнитивные функции животных в тесте экстраполяционного избавления, а также скополаминовой амнезии), способствовало выработке и сохранению условных рефлексов пассивного избегания. Оптимальные дозы соединения находятся в диапазоне 10-75 мг/кг при пероральном введении.

В основе молекулярного действия данного соединения на когнитивные функции лежит оптимизации работы шипикового аппарата синапсов на модели амилоидной токсичности.

Оба соединининения продемонстрировали высокий уровень безопасности при однократном и коротком курсовом приеме (LD_{50} не определено и превышало 2500 г/кг массы животных. Фармакокинетика соединений благоприятна для перорального приема.

ГИПОТЕРМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Клименко Д.И.[1], Демидова Е.О.[1], Монахова Е.Е.[1], Зернова Е.Б.[1], Карпова М.Б.[1], Лапина Н.В.[1], Белякова Н.А.[1], Карпова И.В.[2]

1 - ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

dima.klimenko999@mail.ru

Гипертермия, возникающая при черепно-мозговой травме (ЧМТ), в большинстве случаев является центрогенной реакцией на повреждение головного мозга и в случае возникновения повышает вероятность летального исхода. Поэтому представляется актуальным поиск препаратов, препятствующих развитию посттравматической гипертермии в остром периоде. Одним из экспериментальных соединений, оказывающих гипотермический эффект, является 2-аминобензотиазол (2-АБТ).

Цель исследования: выяснить, способен ли 2-АБТ предотвратить развитие гипертермии при экспериментальной черепно-мозговой травме у крыс.

Эксперименты выполнены на 15 крысах самцах массой 240 – 290 г. Перед экспериментом всех крыс разделили на 3 группы: 1 — контроль (ЧМТ без лечения), 2 — контроль-лечение (ЧМТ + цитофлавин), 3 — опыт (ЧМТ + 2-АБТ). Черепно-мозговую травму моделировали на фиксированных бодрствующих крысах, нанося удар в область теменной части головы металлическим шариком массой 50 г, свободно падающим с высоты 1 м. После удара животным 2-й группы внутрибрюшинно вводили цитофлавин (Полисан, Россия) в дозе 0,2 мл/кг, а животным 3-й группы внутрибрюшинно вводили 2-АБТ в дозе 32,5 мг/кг, предварительно растворив в эквивалентном объеме физиологического раствора. Измерение ректальной температуры у всех животных проводили до ЧМТ, а затем через 5, 10, 15, 20 и 30 минут после травмы. Для определения тренда изменения температур в каждой группе использовали метод однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Межгрупповые различия на каждой временной точке оценивали по критерию Манна-Уитни.

По данным ANOVA, у крыс 1-й и 2-й групп были выявлены значимые тренды посттравматического роста температуры ($P<0,0001$). При введении 2-АБТ был обнаружен противоположный тренд: температура снижалась ($P<0,0001$).

При межгрупповом сравнении обнаружено, что начиная с 15-й минуты у животных 3-й группы (получавших 2-АБТ) температура становилась значимо ниже, чем у крыс без лечения ($P=0,0079$). Данный эффект сохранялся на 20-й ($P=0,0159$) и 30-й ($P=0,0079$) минуте наблюдения. Аналогичные результаты были получены при сравнении температур при лечении цитофлавином и 2-АБТ.

Таким образом, препарат сравнения цитофлавин оказался неэффективным для предотвращения гипертермической реакции на ЧМТ. Применение 2-АБТ при ЧМТ способствует снижению температуры уже на 15-й и сохраняется на 30-й минуте. Исследованный препарат обладает протективным антигипертермическим потенциалом и может быть перспективным для продления «золотого часа» при ЧМТ.

НЕЙРОТРОФИНЫ - ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ЗАВИСИМОСТИ И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ОПИОИДАМ. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Константинопольский М.А.
ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий"
makonstant.24@mail.ru

Актуальность. Нейротрофины BDNF и NT-3 и их миметики могут модулировать различные функции ЦНС, восприятие боли, формирование зависимости от веществ с наркогенным потенциалом, развитие толерантности к ним. Оценка указанных состояний обуславливает применение специальных поведенческих методов исследования на лабораторных животных. Выраженность зависимости от опиоидов оценивается по наличию поведенческих признаков у крыс, сопоставимых с симптомами физической зависимости, регистрируемыми у человека. Признаком зависимости следует считать поведение животных в тесте «условно-рефлекторного предпочтения места», (CPP тест), который позволяет оценить потребность животных посещать отсек камеры, ассоциируемый с получением опиоидов. Индикатором формирования зависимости, может быть развитие толерантности к исследуемому веществу, показателем которой является повышение его дозы, необходимой для достижения первоначального эффекта.

Методы исследования. Зависимость от морфина гидрохлорида вызывали его введением крысам в течение 5 дней в соответствии с разработанной ранее схемой, синдром отмены (СО) оценивали в тесте «открытое поле» после инъекции антагониста опиоидных рецепторов налоксона с последующей регистрацией 18-ти специфических поведенческих показателей СО и расчетом суммарного индекс (СИ) СО (Константинопольский М.А. и соавт.,1992-2013). В тесте CPP, морфин, морфин + пептид или пептид, вводили в течение 6 дней, через 24 часа оценивали влияние миметиков BDNF и NT-3 на предпочтение животными одного из отсеков 3-х камерной установки (Sun Diego instr.). Развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина изучали в тесте отдергивания хвоста (tail flick test, Ugo Basile) в течение 7 дней на фоне введения морфина, миметиков BDNF и NT-3 или их комбинации с морфином. Миметики нейротрофинов, разработанные в Отделе химии ФИЦ, вводили в/бр за 45 мин до применения морфина; данные обрабатывали статистически.

Результаты. Миметик BDNF, ГСБ-214, в дозе 1,0 мг/кг снижал значение СИ СО морфина на 41,5 %, $P < 0,05$; уменьшал время предпочтения, подкрепляемого морфином отсека камеры в тесте CPP на 55,2 сек, $P< 0,05$; сам пептид не обладал подкрепляющим действием, но предотвращал развитие толерантности к морфину к 6-му дню эксперимента через 45-й мин в tail flick тесте (гр. «морфин»- 106,5%; гр. «пептид+морфин» - 143,9%, $P < 0,05$). Миметик NT-3, ГТС-301, пролонгировал действие морфина_и значимо предотвращал развитие толерантности к нему к 7-му дню эксперимента на 90-й мин теста – гр. «морфин» - 105,6 %, гр. «пептид +морфин» - 150,6 %, $P < 0,01$.

Используемые методы оценки зависимости и толерантности позволили показать существенное влияние отдельных миметиков нейротрофинов на указанные состояния.

ЭФФЕКТЫ ЭКЗОГЕННОГО ПЕПТИДА KISS1 DANIO RERIO НА ДИНАМИКУ ПРОГЕСТЕРОНА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Костина М.И.[1,2], Глебская С.А.[1,2], Нужнова А.А.[1,2], Блаженко А.А.[1,2]

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

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

koctena@list.ru

Введение. Современная фармакология активно ищет новые регуляторы прогестерона — ключевого гормона репродукции, влияющего на имплантацию, течение беременности и предотвращение её прерывания. Перспективным кандидатом выступает нейропептид кисспептин, который через рецептор GPR54 стимулирует синтез гонадотропинов и может напрямую влиять на стероидогенез. Короткие пептидные формы кисспептина, обладающие высокой биодоступностью, представляют особый интерес для разработки терапевтических средств. Для их изучения оптимальной моделью служит *Danio rerio*, благодаря прозрачности эмбрионов, быстрому развитию, генетической гомологии с млекопитающими и наличию консервативных элементов кисспептиновой системы.

Материалы и методы. В исследовании применяли синтетический пептид кисспептин-14 (NVAYYNLNSFGLRY-NH_2), соответствующий консервативному участку kiss1 *Danio rerio*, синтезированный твердофазным методом. Эмбрионов инкубировали в растворах пептида (10, 20, 50 нг/мл) или контроле (0,9% NaCl), начиная с 9 часа после оплодотворения, и отбирали пробы в точках 10, 24, 48 и 72 часа. После проводили криогенную гомогенизацию и ресуспензирование в буфере. Концентрацию прогестерона определяли методом ИФА с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. Установлено дозозависимое и стадий-специфичное влияние кисспептина-14 на уровень прогестерона. Через 10 часов после оплодотворения наблюдали значительное повышение уровня гормона при концентрациях пептида 10 и 20 нг/мл ($p<0.01$ и $p<0.001$), На 24 часе развития стимулирующий эффект также отмечали при концентрации 10 нг/мл ($p<0.001$). К 48 часам достоверное повышение прогестерона регистрировали только при максимальной дозе 50 нг/мл ($p<0.05$). На 72 часе развития уровень прогестерона был повышен в группе 20 нг/мл ($p<0.05$).

Выводы. Полученные данные демонстрируют, что экзогенный кисспептин-14 оказывает значимое модулирующее влияние на уровень прогестерона в ходе эмбриогенеза *Danio rerio*. Эффект носит нелинейный дозозависимый характер и варьирует в зависимости от стадии развития, что свидетельствует о сложном механизме регуляции стероидогенеза на ранних этапах онтогенеза. Результаты исследования подтверждают терапевтический потенциал коротких пептидных аналогов кисспептина для разработки новых подходов к коррекции репродуктивных нарушений, ассоциированных с дисбалансом прогестерона, таких как невынашивание беременности и нарушения эмбрионального развития.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КИССПЕПТИНА 10 НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ KISS1 И KISS1R В ГОЛОВНОМ МОЗГУ КРЫС НА ФОНЕ РЕСТРИКЦИОННОГО СТРЕССА

Лизунов А.В.[1,2], Гольц В.А.[1,2], Лебедев А.А.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

izya12005@yandex.ru

Введение. Кисспептины – нейропептиды мозга, участвующие в реализации полового поведения. Локализация пептида сосредоточена в гипоталамусе, но также присутствует и в амигдале. Поскольку данные области отвечают за обработку эмоционального состояния, то стрессовые факторы негативно сказываются также же на гормональную систему.

Цель. Оценить экспрессию кисспептина и его рецептора после экспозиции рестрикционного стресса.

Методы. Для оценки экспрессии генов *Kiss1*и *Kiss1r* из препарированного гипоталамуса и амигдалы выделяли тотальную мРНК по стандартной методике. После выделения мРНК проводили реакции обратной транскрипции, а затем реакции ПЦР в реальном времени с праймерами к мРНК генам *Kiss1*и *Kiss1r*, в качестве референсных генов были взяты гены домашнего хозяйства *Beta-actin* и glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*).

Результаты. Для оценки влияния рестрикционного стресса на экспрессию генов *Kiss1* и *Kiss1r* была проведена количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени в гипоталамусе и амигдале у экспериментальных крыс. Сравнительный анализ показал, что у животных, подвергавшихся рестрикционному стрессу, уровень экспрессии гена *Kiss1* повышался в гипоталамусе и амигдале в 2 и 2.5 раза, соответственно. Экспрессия гена *Kiss1r* у животных, подвергавшихся рестрикционному стрессу, значимо не менялась в гипоталамусе, и повышалась в 3 раза в амигдале. Интраназальная инъекция препарата повышала экспрессию гена *Kiss1* в гипоталамусе в 4 раза при рестрикционном стрессе; в амигдале значимо не меняла экспрессию. Интраназальная инъекция препарата понижала экспрессию гена *Kiss1r* в гипоталамусе более чем в 20 раз при рестрикционном стрессе; в амигдале понижала экспрессию гена *Kiss1r* более чем в 12 раз при рестрикционном стрессе. Внутрибрюшинная инъекция препарата повышала экспрессию гена *Kiss1* в гипоталамусе в 35 раз при рестрикционном стрессе; в амигдале значимо не меняла экспрессию при рестрикционном стрессе. Внутрибрюшинная инъекция препарата понижала экспрессию гена *Kiss1r* в гипоталамусе более, чем в 5 раз при рестрикционном стрессе; в амигдале понижала экспрессию гена *Kiss1r* в 6 раз при рестрикционном стрессе.

Заключение. Поскольку эндогенный кисспептин локализован в представленных структурах, то можно рассматривать увеличение уровня экспрессии генов как компенсаторный механизм в ответ на стресс. Стоит отметить, что внутрибрюшинный способ введения оказывал выраженное действие, что может свидетельствовать о центральном действии препарата.

КОМПЛЕКСЫ АДДУКТОВ ФУЛЛЕРЕНА C_{60} КАК ВОЗМОЖНЫЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

Литасова Е.В., Крылова И.Б., Ильин В.В., Пиотровский Л.Б.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
llitasova@mail.ru

Фуллерен C_{60} и различные производные этой молекулы почти 40 лет являются объектом изучения ученых многих специальностей. Количество публикаций в научных журналах порядка 1000 ежегодно. Однако до сих пор вопрос о возможности применения фуллерена и его аддуктов для создания лекарственных препаратов остается открытым. Нами показана возможность создания системы доставки четвертичных аммонийных соединений в ЦНС на основе аддуктов фуллерена с аминокислотами, что является очень перспективным направлением для разработки новых лекарственных препаратов для лечения многих неврологических заболеваний (рассеянный склероз, болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, и другие нарушения, сопряженные с инсультами, травмами, злокачественными опухолями и инфекционными поражениями головного и спинного мозга и т.д.).

Синтезирован ряд аддуктов фуллерена C_{60} с аминокислотами (длинна алкильной цепи от 2 до 6), затем получен ряд комплексов этих аддуктов с молекулой гексаметония.

Исследована их противосудорожная активность на модели судорог вызванных введением никотина. Работа выполнена на белых беспородных самцах мышей массой 25 – 35 г. Соединения и препарат сравнения вводили в/б за 15 минут до введения никотина в дозе 14 мг/кг. В течение 15 минут после введения никотина наблюдали проявления судорог, замеряли латентный период, оценивали реакцию Штрауба, дикий бег, интенсивность проявления судорог и продолжительность судорог. Показано, что противосудорожный эффект комплекса на порядок превышает эффект самого гексаметония. Причем наблюдается пропорциональная зависимость эффекта от длины аминокислотного остатка. Наиболее выраженный эффект у комплекса ИЭМ-2197.

Далее проведено исследование острой токсичности этого ряда соединений, методом Прозоровского. Работа выполнена на белых беспородных самцах мышей массой 25 – 35 г. Животных распределяли по экспериментальным группам случайным образом. Исследуемые соединения и препарат сравнения вводили однократно натощак в/б. Каждое соединение испытывали в 4 дозах с логарифмическим шагом по 2 мыши на дозу. Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток. Показано, что токсичность снижается с увеличением длины цепочки аминокислоты, LD_{50} исследуемых препаратов от 200 до 700 мг/кг.

Таким образом, способность комплексов на основе C_{60} доставлять биологически активные молекулы в ЦНС, а также низкая токсичность этих комплексов делают их перспективными соединениями для дальнейших разработок на их основе лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ГЭБ РАЗЛИЧНЫМИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ IN SILICO, IN VITRO С ПОДТВЕРЖДЕНИЕМ РАСЧЕТНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАМИ IN VIVO

Литвинова М.В.[1], Андреев М.А.[2], Ильин В.В.[1], Лебедев А.А.[1], Бычков Е.Р.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский университет ИТМО", Санкт-Петербург, Российская Федерация

litvinova-masha@bk.ru

Введение. Для оценки эффективности лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний важно знать физико-химические свойства вещества, особенно, способность вещества проникать через клеточную мембрану. Существует множество методов для определения способности веществ проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Модель распределения вещества между мембраной и внеклеточной жидкостью можно выразить численной характеристикой распределения вещества (липофильностью), называемой logP, которую рассчитывают, как распределение вещества между органической фазой и водой. Целью было определить и сравнить значения параметров, которые могут выступать предикторами для преодоления ГЭБ *in silico, in vitro* и проверить полученные данные в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы. Для определения предикторов преодоления ГЭБ использовали методы *in silico* – Way2Drug и VEGA ZZ, *in vitro* – с помощью спектрофотометрии в УФ области для определения практического LogP и фармакологический анализ по эффекту после внутрибрюшинного введения веществ с помощью поведенческих тестов- открытое поле, пол-тест, крестообразный лабиринт, половая мотивация, ротарод.

Результаты работы. Определены значения предикторов преодоления ГЭБ для 6-ГДА, окситоцина, кисспептина-10 и галоперидола (DEEP, MEP, MLP, PSA, HBASS, HBDON, LogS, LogBB, LogP и др). Рассчитаны коэффициенты распределения исследуемых веществ по данным оптической плотности (6ГДА- -1,01; Кисс-10- -0,79; окситоцин- -0,816; галоперидол- -0,2). Проведено фармакологическое исследование проникновений веществ через ГЭБ по эффекту. сравнение теоретических (полученных *in silico),* экспериментальных (УФС) значений коэффициентов (LogP практ.) с фармакологическим анализом экспериментов in vivo. В результате всех анализов было установлено, что свойствами, благоприятствующими проникновению через ГЭБ, обладает только галоперидол.

Заключение. Показано, что результаты физико-химических свойств, полученные *in silico* и *in vitro* для прогнозирования преодоления лекарственных препаратов через ГЭБ, подтверждаются фармакологическим анализом на основе поведенческих эффектов.

ФОРСИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КАК МОДЕЛЬ АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

Лихтман Я.Б., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
yan-likhtman@yandex.ru

Введение. Форсированное введение лекарственных средств, потенциально обладающих наркогенными свойствами, широко применяется в экспериментальной фармакологии и наркологии.

Цель: Разработка модели аддиктивного поведения у крыс на основе градуального форсированного режима введения психоактивных веществ гипноседативной и психостимулирующей направленности.

Методы. У крыс использовали градуальный в повышающихся дозах режим введения психоактивных веществ (этанола, фенамина, кокаина, морфина, этаминала натрия, дексаметазона) с оценкой поведения в батарее тестов («открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, ротационный тест, «чужак-резидент», тест Порсолта, самостимуляция латерального гипоталамуса). На основании изменений в поведении выявляли элементы лекарственной зависимости, проявляющейся синдромом отмены, и оценивали экспрессию мРНК кортиколиберина в гипоталамусе и миндалине, рассматриваемых как биохимические маркеры зависимости.

Результаты. Модель форсированного (непродолжительного в возрастающих дозах) введения веществ на предмет выявления их возможного наркогенного потенциала может рассматриваться как перспективная для использования в экспериментальных наркологических исследованиях. Во-первых, по мере увеличения дозы подкрепляющие свойства препаратов психостимулирующей и гипноседативной направленности увеличиваются. Наиболее ярко это проявляется для психостимуляторов фенамина и кокаина, опиоидного аналгетика морфина и этанола, которые выраженно активируют реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс. Определение экспрессии мРНК кортиколиберина в структурах мозга, ответственных за формирование стрессовой реакции, у таких животных показало, что наибольшие значения в экспрессии мРНК кортиколиберина в миндалине регистрировали после введения дексаметазона и существенно более низкие значения – после введения этаминала натрия и морфина. В гипоталамусе повышенную экспрессию мРНК определяли после ведения этаминала натрия, этанола и морфина. Фенамин не активировал экспрессии мРНК ни в миндалине, ни в гипоталамусе.

Заключение. По-видимому, подкрепляющая система гипоталамуса обеспечивает однотипную реакцию на ведение наркогенов, тогда как система расширенной миндалины включает элементы как собственно подкрепления, так и стресс-реактивности. После отмены введения препаратов наблюдаются черты типичного синдрома отмены: изменение двигательной и исследовательской активности, эмоциональности, агрессивности, тревожности и депрессивности, которые воспроизводятся, по крайней мере, в течение 72 ч после форсированного введения препаратов и их отмены.

ОЦЕНКА ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТОВ ГИПОКРЕТИНА И ГРЕЛИНА

Лукашкова В.В., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
valeriyalu15@gmail.com

Введение. Гипокретины, или орексины, открытые на рубеже XXI века, представляют собой группу пептидов гипоталамуса, выполняющих специализированную нейроэндокринную и общебиологическую функцию регуляции эмоций в мозге позвоночных.

Цель. Анализ фармакологических эффектов новых антагонистов гипокретина анторекса и рецепторов GHSR1A агрелакса на ненарушенное и нарушенное социальной изоляцией и стимуляцией головного мозга эмоциональное и пищевое поведение крыс.

Методы. В опытах на крысах использовали комплекс поведенческих (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, резидент-интрудер, тревожно-фобическое состояние, закапывание шариков, отлучение детенышей от матери в раннем онтогенезе), электрофизиологических (вживление электродов в гипоталамус, самостимуляция латерального гипоталамуса, конкуренция самостимуляции и пищевого поведения, эмоциональное переедание, вызванное самостимуляцией) и фармакологических (введение антагонистов гипокретина и грелина) методов.

Результаты. Новый пептидный антагонист рецепторов гипокретина анторекс при интраназальном введении обладает анксиолитическим и седативным действием, снижая компульсивное поведение и не влияя на коммуникативную активность крыс. Сходно с анторексом анксиолитические свойства проявляет и антагонист грелиновых рецепторов агрелакс и его пептидный аналог гексарелин ([D-Lys3]-GHRP-6), особенностью действия которых является более выраженный эффект при стрессогенном воздействии на организм. Это предполагает разработку новых фармакологических подходов к лечению расстройств фобического спектра с использованием препаратов, модулирующих гипокретиновую (орексиновую) регуляцию. Кроме того, оба препарата (анторекс и агрелакс) уменьшали нарушения пищевого поведения, связанные со стрессом. Так, хронический стресс отнятия детенышей от матери в раннем онтогенезе вызывал повышение элементов компульсивного переедания у взрослых крыс. Интраназальное введение анторекса снижало проявления компульсивного переедания у крыс после отнятия от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи. В опытах с электрической стимуляцией латерального гипоталамуса у сытых крыс также развивались признаки переедания (булимии).

Заключение. Агрелакс при интраназальном введении снижал эмоциональное переедание, вызванное активацией системы награды латерального гипоталамуса. Поскольку эмоциональное переедание в значительной степени связано с клиническими расстройствами пищевого поведения, такими как булимия и компульсивное переедание, для лечения и предотвращения этой проблемы использование антагонистов грелина представляет практический интерес.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АМТИЗОЛА НА ЭКСПРЕССИЮ НЕЙРОГЛОБИНА В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Маркова Н.А.[1], Пачулия З.В.[2], Ганапольский В.П.[1], Глушаков Р.И.[2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

glushakoffruslan@yandex.ru

Аминотиоловые производные положили основу новому классу фармакологических препаратов, названных антигипоксантами. В настоящее время в классе антигипоксантов имеется несколько десятков соединений различного механизма действия, среди которых амтизол продемонстрировал выраженные эффекты при его использовании для защиты организма от воздействия экстремальных факторов. При этом, если короткие эффекты данного препарата достаточно известны, то по результирующим длительного воздействия амтизола, данные относительно скудные. Считается, что антигипоксанты при длительном введении способны влиять на экспрессию нейропротективных белков. Одним из белков, экспрессия которых повышается при гипоксии, является нейроглобин (Ngb), представитель группы кислород-связывающих белков, обладающий способностью регулировать жизнедеятельность клетки: в отсутствии стресса данный протеин обеспечивает кислородный гомеостаз нейронов, а при патологии – связывает свободные радикалы и монооксид азота, блокирует митохондриальные факторы апоптоза и подавляет окислительный стресс.

Целью нашего исследования было изучение влияния режима длительного введения амтизола на уровень экспрессии Ngb в ткани головного мозга.

Объектом исследования служили лабораторные животные – самцы мышей линии C3H-A, при этом после рандомизации служебным случайным образом с помощью генератора случайных чисел 10 лабораторных животных были включены в основную группу, 10 лабораторных животных служили группой сравнения. Основная группа получала амтизол внутрибрюшинно 1 раз в сутки в дозе 3.0 мг на 100 г лабораторного животного, растворенный в 1.0 мл физиологического раствора, группа сравнения для равнозначного стрессового воздействия – 1.0 мл физиологического раствора. Длительность введения препарата составила 10 суток. Эвтаназию лабораторных животных проводили методом декапитации, после чего выполняли забор участка ткани из лобной доли коры головного мозга мыши, из которого выделяли тотальную фракцию нуклеиновых кислот по стандартному протоколу экстракции. Концентрацию и качество выделенной РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop One (Thermo Fisher Scientific, США). Далее РНК была транскрибирована в кДНК с помощью набора для обратной транскрипции. Полученные в результате обратной транскрипции образцы комплементарной ДНК использовали для проведения реакций ПЦР в реальном времени по стандартной методике, при этом реакцию производили с обязательным присутствием отрицательных контролей. Последовательности праймеров исследуемого и референсного гена, кодирующего бета-актин и используемого для выравнивания количества транскриптов, были следующие: Ngb (прямой: 5′-CTCTGGAACATGGCACTGTC-3′, обратный: 5′-GCACTGGCTCGTCTCTTACT-3′), Actb (прямой: 5′- GAACG GTGAAGGCGACAG - 3′, обратный: 5′-TTGGGAGGGTGAGGGACT-3′). Для анализа данных количественной ПЦР применялся метод дельты-дельты Ct Ливак-Шмиттгена с последующим post hoc анализом, данные представлены в виде уровней log-трансформированных количество копий мРНК на 1 мл.

Установлено, что уровни экспрессии Ngb в коре головного мозга у лабораторных животных основной группы, которые получали инъекции амтизола, составили 1.26 ± 0.09, в то время как в группе сравнения 0.81 ± 0.19 ($p < 0.05$).

Таким образом, длительный режим введения амтизола приводит к повышению экспрессии гена нейроглобина в коре головного мозга.

НОВЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АГЕНТ CMP2 ПРОЯВЛЯЕТ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА

Мелентьева Д.М.[1], Зернов Н.[2], Камарян В.С.[3], Макичян А.Т.[3], Унанян Л.С.[1,3], Попугаева Е.А.[1]

1 - Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

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

3 - Российско-Армянский университет, Ереван, Армения

melenteva.dm.m@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА)- заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей памяти, в результате синаптической дисфункции. Согласно кальциевой теории БА синаптопротекторным эффектом обладает активация TRPC6 канала плазматической мембраны нейронов.

Производные пиперазинов- это малые молекулы, широко используемые в фармакологии. Ранее путем in silico анализа было найдено соединение (cmp2) из группы пиперазинов, активирующее TRPC6 канал. Также показано in vitro и in vivo, что cmp2 проникает через ГЭБ, проявляет нейропротекторные свойства и восстанавливает синаптическую пластичность в срезах мозга мышей 5xFAD (Zernov N, et al. SciRep. 2024).

В данном исследовании было подтверждено отсутствие внешних проявлений хронической токсичности cmp2 in vivo (10 мг/кг ежедневно). Тест Эймса подтверждает отсутствие у cmp2 мутагенных свойств. Поведенческие анализы показали, что cmp2 улучшает когнитивные функции 5xFAD мышей, в том числе улучшает память распознавания в тесте «распознавание нового объекта» и пространственную память в тесте «водный лабиринт Морриса». Также cmp2 восстанавливал дефицит контекстной и условно-рефлекторной памяти о страхе в тесте «условно-рефлекторное замирание» и положительно влиял на моторные функции 5xFAD мышей в тесте «хождение по перекладине» (Zernov N, et al. Int J Mol Sci. 2025).

Таким образом, результаты исследования подтверждают целесообразность дальнейшего изучения соединения cmp2 как потенциального средства для лечения болезни Альцгеймера. Для окончательной оценки терапевтической эффективности и безопасности cmp2 необходимо проведение дополнительных доклинических и клинических исследований.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках гос. задания по теме: «Научно-методическое и ресурсное обеспечение реализации мероприятий по повышению эффективности деятельности российско-национальных (славянских) университетов в Республиках Армения, Беларусь, Кыргызстан и Таджикистан по подготовке кадров для цифровой экономики, в том числе с использованием современных дистанционных технологий».

КОМБИНИРОВАННАЯ ОСТРАЯ ГИПОКСИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мосин О.А.[1], Евсеев А.В.[1], Беленький А.Э.[1], Степанов Д.В.[1], Евсеева М.А.[1], Переверзев В.А.[2], Семененя И.Н.[2], Павлюченкова О.В.[1]

1 - ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

2 - УО «Белорусский государственный медицинский университет»

hypoxia@yandex.ru

Введение. Вопрос о возможности использования антигипоксантов для коррекции комбинированных видов острой гипоксии до настоящего времени остаётся малоизученным. Для профилактики и лечения острых гипоксических состояний предпринимаются попытки применения фармакологических средств, многие из которых рассматриваются в качестве антигипоксантов. Наиболее ярко в этом отношении себя проявили производные аминотиолов, среди которых доминирует амтизол, к сожалению не получивший широкого применения в клинической практике. Также перспективным оказалось применение металлокомплексных соединений. Один из высокоактивных металлокомплексов, вещество πQ2116, представляет собой соединение на основе двухвалентного никеля и 4-гидрокси-кумарина.

Цель исследования – изучить возможности применения антигипоксантов на основе аминотиолов и металлокомплексов для коррекции комбинации острой гипоксии с гиперкапнией и анемической гемической гипоксии.

Методы исследования. Опыты выполнены на крысах-самцах. Животных делили на 6 групп по 7 особей в каждой. Две контрольные группы подвергались воздействию – 1) острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) и 2) комбинации гипоксических факторов, а именно, анемической формы гемической гипоксии (АГГ) с ОГ+Гк. Опытные группы получали фармакологическую защиту от острой гипоксии путём профилактического введения вещества πQ2116 или же амтизола в дозе50 мг/кг. Состояние ОГ+Гк моделировали, помещая животных в стеклянные ёмкости объёмом в 1,0 л, герметизируемые пластиковыми пробками. АГГ моделировали путём забора цельной крови из хвостовой вены в объёме 1,5% от массы тела.

Результаты. Сочетание АГГ и ОГ+Гк способствовало повышению продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк в сравнении с изолированным воздействием этой же модели. Применение вещества πQ2116 в ходе формирования ОГ+Гк, но без АГГ, обеспечивало более существенный защитный эффект, в сравнении с комбинацией. При этом, амтизол в случае изолированного воздействия ОГ+Гк обеспечивал эффект, сопоставимый с результатом, полученным при комбинации двух гипоксических состояний. Применение фармакологической защиты на фоне комбинации ОГ+Гк и АГГ проявлялось противоречивыми результатами. Амтизол в указанных обстоятельствах демонстрировал положительный, но слабый эффект, действие вещества πQ2116 приводило к резкому снижению резистентности животных к острой гипоксии.

Заключение. Комбинированное воздействие на организм ОГ+Гк и АГГ обладает положительным эффектом в отношении способности крыс переживать состояние острой гипоксии. В отличие от антигипоксантов, относящихся к производным аминотиола металлокомплексные соединения при данной комбинации утрачивают свой защитный эффект.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ КИССПЕПТИНА-10 НА ПОВЕДЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Мосолова С.Н., Пшеничная А.Г., Лебедев В.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Байрамов А.А., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
mosolova.sn@iemspb.ru

Введение. Кисспептины наряду с участием в регуляции репродуктивной системы организма, могут модулировать исследовательскую активность, настроение и эмоции у человека и животных, по-видимому связанное с широким распределением нейропептида и его рецепторов в лимбических структурах мозга. Показано, что кисспептины влияют на поведение крыс, связанное с алкоголем, особенно в контексте вознаграждения и зависимости. Целью работы являлось изучение действия кисспептина–10 на двигательное, исследовательское и эмоциональное поведение у хронически алкоголизированных крыс

Методы. Исследования выполнены на крысах самцах Вистар с полупринудительной алкоголизацией 15% раствором этанола в течение 6 мес. Исследования поведения проведены с помощью методов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Киспептин–10 вводили интраназально, в качестве контроля использовали введение физиологического раствора.

Результаты. При анализе влияния хронической алкоголизации в тесте «открытое поле» установлено снижение исследовательской активности по сравнению с контролем: снижение числа и времени заглядываний в норку и обнюхиваний. Наблюдалось и снижение двигательной активности по числу пересеченных квадратов, числу и времени актов локомоции, числу и времени вертикальных стоек. В то же время увеличился показатель эмоциональности по числу болюсов, снижению времени груминга. Увеличился также уровень тревожности по числу выходов и свешиваний с открытых рукавов с приподнятого крестообразного лабиринта. Введение кисспептина–10 вызывало у алкоголизированных крыс повышение исследовательской и двигательной активности. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» кисспептин–10 вызывал у хронически алкоголизированных крыс анксиолитический эффект, характеризующийся увеличением времени нахождения животных в открытом рукаве лабиринта.

Заключение. В работе показано снижение исследовательской и двигательной активности, повышение уровней тревожности и негативной эмоциональности после процедуры алкоголизации у крыс, что свидетельствует о развитии выраженного поведенческого дефицита и признаков дисбаланса центральных систем регуляции механизмов подкрепления и зависимости. Введение кисспепин-10 снижало указанный поведенческий дефицит. Способность кисспептинов модулировать поведение при алкоголизации предполагает их потенциал в качестве терапевтической мишени для лечения алкогольной зависимости.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АНТАГОНИСТА ГРЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АГРЕЛАКСА НА СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

Надбитова Н.Д.[1], Пюрвеев С.С.[1,2], Шамаева С.А.[1], Нетеса М.А.[1], Сергеева А.Д.[2], Орлова Э.Б.[2], Садыкова Д.Р.[2], Лебедев А.А.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

natali_805@mail.ru

Введение. Сильные и продолжительные стрессы могут быть опасны как для физического, так и психического здоровья человека. Нередко, стресс приводит к развитию или усугублению компульсивного переедания. Компульсивное переедание характеризуется рецидивирующими эпизодами поедания большого объема пищи с чувством утраты контроля над собой.

Методы исследования. В исследовании участвовало 150 самцов и 15 самок крыс линии Вистар. Для моделирования компульсивного переедания животные получали высококалорийную смесь на основе пасты "Нутелла" 3 раза в неделю при сохранении свободного доступа к стандартному корму и воде. Компульсивность в поведении оценивали с помощью теста закапывания шариков. В качестве стрессорных воздействий для разных групп животных использовали: материнскую депривацию, электростимуляцию конечностей, частичную сенсорную и полную внутривидовую изоляцию, острый витальный стресс. Антагонист рецепторов грелина Агрелакс вводили интраназально 1 мкг/1 мкл, по 10 мкл в каждую ноздрю в течение 7 дней.

Результаты. Проведена оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков. Опытная группа животных, получающая высококалорийное питание, закапывала достоверно большее количество шариков, чем контрольная ($p<0,01$). После 7-дневного курса Агрелакса, количество закопанных шариков значимо снижалось, доходя до значений контрольной группы ($p<0,05$). Отработана методика компульсивного переедания у крыс при выдаче высококалорийной пищи 3 раза в неделю. После 7-дневного курса Агрелакса, потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ($p<0,05$). Воздействие электростимуляции конечностей значимо увеличивало количество съедаемой высококалорийной пищи ($p<0,05$). После 7-дневного курса Агрелакса, потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ($p<0,01$). Стресс материнской депривации значимо увеличивал потребление высококалорийной пищи ($p<0,001$). После 7-дневного курса Агрелакса, потребление высококалорийной пищи снижалось до показателей контрольной группы. У животных выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции применение Агрелакса не дало выраженного эффекта снижения количества потребляемой высококалорийной пищи. У животных перенесших острое витальное воздействие применение Агрелакса не снижало количество потребляемой высококалорийной пищи.

Заключение. Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ ГРЕЛИНА YIL 781 И [D-LYS3]-GHSR-6 НА ИГРОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СТРЕССА ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Нетеса М.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
saintula@gmail.com

Расстройства игрового поведения — давно известная проблема, но с развитием электронных технологий их распространенность растет, при этом эффективные методы терапии до сих пор не разработаны. Патогенез данных расстройств связан со стрессом, включая умеренный бытовой, а также, как показывают новые данные, может модулироваться грелиновой системы (Надбитова и соавт., 2024). Цель исследования — изучить влияние антагонистов грелина на игровое поведение крыс в условиях умеренного стресса электростимуляции конечностей.

В работе использовали 16 самцов крыс Вистар (Рапполово, Ленинградская обл.). Поведение оценивали с помощью модифицированного игрового теста (МИТ) IOWA вероятности и величины подкрепления в установке со стартовой камерой и тремя рукавами (A1-3). В конце каждого рукава находится дозатор, выдающий семена подсолнечника: 1 семя при каждом заходе в A1 (наименее рискованный), 2 семени — при каждом втором заходе в A2, 3 семени — при каждом третьем заходе в A3 (наиболее рискованный). Крысы обучались 7 дней (по 1 семени в любом рукаве), затем 14 дней — по описанной схеме. Эксперимент длился 10 мин/день, не более 5 дней подряд с перерывом в 2 суток. За 18 ч до теста животные были голодными (вода — без ограничений). Электростимуляцию (FS, 0,6 А, 1 мин) проводили за 1 ч до МИТ раз в неделю. Растворы YIL 781 и [D-Lys3]-GHSR-6 (1 мкг/мкл) вводили интраназально (по 10 мкл в каждую ноздрю) через 30 мин после FS. Данные оценивали с помощью анализа ANOVA и теста Тьюки.

Воздействие FS значимо увеличивало количество переходов между рукавами лабиринта с 31,6±1,0 до 39,6±1,0 ($p<0,001$). [D-Lys3]-GHSR-6 не повлиял на количество переходов (43,5±2,6), а YIL 781 значимо их снизил по сравнению с показателями после FS (26,4±3,2, $p<0,001$). Также YIL 781 уменьшил процент выбора наиболее рискованного рукава A3 до 36,7±2,7% ($p<0,05$) по сравнению с показателем у крыс, на которых не оказывалось дополнительно воздействие 43,0±0,8%. FS и [D-Lys3]-GHSR-6 значимо не изменили процент выбора A3: 43,9±0,8 и 45,5±1,8 соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие электростимуляции конечностей в течение 1 минуты повышает мотивацию крыс к получению вознаграждения, что выражается увеличением количества переходов между рукавами. YIL 781 снижает количество переходов, повышенное в результате действия стресса, и, дополнительно, уменьшает импульсивность, так так значимо снижает процент выбора рукава A3 в тесте вероятности и величины подкрепления IOWA.

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ПЕПТИДА KISS1 У ЭМБРИОНОВ DANIO RERIO

Нужнова А.А.[1,2], Костина М.И.[1,2], Глебская С.А.[1,2], Блаженко А.А.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

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

lin.panaiotis@yandex.ru

Введение. В современной фармакологии перспективным направлением является поиск новых биологически активных соединений для репродуктивной медицины. Ключевой мишенью выступает нейропептид кисспептин, действующий через рецептор GPR54 и регулирующий секрецию гонадотропинов и стероидогенез. Для исследований используют модель *Danio rerio*, обладающую генетической гомологией с человеком, прозрачностью эмбрионов и проницаемостью оболочек для веществ. У *Danio rerio* изучение влияния кисспептина на кортизол особенно актуально, поскольку этот гормон является маркером стресса и влияет на развитие плода и течение беременности.

Материалы и методы. Изучали влияние синтетического кисспептина-14 (аминокислотная последовательность: NVAYYNLNSFGLRY-NH_2) на уровень кортизола у эмбрионов *Danio rerio*. Оплодотворенную икру инкубировали в чашках Петри (10 мл) с добавлением растворов кисспептина-14 в концентрациях 10, 20 и 50 нг/мл или физиологического раствора (0,9% NaCl) в качестве контроля. Воздействие пептидом начинали на 9 час после оплодотворения (стадия нейруляции). Эмбрионы культивировали до моментов отбора проб через 10, 48 и 72 часа после оплодотворения. Каждый образец состоял из 12 эмбрионов. Гомогенизацию тканей проводили криогенным методом. Концентрацию кортизола определяли с помощью коммерческой ИФА-тест-системы, содержание общего белка — по методу Брэдфорда.

Результаты. Установлено ингибирующее действие кисспептина-14 на уровень кортизола. Через 10 ч значимое снижение наблюдалось при концентрации 10 нг/мл ($p<0,05$). К 48 и 72 ч наиболее выраженный эффект отмечен для максимальной дозы 50 нг/мл ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). На 72 ч группа 50 нг/мл также значимо отличалась от групп 10 и 20 нг/мл.

Выводы. Показана способность синтетического кисспептина-14 значимо снижать уровень кортизола в ходе эмбриогенеза Danio rerio. Полученные данные открывают перспективы для разработки новых терапевтических стратегий на основе пептидных аналогов кисспептина для коррекции нарушений, ассоциированных со стрессом, и повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИГИПОКСАНТА 2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ С ТРЕВОЖНОСТЬЮ

Ованесов К.Б.[1], Горбачев В.А.[1], Юмагулов Д.А.[1], Левковский В.О.[1], Дадашов М.Л.[1], Шабанов П.Д.[2]
1 - ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
ovanesov2007@mail.ru

Актуальность. Нерешенным остается вопрос, рассматривать ли антигипоксанты как отдельную группу препаратов или отнести их к ноотропоподобным средствам, что выглядит более привлекательным с точки зрения их практического использования. Их этого вытекает и второй вопрос, каковы конкретные психофармакологические эффекты антигипоксантов, если таковые можно выделить отдельно.

Целью настоящей работы было исследование психофармакологических свойств антигипоксанта 2-этилтиобензимидазола сукцината у здоровых добровольцев с акцентуациями тревожного, депрессивного и тревожно-депрессивного характера, включая оценку влияния на высшие функции мозга (память, внимание), общее физическое и эмоциональное состояние, противотревожную и антидепрессантную активность на основе изучения свето- и цветовосприятия (компьютерное тестирование) и проведения бланковых методик опроса.

Методы. Объектом исследования были молодые люди, мужчины и женщины в возрасте 20-25 лет, проходящие обучение в медицинских вузах Санкт-Петербурга, без вредных привычек, видимых физических и психических отклонений, без тяжелых острых и хронических заболеваний. Из 290 испытуемых было рандомизировано 89 человек с акцентуациями тревожного, депрессивного и тревожно-депрессивного характера на основании клинических и субклинических значений в соответствии с госпитальной шкалой депрессии и тревоги (HADS) и тестом Спилбергера-Ханина на тревожность. Тесты (батарея включала 9 тестов на каждого человека) проводили трижды: 1) до исследования, 2) через 1 ч после приема однократного приема 2-этилтиобензимидазола сукцината 250 мг внутрь и 3) после 2-недельного его назначения по 1 капсуле 250 мг 2 раза в день утром и вечером, через 1 ч после последнего приема.

Результаты. Психофармакологические эффекты 2-этилтиобензимидазола сукцината проявлялись и после однократного приема препарата, и после курсового его назначения и сводились к улучшению высших функций мозга (увеличение концентрации и объема внимания, показателей оперативной памяти) и оптимизации эмоционального состояния в части уменьшения тревожности и депрессивности. Так, цветовосприятие у испытуемых, особенно в группе с повышенной тревожностью, значимо снижалось в зонах преимущественно синего, красного и белого, в меньшей степени зеленого цветов. Эффект был отчетливым уже после однократного приема препарата ($p<0,05$) и усиливался после курсового его назначения ($p<0,01$). Госпитальная шкала депрессии и тревоги Гамильтона (HADS) выявила достоверное ($p<0,05$) снижение уровней тревоги и депрессии после однократного приема препарата, которое существенно не менялось при курсовом его приеме. Эти данные частично коррелировали с шкалой Спилбергера-Ханина в части ситуационной, но не личностной тревоги, которая снижалась только после курсового приема препарата. Заметно возрастали показатели переработки информации в зрительном анализаторе, оцененные в тесте колец Ландольта, при этом значимый ($p<0,05$) эффект отмечен после курсового приема антигипоксанта, как в части увеличения концентрации внимания, так и возрастании объема перерабатываемой информации.

Заключение. На основании полученных данных можно заключить, что 2-этилтиобензимидазола сукцинат можно рассматривать и как антигипоксант, и как соединение ноотропоподобного действия, схожее по психофармакологическим эффектам с классическими ноотропами.

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КОМПУЛЬСИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС

Орлова Э.Б.[1,2], Надбитова Н.Д.[1], Пюрвеев С.С.[1,2], Садыкова Д.Р.[1,2], Сергеева А.Д.[1,2], Шамаева С.А.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

elina.orlova.b@mail.ru

Введение. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) занимает особое место среди тревожных расстройств. Оно интерпретируется, прежде всего, как тревожное заболевание, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги. Наиболее информативным тестом оценки в эксперименте ОКР является закапывание шариков у грызунов. Компульсивное поведение также служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости.

Методы исследования. В работе использовано 76 половозрелых крыс самцов линии Вистар массой 160-180 г. Исследовали действие антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на проявление компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после предъявления витального стрессорного воздействия в ряде поведенческих тестов: закапывание шариков, приподнятый крестообразный лабиринт, «открытое поле» и тест «резидент – интрудер». Психическую травму вызывали стрессирующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника. Группу крыс однократно помещали в террариум к тигровому питону. Питон удушал и заглатывал одно из животных в присутствии остальных, которые переживали ситуацию гибели сородича. Селективный антагонист OX1R рецепторов SB-408124 вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) в течение 7 дней после стрессирующего воздействия.

Результаты. После действия витального психического стресса у крыс отсрочено (через 7–10 дней) наблюдали два сопряженных поведенческих феномена — высокий уровень тревожности и увеличение числа закопанных шариков на фоне снижения коммуникативности, что трактовалось как посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР). Введение антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 после предъявления витального стрессорного воздействия снижал уровень тревожности, а также нормализовал коммуникативную активность животных и число закопанных шариков, то есть компульсивное поведение. Таким образом, орексиновая система является важным компонентом реакции на психотравмирующее воздействие.

Заключение. Антагонисты OX1R рецепторов орексина А могут потенциально рассматриваться как корректоры обсессивно-компульсивных расстройств на фоне ПТСР. Использование интраназального введения в клинике позволит применять малые дозы веществ и этим снижать их возможные токсические эффекты.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАВМЫ БОЕВОГО ВРЕМЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ГРЫЗУНАХ И ПОИСК ПУТЕЙ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Полоусов В.Д., Ереско С.О., Ал Лабед А., Крамскова М.А., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
awesome4n@gmail.com

Воздействие ударно-взрывной волны (УВВ) приводит к патологическим изменениям в организме. Эта проблема одна из самых актуальных в связи с непрекращающимися боевыми действиями по всему миру. Изучение воздействия УВВ вызывает всё больший интерес у отечественных и зарубежных учёных. Разработка и валидация способов моделирования последствий воздействия УВВ в эксперименте представляется актуальным направлением исследований.

Моделирование УВВ было выполнено по нескольким протоколам (воздействие разной интенсивности) на взрослых самцах крыс Wistar. УВВ моделировали с помощью разработанной установки в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». По окончанию воздействия УВВ при помощи эндоскопа с камерой оценивали состояние барабанных перепонок, а также ряд рефлексов. Поведение животных и клинические показатели крови оценивали в динамике на 2-ые, 7-ые и 14-ые сутки после УВВ. Для анализа поведения использовали тесты: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Водный лабиринт Морриса».

По окончанию моделирования воздействия УВВ отмечены разрывы барабанной перепонки в 60 % случаев. При анализе показателей поведенческих тестов наблюдалось увеличение показателей тревожности и исследовательского поведения на 7-ые сутки после УВВ, а также снижение двигательной активности на 7-ые сутки. Результаты поведенческого теста «Водный лабиринт Морриса» позволили сделать выводы о нарушениях со стороны когнитивных способностей у животных. Отмечалось повышение количества лейкоцитов, в частности, лимфоцитов, в крови на 7-е сут.

Выполненное нами исследование позволило получить высокую частоту встречаемости повреждений барабанной перепонки, изменения в клинических показателях крови и в поведении животных в динамике, что позволяет судить об эффективности изобретённой установки для моделирования УВВ и успешности проведения экспериментов по изучению воздействия УВВ на организм в эксперименте.

АНТАГОНИСТЫ ГЛУТАМАТНЫХ GLUA1 AMPA РЕЦЕПТОРОВ СНИЖАЮТ АДДИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ

Потапкин А.М., Лебедев А.А., Анисимов Д.В., Шабанов П.Д., Пюрвеев С.С., Небеса М.А., Гмиро В.Е.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

potanin.alexander@yandex.ru

Глутаматергические входы способны модулировать активность мезолимбической дофаминовой системы мозга, влияя на систему вознаграждения. Нами исследовано действие антагонистов AMPAR на проявление аддикции в моделях игровой зависимости и стресс-активированного компульсивного переедания.

Цель работы. Изучить влияние блокады GluA1 AMPA рецепторов на проявление импульсивного поведения в модели игровой зависимости, на роль в модуляции внеклеточного уровня дофамина в прилежащем ядре, на ионные токи на изолированных нейронах. Изучить антиаддиктивное влияние на модели компульсивного переедания;

Методы. Эксперименты проведены *in vivo* на крысах Wistar и *in vitro* – на изолированных нейронах *Danio rerio*. Исследовали действие вещества ИЭМ-1460 (дозы: 1, 3, 10 мг/кг, в/бр) на проявление импульсивного поведения в ходе острого эксперимента в модели игровой зависимости (Iowa Gambling Task) в трехлучевом лабиринте. Затем, крысы, предпочитавшие большее количество пищи при меньшей вероятности получения («азартные» крысы) оперировались для вживления электродов в прилежащее ядро и вентральную области покрышки (VTA). Оценивался выброс дофамина в прилежащем ядре в ответ на электрическую стимуляцию вентральной области покрышки методом прижизненной циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием. Оценивался выброс дофамин без фармакологических субстанций и при введении ИЭМ-1460 1 мг/кг, в/бр.

Вещество ИЭМ-1460 (доза: 3 мг/кг, в/бр) исследовалось на модели компульсивного переедания с ограниченным доступом на фоне стрессовой нагрузки. В качестве стрессового воздействия использовали электростимуляцию конечностей крыс или Foot-shock. Стрессовое воздействие приводит к значительному увеличению потребляемой пищи. Для опыта отбирались животные со сформированной пищевой зависимостью, затем в ходе острого эксперимента животным вводилось исследуемое вещество, которое влияло на пищевое поведение.

На изолированных нейронах рыб *Danio rerio* методом пэтч-кламп исследовали блокирующее влияние ИЭМ-1460 (концентрация в растворах 3 мкМ) на ионные токи, индуцированные аппликацией агониста AMPA рецепторов – каиновой кислоты.

Результаты. ИЭМ-1460 в дозе 1 мг/кг в/бр наиболее эффективно снижал проявление импульсивного поведения у крыс в модели игровой зависимости. ИЭМ-1460 1 мг/кг в/бр снижал удельный вес числа заходов в 3-й рукав лабиринта относительно числа заходов у группы крыс получающий физ. раствор с 46,55±1,86 % до 39,63 ± 2,80 % ($p \leq 0,01$). ИЭМ-1460 в дозе 1 мг/кг в/бр увеличивал выброс дофамина в NAc в ответ на электрическую стимуляцию VTA через 30 минут после введения.

На модели компульсивного переедания с ограниченным доступом на фоне стрессовой нагрузки введение ИЭМ-1460 (доза: 3 мг/кг, в/бр) уменьшало среднее количество употребленного продукта до 10.0 ± 0.9 г, что является достоверно ниже ($p \leq 0,01$) значений при отсутствии дополнительного воздействия (15.9 ± 0.5 г) и после электростимуляции конечностей – Foot-shock (FS) (18.6 ± 0.9 г).

In vitro методом пэтч-кламп ИЭМ-1460 оказывает выраженное блокирующее действие на AMPA глутаматные рецепторы. Степень блокирования AMPA рецепторов у ИЭМ-1460 составила 86,7±8%, в концентрации 3 мкМ.

Вывод. Данные исследования подчеркивают важную роль глутаматных AMPAR в формировании и поддержании аддиктивного поведения. Селективная блокада GluA1 AMPA рецепторов с помощью ИЭМ-1460 снижала проявление импульсивного поведения в модели игровой зависимости, увеличивала внеклеточный уровень дофамина в прилежащем ядре. ИЭМ-1460 эффективен в модели компульсивного переедания у крыс после стрессового воздействия. Фармакологические средства на основе антагонистов AMPA рецепторов могут быть эффективны для коррекции игровой зависимости и компульсивного переедания, вызванного психогенными стрессами.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НЕЙРОТОКСИКАНТАМИ

Потапов П.К., Шустов Е.Б., Мельникова М.В., Бельская А.В., Шемаев М.Е.
ФГБУ "Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова ФМБА России", Санкт-Петербург, Россия
forwardspb@mail.ru

Данные о средствах профилактики отдаленных последствий (ОП) острых интоксикаций (ОИ) нейротоксикантами показывают необходимость применения нейропротекторов.

Цель. Оценить эффективность нейропротекторов в качестве средств профилактики ОП тяжелых ОИ нейротоксикантами.

Методы. Однократное введение ацетата свинца (АС) и метанола (М) вызывало тяжелую ОИ у крыс с формирования ОП на 28 сутки (сут). Исследовалась летальность, сохранность у выживших животных норкового рефлекса (НР) в динамике на 7, 14, 21 и 28 сут и способности к скоростному бегу на тредбане (СБНТ) на 15 и 28 сут. Для профилактики ОПОИ использовали курсовое ежедневное введение со 2-х по 28-е сут препарата Цитиколин (Ц) в разовой дозе 100 мг/кг или Кортексин (К) в разовой дозе 5 мг/кг. Статистическая обработка осуществлялась методами частотного анализа с применением точного критерия Фишера.

Результаты. АС вызывал гибель 50% крыс, а его введенная доза (300 мг/кг) соответствовала $ЛД_{50}$. М в исследованной дозе (11.5 г/кг) вызывал гибель крыс с вероятностью 33% несмотря на то, что по данным литературы эта доза соответствовала $ЛД_{50}$. Применение Ц и К не снижало значимо летальность при ОИ АС и М. Исследование НР показало, что АС и М минимум на 2 недели полностью блокируют его воспроизведение, а исследовательское поведение оставалось сниженным у 50 - 60% крыс также и на 3 - 4 неделе. Применение Ц на модели ОИ АС не влияло на НР, а при ОИ М на 14 и 28 с повышало долю крыс, воспроизводящих НР (+44%; $p = 0.05$). Препарат К при применении после ОИ АС только к 28 сут восстанавливал исследовательское поведение (+57%; $p = 0.003$). При ОИ М этот эффект к 28 сут был выражен в большей степени (+87%; $p = 0.0004$). Одним из признаков неврологических нарушений, характеризующих развитие ОПОИ, является невозможность осуществления крысами СБНТ. Без применения средств коррекции в группе животных, выживших после ОИ АС, на 15 сут в 22% случаев крысы не выполняли заданную беговую нагрузку, а к 28 сут их доля достигла 50% ($p = 0.09$). При ОИ М на 15 с все крысы выполняли СБНТ, но к 28 с также 50% животных были не способны к СБНТ. Применение Ц не оказывало влияния на долю крыс, не способных к СБНТ, в то время, как К к 28 сут несколько снижал (на 17%; $p = 0.30$) этот показатель, что характеризует его способность к нормализации физической работоспособности.

Заключение. Препараты Ц и К проявляют разную выраженность эффектов в зависимости от химической природы токсиканта. Более высокую активность в отношении профилактики ОПОИ метанолом проявил Кортексин.

ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРНОГО АЛГОРИТМА ДЛЯ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА СТРУКТУР ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Придворов Г.В.
ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
gleb.pridvorov@gmail.com

Введение. Интеграция методов *in silico* в разработку позволяет значительно ускорить процесс поиска новых веществ с потенциальной биологической активностью за счет сокращения длительности этапа скрининга соединений-кандидатов. Разработка новых аналитических методов направлена на повышение точности прогноза, а также оптимизацию требований методик к вычислительным ресурсам. Одним из возможных путей представляется применение методов математического анализа как инструментов, обеспечивающих достижение обеих указанных целей.

Методы исследования. Разработан алгоритм, основанный на расчете бинарной меры сходства (расширенный коэффициент Жаккара) текстового представления химической формулы исследуемого соединения с аналогично представленными формулами из заранее собранной базы данных, основанной на информации о различных соединениях, разрешенных к использованию в здравоохранении и промышленности. Высокая степень химического сходства служила основанием для предположения о сходстве биологической активности. Выбор коэффициента Жаккара в качестве инструмента оценки обусловлен текстовым форматом данных, а также возможностью рассматривать его в качестве количественной меры сходства в дальнейших исследованиях.

Для валидации методики в экспериментальную выборку было включено 100 ранее изученных веществ с подтвержденной активностью, информация о которой была скрыта от оператора алгоритма для исключения предвзятости, а также не включалась в базу данных во избежание ложноположительных результатов. По итогам исследования спрогнозированная активность сравнивалась с доказанной с целью расчета точности прогноза.

Результаты. Согласно результатам анализа, прогноз как биологического эффекта, так и механизма действия совпал с известными данными для 66% соединений, включенных в исследование. При этом частичное совпадение (т.е. совпадение как минимум одного параметра) отмечено у 83% соединений, что подтверждает эффективность метода.

Заключение. Таким образом, предложенный алгоритм математического анализа может быть применим для проведения первичного скрининга, совмещая высокую скорость получения результатов и точность прогнозов. Перспективным направлением развития алгоритма является повышение доли полных совпадений прогноза, а также расширение применения коэффициента Жаккара в качестве количественного показателя потенциального сходства свойств.

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ КАК ФАКТОР ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА У КРЫС

Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сизов В.В., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
dr.purveev@gmail.com

Исследование влияния социальной изоляции в патогенез аддиктивных расстройств поведения представляет значимую медико-биологическую задачу, особенно в контексте ограничений социального опыта в период онтогенеза. Настоящая работа была нацелена на выявление связи между онтогенетической изоляцией и импульсивно-компульсивными проявлениями, рассматриваемыми как индикаторы преморбидной уязвимости к игровой и иным формам поведенческой зависимости.

У самцов крыс, выращенных в условиях изоляции (IS) с 21-го по 90-й день постнатального развития, исследовали механизмы аддиктивного поведения. Для оценки компонентов импульсивности применяли модифицированную Iowa Gambling Task в трёхлучевом лабиринте; компульсивность оценивали в модели прерывистого доступа к высококалорийной пище (формирование компульсивного переедания) и в тесте «закапывания шариков» после отмены калорийной диеты. У животных, демонстрировавших аддиктивноподобное поведение в лабиринте, имплантировали электроды в вентральную тегментальную область (VTA) и прилежащее ядро (NAc), обучали реакции самостимуляции VTA и телеметрически регистрировали внеклеточное высвобождение дофамина в ответ на электрическую стимуляцию зоны самоподкрепления. Изменения дофаминового уровня во внеклеточной среде NAc определяли методом быстрого циклического вольтамперометрического сканирования.

Крысы IS реже выбирали рукав с высокой вероятностью, но низкой величиной вознаграждения и чаще – рукав с низкой вероятностью, но высоким вознаграждением, что указывает на усиление поведенческой импульсивности. В модели компульсивного переедания у IS увеличивалось число подходов к кормушке, а после отмены высококалорийной пищи они проявляли более выраженную активность в тесте закапывания шариков. При этом у крыс IS с аддиктивноподобным поведением в лабиринте величина внеклеточного дофамина в ответ на электрическую стимуляцию зон самостимуляции VTA не отличалась от контрольной группы с аналогичным поведенческим фенотипом. Вместе с тем у животных IS отмечался более сильный дофаминовый ответ на комплексный раздражитель, сочетавший условный сигнал, использованный при обучении в лабиринте (свет), и стимуляцию VTA.

Таким образом, выращивание в условиях социальной изоляции приводит к усилению дофаминергического высвобождения в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию системы положительного подкрепления, что ассоциировано с выраженностью импульсивных и компульсивных компонентов аддиктивного поведения.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МОДУЛЯТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ СК2

Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
reichardt@mail.ru

В последние годы регуляция активности определенных групп генов, для лечения кардио/нейродегенерации, вирусной инфекции, рака, воспаления, и апоптоза – стала вполне решаемой задачей. В центре этих исследований оказались протеинкиназы и протеинфосфатазы. Протеинкиназа СК2 (casein kinase 2) является самой активной киназой в клетках мозга и выполняет до 25% всех фосфопротеомных реакций. СК2 регулирует прохождение сигнала к ядру, структуру хроматина, транскрипцию РНК, репарацию ДНК, процессы эндо/экзоцитоза и работу цитоскелета. СК2 играет ключевую роль в регуляции выживаемости клеток и апоптоза. Поэтому, во всем мире ведется поиск ингибиторов СК2 для комплексной терапии рака, и наоборот, активаторы СК2 представляются ценными инструментами для защиты клеток от окислительного стресса (ОС) и апоптоза. Стимулятором СК2 оказался, созданный в ИЭМе препарат этимизол. В СССР этимизол применялся, как дыхательный аналептик. Впоследствии, среди структурных аналогов этимизола (САЭ) были выявлены стимуляторы и ингибиторы СК2. Нейропротекторное и ноотропное действие САЭ изучали на моделях естественного старения, адаптации к гипоксии, и аномального эмбриогенеза у крыс (Рейхардт и Сапронов, 2007; Рейхардт и Шабанов, 2022). Эти модели объединяет высокий ОС и апоптоз. Нейрохимическую основу старения мозга составляют ОС и воспаление; гипоксия приводит к генерации АФК; а хлоридин-индуцированные аномалии развития связаны с повреждением ДНК из-за высокого включения dUTP. Во всех случаях САЭ оказывали защитное действие. У старых крыс (24 мес.) с амнезией УРПИ стимуляторы СК2 (5 мг/кг, в/б, однократно после обучения) повышали на 24-31% сохранение следа памяти; а при курсовом введении (7 дней) восстанавливали изоферментный состав и чувствительность NaK-АТФазы синаптических мембран к стимулирующему действию гормонов. Ранее было показано, что этимизол повышает выживаемость животных при острой гипоксии. Неожиданным оказалось, что адаптированные к гипоксии крысы (барокамера, подъем до 7000 м, 6 час, 20 дней) получавшие ингибитор СК2 (15 мг/кг, 7 дней) оказались более устойчивыми к острой гипоксической гиперкапнии, чем животные, адаптированные на фоне этимизола. В условиях генотоксического стресса ингибитор СК2 (10 мг/кг, в/б, 14-16 д.б.) также оказался эффективнее этимизола, предотвращая повреждения мозга, нарушения развития ЦНС, и эмоциональных реакций. Полученные результаты свидетельствуют о широком спектре поведенческих реакций в ответ на действие модуляторов СК2 из группы САЭ, необходимости дальнейшего изучения механизма действия этих соединений с целью вовлечения СК2-зависимых процессов в механизмы нейропротекции.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ У КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Сергеева А.Д.[1,2], Надбитова Н.Д.[1], Пюрвеев С.С.[1,2], Садыкова Д.Р.[1,2], Орлова Э.Б.[1,2], Шамаева С.А.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт Экспериментальной Медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, Санкт-Петербург, Россия

alinad.sergeyeva@yandex.ru

Введение. К факторам, которые могут провоцировать приступы компульсивного переедания, относятся психический и физический стресс, ограничения в питании, употребление высококалорийной пищи. Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются неконтролируемым потреблением пищи. Предполагается, что такое поведение, направленное на купирование негативного эмоционального состояния, обусловлено двумя ключевыми механизмами: сниженной чувствительностью к вознаграждению и усилением негативного аффективного реагирования.

Методы исследования. В работе участвовали 30 самцов крыс линии Вистар массой 200–250 г. Выращенных в условиях материнской депривации в онтогенезе (крысят после рождения со 2-го по 12-й день на 3 ч отлучали от матери). Для моделирования компульсивного переедания опытные группы получали дополнительное питание с высоким содержанием углеводов 3 раза в неделю по 1 часу в течение 45 дней. Компульсивность поведения оценивали с помощью теста закапывания шариков. Антагонист рецептора орексина-1 SB-408124 и антагонист рецептора орексина-2 TCSOX2, вводили интараназально 7 дней в дозе 1 мкг/мкл, 20 мкл.

Результаты. Проведена оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков. Опытная группа животных, получающая высококалорийное питание, закапывала достоверно большее количество шариков, чем контрольная ($p<0,01$). Прерывистое потребление высококалорийной пищи вызывало компульсивное переедание у крыс. Животные выращенные в условиях депривации от матери в раннем онтогенезе, потребляли достоверно большее количество высокоуглеводной пищи относительно контроля ($p<0,001$). При этом потребление стандартного брикетированного корма не изменялось.

Интраназальное введение антагониста OX1 SB-408124 снижало проявления компульсивного переедания у крыс на модели материнской депривации в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса введения препарата, так и после его введения. Интраназальное введение антагониста OX2 TCSOX2 достоверно не влияло на потребления высококалорийной пищи по сравнению с контролем.

Заключение. Данные, полученные в настоящей работе, предполагают новые фармакологические мишени коррекции расстройств пищевого поведения, и в частности, компульсивного переедания, вызванного воздействием стрессоров в раннем возрасте.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ НЕОКОРТЕКСА И ГИППОКАМПА НА ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНГИБИТОРА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЕЛЕНИЯ MDIVI-1

Скворцова К.А.[1,2], Романенко А.С.[1,2], Рябова М.С.[1,2], Воронков Д.Н.[1], Ставровская А.В.[1], Сухоруков В.С.[1,2]

1 - ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

2 - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

skvortsova_ka@mail.ru

Введение. Многие нейродегенеративные состояния сопровождаются сдвигом баланса митохондриальной динамики в нейронах мозга. Чаще всего при этом активизируется деление митохондрий, в обеспечении которого принимает участие ГТФаза DRP1. В связи с этим ингибиторы указанного фермента могут рассматриваться как потенциальные нейропротекторы в терапии различных неврологических заболеваний. Одним из наиболее изученных в этом отношении является препарат MDIVI-1. Однако данные о его воздействии на нейроны разных отделов коры головного мозга (ГМ) представлены в литературе в малом объеме.

Методы исследования. Крыс Вистар декапитировали спустя 14 дней после билатерального введения MDIVI-1 (по 2,33 мг в 5 мкл) в каждый желудочек (в/ж) ГМ (n=5). Животные контрольной группы (n=5) получали 0,9% р-р NaCl в/ж в том же объеме. Иммунофлуоресцентным методом исследовали распределение общей и фосфорилированной по остатку Ser616 формы DRP1 в телах нейронов V слоя сенсорной коры, полей CA1 и CA3 гиппокампа. Полученные данные соотносили с изменениями субъединицы I цитохром-с-оксидазы (MT-CO1) по интенсивности флуоресценции. Для анализа изображений и статистической обработки данных использовали программы: NIS Elements, ImageJ, GraphPad Prism. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты. Иммуногистохимический анализ показал, что общая форма DRP1 равномерно распределена в нейронах коры и гиппокампа в обеих группах. В то же время по яркости окрашивания фосфорилированной формы нейроны обеих групп гетерогенны.

В нейронах V слоя коры отношение DRP1/MTCO1 увеличивается по сравнению с контролем, в то время как отношение pDRP1/MTCO1 в этой же группе снижается.

В нейронах обеих зон гиппокампа таких отличий выявлено не было.

Заключение. Нейроны сенсорной коры и гиппокампа гетерогенны по интенсивности фосфорилирования DRP1 в нормальных условиях.

Введение препарата MDIVI-1 вызывает длительное (до 14 дней) снижение содержания фосфорилированной формы DRP1 и повышение (очевидно, компенсаторное) содержания общей формы этого белка в нейронах V слоя сенсорной коры ГМ, но не в пирамидных нейронах CA1-CA3 полей гиппокампа.

Таким образом, нейроны V слоя неокортекса демонстрируют большую чувствительность к MDIVI-1 по сравнению с нейронами гиппокампа, что может отражать их функциональные и молекулярные особенности и большую лабильность механизмов, модулирующих митохондриальную динамику.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ (проект No 24-25-00276).

ГАЗИРОВАНИЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ПУТЬ ИХ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ В НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ураков А.Л.
Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия
alurakov@bk.ru

Введение. Традиционный путь поиска и разработки новых лекарственных средств, основанный на синтезе новых химических соединений и изучении их биологической активности, требует очень много времени и средств. Кроме этого, такой путь имеет отношение к идеальным (виртуальным) условиям и не связан с готовым фармацевтическим продуктом.
Цель: Разработать путь создания новых лекарств за счет перепрофилирования старых (известных) лекарств с помощью их газирования.
Методы. В качестве пути разработки новых лекарств из старых (известных) лекарственных препаратов было предложено изменять состав и количество газов в лекарственных растворах и таблетках. При этом регистрировались механические, физические, химические и физико-химические свойства лекарственных препаратов при изменении их газирования, которые, в свою очередь, изменяют механизм действия лекарств при местном применении.
Результаты. На примере дистиллированной воды, водных растворов и таблеток известных лекарственных средств показано, как можно изменять содержание в них газов воздуха с помощью вакуума, пониженного, нормального и повышенного атмосферного давления и как изменение степени газирования лекарственных препаратов может изменять их механические, химические, физико-химические свойства, а также локальную фармакокинетику и фармакодинамику. Показано, что регулирование содержания газов в воде, водных лекарственных растворах и таблетках лекарственных средств позволяет существенно изменять их массу, величину объема, значение удельного веса, пористости, а также их физико-химические свойства. Установлено, что «газовое» изменение механических, физических, химических и физико-химических свойств жидких и твердых лекарственных препаратов является дополнительным резервом изменения (корректировки) механизма действия лекарственных препаратов, проявляющимся при их местном применении (на путях введения лекарств). Выяснено, что воздух и отдельные газы обладают самостоятельной биологической активностью. Более того, содержащиеся в лекарствах газы могут играть роль основных действующих веществ, вспомогательных и/или формообразующих веществ. Иными словами, изменение газирования лекарственных препаратов является способом изменения фармакологической активности реальных фармацевтических продуктов. Приводятся рецептуры новых лекарств препаратов, в которых газы являются вспомогательными, формообразующими или основными ингредиентами. На основании изобретенных лекарственных препаратов предлагается рассматривать газы как составную часть рецептуры некоторых лекарственных препаратов. Предлагается контролировать газовый состав лекарств как показатель их качества и фактор их физико-химической активности, который может играть важную роль при местном применении лекарственных растворов и таблеток.
Заключение. Регуляция содержания газов в лекарственных растворах и таблетках позволяет изменять их физико-химические свойства и механизм действия лекарств при их местном применении. Включение газов в рецептуру известных лекарственных препаратов позволяет создавать новые лекарства, в которых газ может являться вспомогательным, формообразующим, а иногда и основным ингредиентом.

МОДЕЛЬ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АКВАРИУМНЫХ РЫБ ДЛЯ СКРИНИНГА АНТИГИПОКСАНТОВ

Уракова Н.А., Ураков А.Л., Шабанов П.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
urakovanatal@mail.ru

Введение. Низкая устойчивость головного мозга к гипоксии и гипоксическое повреждение клеток мозговой ткани являются главными факторами биологической смерти людей и животных независимо от состояния здоровья, возраста и наличия патологических процессов в их организме.
Цель: Разработать биологическую модель внутриутробной гипоксии плода с использованием аквариумных рыб для скрининга антигипоксантов.
Методы. В качестве модели острой внутриутробной гипоксии плода была разработана модель с аквариумной рыбой, помещенной в малый объем пресной воды внутри бесцветной прозрачной емкости, которую затем герметизировали. При этом регистрировалась динамика биомеханики рыбы в проходящем свете в режиме реального времени.
Результаты. Нахождение аквариумной рыбы в воде объемом 5 мл внутри прозрачной герметично закрытой емкости обеспечивает моделирование гипоксии и регистрацию биомеханики рыбы. В начальный период гипоксии рыбы принимают малоподвижное состояние, а затем становятся полностью неподвижными, находясь в этом состоянии тем дольше, чем больше они имеют резервов адаптации к гипоксии. Внутри герметично закрытой емкости период неподвижности и жизнеспособности рыбы увеличивает гипотермия (охлаждение воды с рыбой) и введение терапевтической дозы перекиси водорода в воду, в которой плавает рыба. Продление периода гипоксии рыб выявляют следующие симптомы начала исчерпания резервов адаптации рыб к гипоксии: рыбы широко открывают рот, активно и часто прогоняют жабрами воду через рот и жаберные дуги, усиливают до максимальных значений колебательные движения боковых плавников. Дополнительно к этому темнеет цвет грудных плавников. Затем при сохраняющейся гипоксии еще несколько минут у рыб внезапно возникают периодические судорожное сокращения тела. Выяснено, что аэрация воды с рыбами, осуществленная до начала судорожных сокращений, сохранила жизнь 100% рыб, а аэрация воды с рыбами, осуществленная после начала у них судорожных сокращений, сохранила жизнь 80% рыб. При этом вода, в которой плавали рыбы в условиях гипоксии, сохраняла прозрачность, бесцветность и не имела испражнений. Антигипоксическое действие гипотермии может быть объяснено уменьшением интенсивности метаболизма рыб при понижении их температуры в соответствии с законом Аррениуса. Антигипоксическое действие перекиси водорода связано с расщеплением H_2O_2 в организме рыб до воды и молекулярного кислорода под влиянием каталазы. Установлено, что 100 мл раствора 3% перекиси водорода может выделить 1 л газа кислорода.
Заключение. Динамика двигательной активности аквариумных рыб при острой гипоксии аналогична динамике двигательной активности плодов у беременных женщин в третьем триместре беременности при материнском апноэ и может быть использована для оценки их резистентности к гипоксии и скрининга антигипоксантов.

КИССПЕПТИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ.
ФУНДАМКЕНТАЛЬНЫЙ И ПРИКЛАДНОЙ АСПЕКТЫ

Хохлов П.П., Блаженко А.А.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
platonkh@list.ru

Кисспептиновая система межклеточного сигналинга сегодня интенсивно изучается, количество публикаций возрастает в геометрической прогрессии. Материалом для настоящего дайджеста послужили источники PubMed и PubMed Central наряду с результатами экспериментов в Отделе фармакологии им. акад. РАМН С. В. Аничкова ФГБНУ "ИЭМ". Составляющие компоненты системы были открыты независимо друг от друга на пороге 21-го столетия. Система включает группу коротких пептидных лигандов, из RF семейства. Биологически активны пептиды от 10 до 54 аминокислотных остатков, но обязательно с группой RF-NH_2 на С-конце, второй компонент представлен G-белок сопряженным рецептором. В кисспептин-продуцирующих нейронах головного мозга система замыкает контур upstream сигнала половых гормонов и передает downstream сигнал на либерин-продуцирующие нейроны ядер гипоталамуса. Введение экзогенного кисспептина регулирует продукцию либеринов ядрами гипоталамуса. Кисспептиновый сигналинг также участвует в регуляции оси КРГ – кортикотропин – кортизол. Здесь сигналинг регулирует эмоциональное поведение. Также кисспептиновая система регулирует формирование нейроэндокринных механизмов в раннем онтогенезе. Показано участие кисспептинов в процессах имплантации и плацентации. Исследование молекулярных механизмов кисспептинов содержит фундаментальный и прикладной аспекты. Для фундаментальных наук важно многообразие физиологических функций кисспептиновой системы при значительной универсальности молекулярно-клеточных путей. С точки зрения прикладных аспектов перспективным может быть создание на основе кисспептинов диагностических тест-систем для регистрации патологий беременности; и на следующем этапе – разработка терапевтических препаратов для нейроэндокринологических и акушерских патологий. Анализ существующих в информационных источниках данных и результаты экспериментов, проводимых в Отделе фармакологии, приводят к ряду выводов. В аспекте фундаментальной физиологии и фармакологии кисспептиновая система представляет собой перспективную физиологическую модель для изучения пептидергических систем вообще. В прикладном плане это – объект для создания препаратов – регуляторов нейрогормональных механизмов репродукции у взрослых организмов, а также регулятивной роли кисспептинов в ходе онтогенеза. Следует утверждать целесообразность мониторинга кисспептинов при нарушениях репродуктивной сферы.

ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ИНСУЛИНА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ У КРЫС ПОСЛЕ ДВУХСОСУДИСТОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Черненко Е.Е., Печальнова А.С., Зорина И.И., Деркач К.В., Шпаков А.О.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
llystdi@gmail.com

Эндокринные нарушения часто возникают после перенесенной транзиторной ишемической атаки мозга (ТИА). Сахарный диабет 2-го типа (СД2), который ассоциирован с повышенным риском ишемии мозга, может усугублять эти процессы. Интраназально вводимый инсулин (ИвИ) широко исследуется в качестве эффективного нейропротектора при ишемическом повреждении мозга, а при СД2 способен улучшать периферическую чувствительность к глюкозе посредством гипоталамической регуляции, однако его эффекты при сочетанной патологии слабо изучены. Целью исследования стало исследование влияния ИвИ на чувствительность к глюкозе СД2-крыс на 7 сут. после эпизода ишемии-реперфузии переднего мозга (ИшР).

СД2 у крыс линии Вистар в возрасте 2 мес. моделировали с помощью 20-недельной высокожировой диеты и инъекции 25 мг/кг стрептозотоцина. Далее отбирали крыс с повышенной массой тела, дислипидемией и выраженной толерантностью к глюкозе по данным глюкозо-толерантного теста (ГТТ), далее моделировали ИшР. Двухсосудистую ИшР вызывали путем наложения лигатуры на общие сонные артерии на 10 мин. в сочетании с гипотензией. В качестве контрольной группы использовали ложно-оперированных крыс (СД2-ЛО). Инсулин в дозе 0.5 МЕ/крыса вводили крысам через 2 ч после окончания ИшР и далее ежедневно по 0.5 МЕ/крыса/сут. Через 7 сут. проводили ГТТ и оценивали уровень инсулина в крови методом ИФА.

ИшР привела к усилению нарушения чувствительности к глюкозе СД2-крыс, что подтвердилось ростом уровня глюкозы в крови через 15 и 60 мин ГТТ и увеличением AUC по сравнению с СД2-ЛО ($p < 0.05$). Обработка СД2-крыс ИвИ снизила уровень глюкозы и инсулина натощак ($p < 0.05$). По данным ГТТ введение инсулина улучшило чувствительность к глюкозе, что выразилось в снижении исследуемых показателей до уровня СД2-ЛО, но через 120 мин ГТТ различий в уровнях глюкозы и инсулина не обнаружено.

Мы впервые обнаружили, что краткосрочное введение ИвИ СД2-крысам, перенесшим ИшР, позволяет компенсировать постишемическое понижение чувствительности тканей к глюкозе, тем самым позволяет снизить вероятность постишемических эндокринных дисфункций.

Работа выполнена в рамках госзадания ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА НЕЙРОГЕНЕЗ ПРИ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ

Щулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В., Кружалов Н.А., Якушева Е.Н.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия
alekseyshulkin@rambler.ru

Введение. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – оригинальный российский препарат, обладающий выраженной нейропротекторной активностью. На данный момент подробно изучены механизмы антиоксидантной и антигипоксической активности ЭМГПС, а вот его влияние на процессы нейрорегенерации на данный момент не оценивалось.

Цель исследования – изучить влияние ЭМГПС на процессы нейрорегенерации при окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar массой 200-250 г. Окклюзия-реперфузия правой средней мозговой артерии моделировалась эндоваскулярно по методу J. Koizumi (1986). Длительность окклюзии составила 60 мин (1 ч). Во время начала реперфузии животным однократно внутривенно вводились физраствор или ЭМГПС в дозе 50 мг/кг. Через 4, 8 и 24 ч после начала реперфузии в ишемизированном полушарии оценивалось относительное количество молекул, регулирующих нейрогенез, методом вестерн-блот. Дополнительно через 24 ч после начала реперфузии анализировался размер инфаркта мозга после окраски 1% раствором 2,3,5,-трифенилтетразолия.

Результаты. При моделировании окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии объем некроза в пораженной гемисфере животных, которым вводили физиологический раствор составил 37,75±7,46%, введение ЭМГПС в дозе 50 мг/кг приводило к снижению объема некроза до 20,48±2,33% ($p=0,0006$). Моделирование окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии сопровождалось повышением уровня нейротрофических факторов IGF1, NGF и сосудистого фактора VEGF. Однократное внутривенное введение ЭМГПС в дозе 50 мг/кг во время реперфузии повышало количество нейротрофических факторов IGF1, NGF, BDNF и VEGF в ишемизированной области головного мозга по сравнению с введением физраствора, что приводит к усилению нейрорегенерации на всех сроках наблюдения (4, 8 и 24 ч после реперфузии), маркером которой является тубулин 3.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЭМГПС не только оказывает защитное действие на нейроны, но также может стимулировать нейрорегенерацию, повышая уровень основных регуляторных молекул.

ИССЛЕДОВАНИЕ АДДИКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА НОВОГО ЛИГАНДА NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА – ПРОИЗВОДНОГО ИМИДАЗОЛ-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИИ У КРЫС

Яковлева В.Г., Фасхутдинова А.Р., Яковлева Е.Е.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
barbaraya04@gmail.com

Введение: Изучение антиноцицептивных свойств фармакологических агентов, проявляющих модулирующий потенциал в отношении глутаматергической передачи, является перспективным направлением современной фармакологии. В качестве одной из ключевых позиций безопасности таких соединений рассматривают отсутствие у них аддиктивного потенциала, в отличие от опиоидных анальгетиков. В отделе нейрофармакологии получены новые лиганды NMDA-рецепторов – производные 4,5-имидазол-дикарбоновой кислоты, проявляющие выраженную анальгетическую активность в экспериментах у мышей и крыс. Целью являлось изучение аддиктивного потенциала производного 4,5-имидазол-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-2347).

Методы исследования: Работа выполнена на крысах самцах линии Wistar массой 250-320 г. Опытная группа внутрибрюшинно получала соединение ИЭМ-2347 в дозе 40 мг/кг, контрольная - 0,9% раствор хлорида натрия. Реакции самостимуляции (РСС) исследовали в оперантной камере Скиннера, оборудованной педалью. Формирование данной реакции лежит в основе доказательства способности аддиктивного вещества активировать системы внутреннего подкрепления. Для РСС необходим источник электрических импульсов, который позволяет осуществлять стимуляцию по постоянному току. Биполярные электроды имплантировали по стереотаксическим координатам в вентральную тегментальную область среднего мозга крыс. После имплантации переходили к выработке и стабилизации РСС, осуществляемых посредством методов «последовательного приближения» (нажатие на педаль). Под действием фармакологических агентов оценивали изменение параметров РСС (пороговой интенсивности), что позволяло оценить аддиктивный потенциал.

Результаты: Статистическая обработка итогов теста с РСС в оперантной камере Скиннера показала отсутствие достоверных различий между опытной группой и группой контроля, в отношении пороговой интенсивности стимуляции, являющейся параметром изменения РСС. Число нажатий на педаль в контрольной группе составило 50,2±2,2 при токе 34±4 мкА, в опытной группе при токе 38,7±2,8 мкА зафиксировано 46,2±1,2 нажатий ($n=6$, $p<0,05$). Результаты данных экспериментов позволяют сделать вывод о том, что в обеих группах животных не выявлено повышения порога интенсивности стимуляции (отсутствие изменения числа нажатий на педаль). Таким образом, в ходе исследования подтверждено отсутствие аддиктивного потенциала соединения ИЭМ-2347.

Заключение: Внутрибрюшинное введение нового лиганда NMDA-рецепторного комплекса - производного 4,5-имидазол-дикарбоновой кислоты (соединения ИЭМ-2347) в дозе 40 мг/кг не приводит к формированию лекарственной зависимости у крыс.

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

ВЛИЯНИЕ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ ПОСТУРАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА

Агапова Е.А., Куропатенко М.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Шабров А.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
sergeev.tv@iemspb.ru

Сложные колебательные постуральные нагрузки вызывают комплекс сопряженных реакций со стороны сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем организма. В результате достигаются выраженные и предсказуемые реакции организма, направленные на долговременное улучшение функционирования сердечно-сосудистой системы. Так, при колебательных движениях человека в пространстве создаются уникальные условия изменения и коррекции его гемодинамики. С помощью колебательных постуральных воздействий (ПВ) на организм пациента может быть оказано влияние, часто недостижимое другими средствами, связанное со значительным динамическим перераспределением крови в организме.

В представленной работе оценивались устойчиво-динамические гемодинамические состояния. Эти состояние на верхнем уровне обобщения характеризуется системными показателями: систолическим, диастолическим и пульсовым артериальным давлением (АД), ударным объёмом крови (УОК), общим (системным) сосудистым сопротивлением, частотой сердечных сокращений и внешней работой сердца. При этом с каждым новым ударом сердца (кардиоциклом) значения перечисленных показателей меняются, характеризуя новое гемодинамическое состояние. Эти изменения отвечают свойствам регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и условиям её функционирования, имея сложную взаимозависимость.

В исследовательских и диагностических целях важно оценивать степень участия в регуляции сердечно-сосудистой системы её различных составляющих и, в частности, вазоконстрикторных и вазодилятаторных реакций, а также инотропного эффекта, обеспечивающих адаптацию на системном уровне организма.

Целью работы являлось формализовать значимые параметры в пространстве признаков АД – УОК и дать их физиологическую интерпретацию для использования в системах автоматизированного анализа и коррекции гемодинамических состояний человека при оценке возможных границ вазоконстрикторных и вазодилятаторных реакций, а также границ инотропного эффекта.

Полученные результаты позволят определять интенсивность воздействий, дозируемых путем изменения углов подъема/наклона, скорости движения, последовательности и длительность нагрузок, а значит, может применяться для пациентов различной степени тяжести сердечно-сосудистой патологии. Следовательно, по ходу применения процедур их интенсивность может и должна корректироваться в соответствии с изменениями в состоянии пациента, определяемыми, в том числе, изученными параметрами системной гемодинамики.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ

Бакалкина Е.М.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
bakalkina.med@yandex.ru

Искусственный интеллект (ИИ) – ключевой драйвер трансформации в современном здравоохранении. Применение в практической медицине технологий ИИ, способных анализировать огромный объем данных, позволяет повысить точность диагностики, обеспечивает персонализированный подход к профилактике и лечению заболеваний, сокращает затраты медицинских организаций. Использование ИИ в биомедицинских науках ускоряет проверку научных медицинских гипотез и выводит на новый уровень возможности трансляционной медицины, позволяя изучать фенотипическую и генетическую структуру заболеваний и углублять фундаментальное понимание возникновения болезни, т.е. решать ключевые задачи, стоящие перед здравоохранением.

В России развитие ИИ в медицине является частью национальной стратегии, утвержденной Указом Президента №490 от 2019 года. Растущая цифровизация медицинских данных открывает широкие возможности для применения ИИ в здравоохранении. Применение ИИ в здравоохранении включает автоматизацию неклинических административных задач, повышение эффективности рабочих процессов, разработку лекарств и персонализированную терапию. Наиболее интенсивно развиваются такие области ИИ, как: машинное обучение (анализ электронных медицинских карт), компьютерное зрение (анализ результатов КТ, МРТ, маммографии, рентгеновских изображений и гистологических препаратов), технологии обработки естественного языка или речи и нейронные сети. Так, модели ИИ с нейронной сетью, имея в своей базе данных снимки КТ и УЗИ, помогают в диагностической практике: позволяют дифференцировать нормальную поджелудочную железу от аутоиммунного панкреатита, хронического панкреатита и рака поджелудочной железы; дифференцировать муцинозные и немуцинозные кисты поджелудочной железы с точностью до 98.5%, затрачивая на это значительно меньший временной ресурс. Технология дополненной реальности, объединяющая реальные объекты с информацией, хранящейся в базе данных устройства, при помощи AR-очков или шлемов активно внедряется в хирургическую практику. С помощью этой технологии, возможно детально планировать оперативное вмешательство в предоперационном периоде и моделировать операции в режиме онлайн. Уже сегодня используются разные типы хирургических роботов от управляемых вручную до обладающих полной автономией: хирургические комплексы Da Vinci и SPORT (Single Port Orifice Robotic Technology), роботизированная система наложения швов в ограниченном пространстве. К перспективным и активно развивающимся направлениям технологий ИИ в медицине в России можно отнести голосовых ассистентов; системы дистанционного мониторинга состояния здоровья пациентов (кардиомониторы, кардиотокография, системы мониторинга уровня глюкозы и т.п.) и устройства, непрерывно собирающие данные о здоровье пациента и передающие их для анализа в реальном времени, системы анализа big data для персонифицированного прогнозирования заболеваний и подбора индивидуальной терапии в рамках предиктивной аналитики и персонализированной медицины.

Однако существует целый ряд вызовов и ограничений, которые в первую очередь связаны с технологическими и морально-этическими аспектами. Необходимо совершенствование нормативной базы, определяющей использование ИИ в медицине, создание единой системы мониторинга работы ИИ-решений в системе Росздравнадзора для контроля их качества и безопасности, а также развитие ИТ-инфраструктуры в регионах. Для использования в клинической практике медицинские ИИ-системы должны быть зарегистрированы как медицинские изделия Росздравнадзором.

Учитывая происходящую цифровизацию практически всех современных диагностических методик, использование ИИ в ближайшем будущем станет абсолютно рутинным диагностическим инструментом. Создание автономно функционирующих роботических комплексов позволит выполнять оперативные вмешательства любой сложности с максимальным уровнем прецизионности и с учетом всех существующих факторов. Однако цель использования ИИ состоит не в том, чтобы заменить врача, а – служить ему помощником, так как ИИ это – лишь инструмент, хоть и высокоточный, а конечное решение должно оставаться за человеком.

УСИЛЕНИЕ ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕГО ЭФФЕКТА СЕМАГЛУТИДА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ЕГО КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ

Басова Н.Е.[1], Деркач К.В.[1], Зорина И.И.[1], Шпаков А.О.[1,2]

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

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

basovnat@mail.ru

В последние годы агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), в том числе семаглутид, для которого характерно пролонгированное действие, стали широко применять для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения. Однако, у части пациентов эти препараты имеют низкую эффективность, что делает актуальным поиск фармакологических подходов, позволяющих потенцировать восстанавливающие эффекты аГПП-1. Одним из них может быть их комбинированное применение с интраназальным инсулином (ИИ), который беспрепятственно попадает в мозг и, действуя через центральные механизмы, нормализует нарушенные при СД2 метаболические и гормональные показатели. Цель исследования состояла в изучении восстанавливающих эффектов семаглутида и ИИ при совместном и раздельном введении на метаболические и гормональные показатели у самцов крыс с СД2. Для индукции СД2 использовали комбинацию обогащенной насыщенными жирами диеты (продолжительность 15 недель) и однократной обработки стрептозотоцином (15 мг/кг, в/б). Лечение семаглутидом (50 мкг/кг/сутки, п/к) и ИИ (0.5 или 2.0 МЕ/крысу/сутки) осуществляли раздельно или совместно в течение 4 недель. Уровни инсулина, лептина и тиреоидных гормонов (fT4, fT3) в крови измеряли с помощью ИФА, толерантность к глюкозе и стимулированные глюкозной нагрузкой уровни инсулина и лептина оценивали в интраперитонеальном глюкозотолерантном тесте. Комбинация семаглутида и ИВИ нормализовала у СД2-крыс массу тела и жира, глюкозный гомеостаз, чувствительность к инсулину, показатели липидного обмена. Такая комбинация превосходила монотерапию семаглутидом по эффективности снижения массы жира, по восстановлению уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина и свободных жирных кислот, а также в большей степени снижала инсулинорезистентность. Несмотря на то, что монотерапия семаглутидом восстанавливала уровни тиреоидных гормонов, сниженные при СД2, в группе с совместным применением семаглутида и ИИ (2.0 МЕ/крысу) повышение уровня fT3 и соотношения fT3/fT4 было более выражено. Тем самым, совместное применение с ИИ повышает способность семаглутида восстанавливать метаболические и гормональные показатели, в том числе уровни тиреоидных гормонов, у крыс с СД2, что указывает на перспективы применения такой комбинированной терапии при лечении пациентов с диабетической патологией.

Исследование выполнено при поддержке госзадания № 075-00263-25-00 (ИЭФБ РАН).

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНОГО РИТМА СОПРОВОЖДАЕТ СОЦИАЛЬНУЮ АВЕРСИЮ У КРЫС ЛИНИИ КМ, С ЛАТЕНТНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И СНИЖЕННОЙ СОЦИАЛЬНОЙ МОТИВАЦИЕЙ

Бирюкова Л.М., Ребик А.А., Мидзяновская И.С.
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия
lidia.birioukova@gmail.com

Получено много данных, свидетельствующих о вовлечении вегетативной нервной системы и центральной автономной сети (ЦАС) в патогенез неврологических и психиатрических заболеваний. Один из параметров оценки работы этих систем - вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Известно, что в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС) ключевую роль играет префронтальная кора, являющаяся также частью ЦАС. Было показано, что у пациентов с различным фенотипом РАС возможны разные виды дисфункции автономной нервной системы.

Нами была изучена вариабельность сердечного ритма (ВСР) в модифицированном тесте на социальное поведение у взрослых самцов крыс линии КМ с латентной генетической конвульсивной формой эпилепсии и коморбидными нарушениями социального поведениями, обычно ассоциируемыми с РАС. Контрольной группой были здоровые самцы крыс материнской линии Вистар. Модифицированный тест на социальное поведение заключался в последовательном прохождении трех этапов: исследования пространства арены (10 минут) свободноподвижным экспериментальным животным, предъявлении в этом пространстве пустого контейнера с подстилкой из клетки незнакомого конспецифика (10 минут), и предъявлении контейнера с этим конспецификом (10 минут). Во время всего теста проводилась регистрация ЭКГ с помощью подкожного электрода. Анализ ВСР в 3х сессиях теста проводился с помощью ПО "Физиобелт" по следующим показателям: частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс централизации (ИЦ), относительное значение мощности волн высокой (HF(%)), низкой и очень низкой частот .

Показано, что у крыс линии КМ, в отличие от здоровых контрольных крыс линии Вистар, ЧСС при предъявлении социальных стимулов не менялась, HF(%) значимо увеличивался уже на этапе предъявления пустой клетки с запаховой меткой, тогда как ИЦ значимо увеличивался только при предъявлении клетки с крысой. При этом крысы линии КМ, в отличие от крыс линии Вистар, были менее подвижны при предъявлении стимулов и не предпочитали исследовать клетку конспецифика.

Таким образом, у крыс КМ с латентной генетической эпилепсией и дефицитарной социальной мотивацией изменение показателй ВСР при социальной стимуляции может отражать патологически повышенный тонус парасимпатической нервной системы и подавление активности симпатической нервной системы. Данный механизм реакции крыс линии КМ на стресс может отчасти объяснить особенности их поведения.

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МЫШЦЫ ГОЛЕНИ У МЫШЕЙ

Борзых А.А., Другова С.В., Машкин М.А., Орлова М.А., Курочкина Н.С., Андреев-Андриевский А.А., Попов Д.В.
ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия
borzykh.anna@gmail.com

Потеря массы и функциональных возможностей скелетных мышц актуальна для людей, находящихся в условиях постельного режима, а также для некоторых видов профессиональной деятельности. Гипокинезия/снижение сократительной активности вызывает выраженные изменения транскриптомного профиля (особенно в «медленной» *m. soleus*) у человека; при этом наблюдается увеличение экспрессии генов воспалительного ответа (некоторые цитокины, их рецепторы и белки сигнального пути транскрипционного фактора NFkB). Цель работы – оценить влияние снижения сократительной активности (модель антиортостатического вывешивания) с и без приема противовоспалительных препаратов на *m. soleus* мышей.

В работе использовали самцов мышей линии C57Bl/6 по 8 голов в каждой группе: нормоградный контроль (НМГ, растворитель), вывешивание (ВЫВ, растворитель) и три группы с ежедневным введением противовоспалительных веществ (аспирина (Асп) или целекоксиба (Цкб), в/ж введение) и гликозида из кизила лекарственного (морронизида (Мор), в/б введение). Через 14 сут. вывешивания выделяли и взвешивали мышцы голени и оценивали экспрессию генов воспалительного ответа и субъединиц NFkB в *m. soleus* с помощью метода ПЦР в реальном времени.

После вывешивания масса тела мышей уменьшалась на 11%, относительная масса мышц голени группы ВЫВ была ниже по сравнению с группой НМГ: на 7-8% для *m. gastrocnemius* и *m. plantaris* и на 35% для *m. soleus*. Введение противовоспалительных веществ не повлияло на массу тела и скелетных мышц. Несмотря на существенное падение мышечной массы *m. soleus* при вывешивании, экспрессия генов медиаторов воспаления (*Tnf, Il1b, Il6*) не различалась между всеми группами. Вывешивание привело к снижению на 70% экспрессии генов субъединиц NFkB, относящихся к каноническому (*p50)* и неканоническому (*p52*) пути; экспрессия субъединиц NFkB *RelA* и *RelB* не различалась между группами НМГ и ВЫВ. Введение Асп и Мор, но не Цкб, привело к снижению в 2 раза экспрессии *RelB* неканонического пути NFkB относительно группы НМГ.

Таким образом, в отличие от предыдущих исследований с участием добровольцев, 14-суточное снижение сократительной активности (антиортостатическое вывешивание) не приводит к увеличению экспрессии генов воспалительного ответа в *m. soleus* мышей, что может быть связано с видовыми различиями и длительностью вывешивания.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-25-00505.

ОПЫТ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЗА 2025 ГОД: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ. «ВСТАНЬ И ИДИ». КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ПАЦИЕНТ С. 45 ЛЕТ

Воейков И.М., Кучуркин М.А., Рашидова С.Н., Смирнова Л.О.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия
wan76@mail.ru

Актуальность: Комплексный подход в лечении пациентов улучшает отдаленные результаты восстановительного лечения у пациентов с ОНМК.
Цель: Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у пациента S. с использованием данного подхода**.**
Описание случая. Пациент С. 45 лет прошел через отделение медицинской реабилитации 4 раза (август 2024 года, декабрь 2024 года, апрель 2025 года и июль 2025 года) с основным заболеванием: ЦВБ. Последствия ОНМК по ишемическому типу от 04.12.2023 с правосторонним гемипарезом, правосторонней гемигипостезией.
Исходное состояние: симптомы орального автоматизма положительные, мышечный тонус повышен по пирамидному типа справа, мышечная сила справа снижена до 3 б, глубокие рефлексы справа и слева средней живости, нарушение чувствительности по всей правой стороне, пробу Ромберга не оценить.
Август 2024 – **ШРМ=5** (передвигается в коляске или прикован к кровати, нуждается в помощи в обслуживании)
Апрель 2024 – **ШРМ=3**
Состояние после 4 курсов реабилитации в ЦВМТ ФГБНУ ОМР: **ШРМ = 2** (пациент передвигается с тростью, способен к самообслуживанию, от посторонней помощи отказывается, выполняет все сам)
Материалы и методы:
Применялись современные технологии и оборудование, включая: Физиотерапевтические методы (BTL-5000, BTL-6000 SIS, ударно-волновая терапия MASTERPULS MP100);
Гипокси-гипероксические тренировки («OXYTERRA»);
Лазерную и магнитотерапию (ЛАТУС-Т, BTL-6000 High Intensity Laser).
Роботизированную механотерапию (ORMED-MOTO, ARTROMOT ACTIVE-K).
Биомеханическую коррекцию (Walker View, PROKIN-PK 252);
Нейромышечную стимуляцию («НеоСтим-16», «Миоритм 040»);
Магнитная стимуляция органов малого таза на аппарате Авантрон.
Результаты. Динамика восстановления: Улучшение мышечного тонуса и силы. Восстановление способности стоять и делать шаги. Увеличение дистанции ходьбы. Функциональные изменения: Повышение независимости в повседневной жизни, восстановление ИМТ.
Заключение. Метод "Встань и иди" показал положительную динамику в восстановлении двигательных функций у пациента С. Индивидуальный подход и мультидисциплинарная реабилитация играют ключевую роль в успешном восстановлении.
Перспективы: Эффективность методики для пациента С. в сравнении с традиционными подходами. Возможные ограничения (болевой синдром, спастичность, психологические факторы). Перспективы дальнейшей реабилитации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ СОВРЕМЕННОГО ВРАЧА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА

Воробьева А.В.
Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А.Семашко, Россия
vorobievaanna2010@yandex.ru

Актуальность. В течении последних пяти лет активно ведется поиск решения кадрового дефицита в медицинских организациях системы здравоохранения. Разрабатываются и реализуются социально- экономические мероприятия для поддержки медицинских работников городской и сельской среды. Очевидно, что реализация таковых мероприятий оказывается эффективной, если медицинский работник остается работать на своем месте, оказывая медицинские услуги прикрепленному населению, достигая тем самым полноценного функционирования медицинской организации.

Цель. Сформировать медико-социальный портрет современного врача городской поликлиники.

Методы: Респондентами в исследовании выступили медицинские работники (врачи (n = 400), оказывающие в городских поликлиниках первичную медико – санитарную помощь населению г. Москвы и Московской области). В исследовании применены методы: социологический метод, статистический метод, аналитический метод.

Результаты. Настоящее исследование посредством факторного анализа позволило предоставить всестороннюю характеристику личности врачебного специалиста городской поликлиники и сформировать медико – социальный портрет врача, оказывающего первичную медико – санитарную помощь населению.

В результате исследования выявлено, что основа медико - социального портрета врача амбулаторно – поликлинического звена, оказывающего первичную медико-санитарную помощь прикрепленному к медицинской организации населению представлена лицами женского пола и мужского пола преимущественно возрастной подгруппой от 41 до 50 лет, где женщины врачи не состоят в браке, имеют одного ребенка, проживают в квартире с хорошими условиями, оценивающие свое здоровье как удовлетворительное, не состоящие на диспансерном учете, а мужчины состоят в браке, имеют преимущественно одного ребенка и проживают в квартире с хорошими условиями, оценивающие свое здоровье как хорошее, не состоящие на диспансерном учете. Мужчины и женщины этой возрастной категории болеют острыми заболеваниями до 2 раз в год, имеют ряд хронических заболеваний, но не состоят на диспансерном учете.

При выборе лечащего врача для себя врачебные специалисты первичного звена здравоохранения рассматривают самостоятельное лечение. Основным методом укрепления собственного здоровья врачи применяют ежедневные прогулки на свежем воздухе. Из факторов риска хронических неинфекционных заболеваний следует отметить, что врачи не курят, алкоголь употребляют 1 – 2 раза в месяц, режим питания 3 раза в день. Врачи этой подгруппы трудоустроены на 1 – 1,5 ставки, рабочая смена составляет 8 – 10 часов, количество выходных дней составляет 1 -2. При выполнении своих трудовых обязанностей врачи отметили высокий уровень нервного напряжения. Врачи отметили наличие конфликтных ситуаций с пациентами или с их родственниками.

По результатам исследования установлено, что мотиватором в работе врача является его заработная плата, но отмечается ее низкий уровень и отдельно отмечено врачами отсутствие мер материального стимулирования. Причиной ухода из профессии может быть большая психо-эмоциональная нагрузка. Также отдельно следует отметить, что в большинстве медицинских организаций не предоставляются условия для восстановления и поддержания рабочего состояния врачебного специалиста, в том числе психологической разгрузки.

Согласно проведенному исследованию, становится очевидным, что действенными превентивными мерами для решения кадрового дефицита должны стать мера материальных стимулов в различных формах обеспечения, а также меры по созданию комфортных условий труда.

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ ПО ДАННЫМ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

Гимадиев Р.Р.[1,2,3], Губина Е.В.[1], Коваленкова Е.И.[2], Ракитина К.А.[2], Щеголев О.Б.[1], Вареха Л.А.[2], Артемьева О.А.[3], Макарчев А.И.[3], Вареха Н.В.[2]

1 - ООО «ЛАБХАБ», Москва, Россия

2 - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

3 - ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва, Россия

gimadiev_rr@pfur.ru

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой широко распространённое метаболическое нарушение, ассоциированное с развитием подагры, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. В последние годы достижения трансляционной медицины открыли новые перспективы для ранней диагностики ГУ с помощью методов машинного обучения (МО). Этот инновационный подход, основанный на комплексном анализе рутинных клинико-лабораторных параметров, позволяет выявлять группы риска за счет вычислительного анализа данных электронных медицинских карт и поиска скрытых закономерностей патогенетических взаимосвязей. Цель исследования – разработка и оценка точности модели МО для выявления ГУ по данным диспансеризации (пол, возраст, общий анализ крови, холестерин общий, глюкоза в крови). В исследование включены анонимизированные данные 84 335 человек, проходивших обследование в сетевых медицинских лабораториях. Средний возраст составил 51,6 ± 16,2 лет. Критерием ГУ принят уровень мочевой кислоты (МК) >360 мкмоль/л в соответствии с резолюцией Совета экспертов (Драпкина и соавт., 2023), вне зависимости от пола. Исходный набор данных был разделен на обучающую и тестовую выборки в соотношении 4:1. Для разработки бинарной классификационной модели использовался фреймворк LightAutoML, обеспечивающий автоматизированный подбор гиперпараметров и отбор значимых признаков. В исследуемой когорте нормоурикемия зафиксирована у 68,1% обследуемых (медиана 279 мкмоль/л [236; 318]), тогда как ГУ выявлена у 31,9% (медиана 414 мкмоль/л [384; 459]). Разработанная модель продемонстрировала умеренную точность в прогнозе ГУ (AUC ROC = 0,77) на тестовой выборке. Наибольший вклад в прогнозную модель внесли: демографические факторы (пол, возраст), показатели красной крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), уровень лейкоцитов и глюкозы. Таким образом, разработанная модель МО на основе рутинных показателей демонстрирует клинически значимую эффективность (77 %) в прогнозировании ГУ. Особую значимость представляет интеграция с данными диспансеризации, что создаёт основу для предиктивного скрининга. Такой синергетический подход не только повышает эффективность профилактических осмотров, но и способствует своевременному выявлению пациентов с бессимптомной ГУ, позволяя предотвратить развитие её осложнений. Перспективы дальнейших исследований включают валидацию модели на независимых когортах, оценку экономической эффективности, а также разработку алгоритмов маршрутизации пациентов с выявленным риском ГУ.

ПРИМЕНЕНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ИЗ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТЫХ ПОЛЫХ ОРГАНОВ НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛИ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА

Глазьева В.С.[1], Водопетова М.А.[1], Шершнева А.В.[2], Каргалинина К.Г.[2], Ахаладзе Д.Г.[2], Макаревич П.И.[1], Александрушкина Н.А.[1]

1 - Центр регенеративной медицины МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

2 - ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" МЗ РФ, Москва, Россия

glazievavalentina@mail.ru

Одним из перспективных методов регенеративной медицины является технология клеточных платов (КП) из мезенхимных стромальных клеток (МСК) – трехмерных конструкций, состоящих из клеток и наработанного ими внеклеточного матрикса (ВКМ).

Нативность конструкции, сохранность клеточного материала и секреторного потенциала могут оказаться полезными для поддержания репарации слизистых оболочек без избыточного рубцевания. Особенно это важно для полых органов, где фиброзные изменения приводят к развитию стеноза. Коллективом отработана модель послеоперационных стриктур пищевода крысы методом резекции слизистой. Развитие стеноза – уменьшение просвета пищевода в зоне вмешательства более чем в 2 раза по сравнению с интактными образцами – на 14 день после операции подтверждается результатами гистологического исследования.

Поиск терапевтических механизмов КП из МСК при операциях на пищеводе откроет новые возможности для разработки методов стимуляции заживления. Кроме того, на сегодняшний день существуют ограничения применения КП из МСК в связи с тем, что не представлены их параметры оценки качества и биологической активности, не разработаны стандартные протоколы получения. Целью наших исследований является изучение механизмов организации клеточной культуры в трехмерные конструкции, что позволит разработать протоколы получения КП заданных характеристик в установленные сроки.

В работе апробирован протокол получения КП из МСК и проведена детальная характеристика МСК жировой ткани, полученных от доноров. Было показано, что скорость сборки КП из МСК не зависит от пола и возраста донора. В ходе анализа графиков кривой роста клеточной культуры было продемонстрировано, что клеточные культуры МСК с длительным временем лаг-фазы формируют КП в более длительные сроки, однако скорость сборки КП не зависят от скорости роста клеточной культуры. Качественным и количественным анализом было выявлено, что содержание коллагена I и IV типов положительно коррелирует со сроками сборки КП, поэтому данные критерии могут использоваться на ранних этапах отбора клеточных культур. В настоящее время проводится анализ параметров, необходимых для стандартизации протоколов получения КП из МСК. Результаты, полученные в данной работе, позволят расширить знания не только о фундаментальных механизмах сборки КП, но и зарегистрировать новые показания для клинического применения.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-25-00096, https://rscf.ru/project/25-25-00096/.

ВОЗРАСТНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ДИСФУНКЦИИ: ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ

Гончарова Н.Д., Чигарова О.А., Ермолаева А.М., Оганян Т.Э., Тимошенко Н.В.
Курчатовский комплекс медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт», Сочи, Россия
ndgoncharova@mail.ru

Проблема возрастных эндокринных дисфункций и их связи со стресс-зависимой патологией и негативными факторами окружающей среды актуальна вследствие резкого увеличения заболеваемости социально-значимой возрастной патологией (сердечно-сосудистой, психиатрической, эндокринной, нейродегенеративной) из-за расширения диапазона стрессовых факторов, среди которых значительная роль отводится световым загрязнениям окружающей среды. Целью настоящего исследования явилось изучение индивидуальных особенностей старения ключевых адаптивных эндокринных систем (гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, ГГАС; гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, ГГТС; островкового аппарата поджелудочной железы, ОАПЖ) и влияния постоянного освещения (ПО) на их активность в эксперименте на самках макак резусов, различающихся по возрасту и адаптивному поведению (здоровое стандартное, SB и тревожное/депрессивноподобное, DAB). До начала опытов животных в течение 4 нед адаптировали к условиям раздельного содержания и процедуре взятия образцов крови. При проведении эксперимента различали базальный период (контрольный, до начала ПО) и собственно экспериментальный (4-8 нед), на протяжении которого экспериментальные животные подвергались экспозиции постоянного освещения (330-400 лк) с помощью светодиодных ламп (модель 71302 NLL-G-N8-18-230-4K-G13, Navigator), а контрольные животные - естественному чередованию дня и ночи.

Выявлены нарушения в функционировании эндокринных систем у старых животных в базальных условиях, более выраженные у особей с DAB. Так, при старении у животных с DAB, в отличие от животных со SB, повышалась реакция кортикотропина (АКТГ) на острое стрессовое воздействие (ОСВ); развивалась относительная резистентность ГГАС к регуляции по механизму отрицательной обратной связи с повышением базальных уровней АКТГ и кортизола в послеполуденное – ночное время, гипотироксинемия и ослабление секреторной активности щитовидной железы на фоне ее специфической активации. ПО оказывало выраженное ингибирующее действие на величину подъема секреции тироксина в ответ на введение тиреолиберина и тиреотропина у старых животных, но концентрации трийодтиронина у молодых животных; ослабляло реакцию кортизола на ОСВ; индуцировало ослабление инсулин-продуцирующей функции ОАПЖ у особей с DAB и формирование метаболического дисбаланса с повышением уровней глюкозы и триглицеридов. Таким образом, при старении у приматов с DAB развиваются более выраженные эндокринные дисфункции, чем у индивидов с SB, приводя к гормональному и метаболическому дисбалансу, способных оказывать существенный вклад в развитие возрастных социально-значимых заболеваний. ПО ускоряет развитие возрастных эндокринных и метаболических нарушений. Мониторинг поведения индивидов, а также функций ключевых адаптивных эндокринных систем перспективен для ранней диагностики возрастной патологии, ее предупреждения и персонализированного лечения.

Исследование выполнено при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (проект №123011300084-1).

К ВОПРОСУ О РЕАКТИВНОСТИ ТКАНЕВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

Горбулич А.В., Одинцова И.А., Миргородская О.Е., Мурзина Е.В.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
alenagor_vma@bk.ru

Лечение поражения тканей кожи после воздействия радиационного фактора является приоритетным направлением в радиобиологии. Особую значимость для обоснования методов лечения имеют гистологические методы исследования. Ткани кожи, как пограничного органа, первыми подвергаются негативным внешним воздействиям, при этом гистологической характеристике ее тканевых и клеточных структур не всегда уделяется достаточное внимание. Цель исследования охарактеризовать реактивные изменения некоторых тканевых компонентов кожи при однократном рентгеновском облучении различными дозами. Объект исследования – половозрелые беспородные мыши-самцы с массой тела 20–23 г (n=50), содержащиеся в стандартных условиях сертифицированного вивария. С помощью рентгеновской установки РУМ-17 животных облучали дозами радиационного воздействия 6,5 Гр, 7 Гр, 7,8 Гр. Каждой дозе облучения соответствовала отдельная экспериментальная группа животных. Контролем служили необлученные животные (n=5). Взятие материала для исследования производилось на 9-е сутки после облучения. Фрагменты кожи спины животных фиксировали в 10%-м забуференном растворе формалина и обрабатывали по стандартной методике для световой микроскопии. Готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На 9-е сутки после облучения животных в дозе 6,5 Гр отмечено наличие большого количества вакуолизированных базальных и шиповатых кератиноцитов с измененной формой гиперхромных ядер, что характерно для гибнущих клеток. Толщина дермы по сравнению с контрольными показателями снижена за счет истончения как сосочкового, так и сетчатого слоев. Межклеточное вещество соединительной ткани, локализующейся вокруг волосяных фолликулов, выглядит более светлым и содержит мало клеточных структур, что указывает на межклеточный отек вследствие выхода плазмы крови из поврежденных кровеносных сосудов. При облучении в дозе 7 Гр также отмечена гибель эпителиоцитов росткового слоя многослойного плоского ороговевающего эпителия, изменение показателей ядерно-цитоплазматических отношений ядросодержащих клеток эпидермиса, что свидетельствует об изменениях в цитодифференцировке. При облучении в дозе 7,8 Гр отмечен паракератоз. Показатели толщины дермы в экспериментальных группах обратно пропорциональны поглощённой дозе радиации организма. У животных всех экспериментальных групп выявлена инфильтрация дермы лимфоцитами в различной степени и наличие тучных клеток на разных стадиях секреции. Выявлены некоторые реактивные изменения тканевых структур кожи при ее радиоиндуцированных поражениях.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЦИФРОВИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Гранатович О.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
granatovich.ov@iemspb.ru

С 2019 года в Санкт-Петербурге активно внедряются инновационные технологии, позволяющие сделать медицинские услуги более доступными, удобными и эффективными для всех петербуржцев. Разработано и внедрено 40 электронных сервисов, в том числе для пациентов, медицинских работников, руководителей здравоохранения. Важным стратегическим элементом проекта стал портал «Здоровье петербуржца», который объединяет медицинские данные и услуги для горожан.

Обеспечено информационное взаимодействие с информационными системами учреждений медико-социальной экспертизы, Социальным фондом России, Единым государственным регистром ЗАГС и межведомственного электронного взаимодействия с Росгвардией. Так, все направления на медико-социальную экспертизу, листки нетрудоспособности, медицинские заключения на оформление допуска на право владения оружием оформляются только в электронном виде.

По итогам 2024 года достигнуты впечатляющие результаты: 3,1 млн. электронных рецептов, 47,6 млн. эпикризов, 340 млн. лабораторных тестов, 100% электронных больничных листов передано в Реестр электронных медицинских документов Единой государственной информационной системы здравоохранения (далее – ЕГИСЗ). Более 2,9 млн. петербуржцев воспользовались услугами в Личном кабинете пациента «Мое здоровье» на Госуслугах.

Портал «Здоровье петербуржца» стал центральной платформой для доступа петербуржцев к медицинским данным и услугам, на которой можно записаться на прием к врачу, просмотреть историю болезни, получить льготный рецепт, воспользоваться календарями беременности, прививок и многое другое.

В 2025 в городе планируется к внедрению электронный сервис дистанционного мониторинга состояния здоровья пациента, предназначенный для удаленного информационного взаимодействия врача и пациента, а также телемониторинга жизненно важных показателей здоровья. Создание данного сервиса актуально как для самих пациентов, так как им предоставляется возможность наглядно видеть всю информацию о собственном здоровье, так и для лечащих врачей, которые могут оперативно отследить критические изменения важных показателей здоровья и скорректировать план лечения.

Важно отметить, что на сегодняшний день врачам доступна информация о состоянии здоровья пациентов в электронном виде посредством отдельного ресурса «Портал врача», который аккумулирует все электронные медицинские документы, созданные в государственных медицинских организациях Санкт-Петербурга. Наряду с государственными медицинскими организациями к государственной информационной системе в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга подключились 146 частных медицинских организаций.

По итогам 2024 года Санкт-Петербург достиг высокого уровня цифровой зрелости отрасли «Здравоохранение» (100%), о чем свидетельствуют ключевые показатели.

ВЛИЯНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ ИССЛЕДУЕМОЙ СУБСТАНЦИИ НА МОДЕЛИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Дорошенко А.С.[1,2], Лифанов Д.А.[2], Слижов П.А.[1]
1 - Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
2 - "Российский центр неврологии и нейронаук", Москва, Россия
anytador2004@mail.ru

Регенеративная медицина использует гидрогели как матриксы, способные воспроизводить ключевые свойства внеклеточного матрикса и создавать микроокружение, способствующее восстановлению тканей. Альгинат натрия (1,5%) обладает биосовместимостью и удобством формирования *in situ*, но ограничен низкой клеточной адгезией. Добавление 5% свиного желатина повышает биологическую активность системы, сохраняя её механическую стабильность и интеграцию. Такая композиция стимулирует ангиогенез, заживление и иммунную регуляцию, что делает актуальной её доклиническую оценку *in vivo*.

Материалы и методы. Животные: самцы крыс линии Wistar, n = 12 в каждой группе.

Препараты: гель на основе 1,5% раствора альгината натрия в физиологическом буфере без/с добавлением 5% свиного желатина. Официнальная мазь "Левомеколь" (контроль).

Модель травмы: полнослойная рана диаметром 25 мм, нанесённая циркулярным ножом. Нанесение: ежедневно в течение 20 и 27 дней на раневую поверхность.

Динамику заживления оценивали с помощью кривых Каплана-Мейера, сравнивая медианное время достижения 25%, 50% и 75% эпителизации. Статистическую значимость определяли log-rank test.

Результаты. В контрольной группе заживление проходило равномерно, и к 22 - 25 суткам большинство ран достигали площади ≤ 10 мм². Оба опытных геля показали неоднородный эффект. Часть ран заживала быстрее контроля (≤ 2 мм² к 22 суткам), другая часть – медленнее (20 - 70 мм²), что привело к высокой вариабельности данных. Хотя при стандартном критерии заживления (≤ 10 мм²) статистически значимых различий с контролем выявлено не было, наблюдалась тенденция к ускоренному заживлению в отдельных подгруппах.

Заключение. Таким образом, композитный гель действует как базовый раневой покров, но без дополнительных биоактивных компонентов (например, факторов роста) его эффект неоднороден. Добавление желатина улучшает матриксную поддержку, однако из-за индивидуальных тканевых ответов результаты могут варьироваться, что требует дальнейших исследований.

НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЦИТИКОЛИНОМ

Зуева И.Б.[1], Ким Ю.В.[2], Березин Н.С.[3]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

3 - Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

iravit@yandex.ru

Актуальность. В настоящее время есть данные, что в основе двигательных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией лежит поражение церебрального микроциркуляторного русла, сопровождающееся гипоперфузией участков головного мозга, ответственных за когнитивные и двигательные функции. Однако, исследования среди пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией практически не встречаются.

Цель исследования. Изучить влияние препарата Энцетрон-СОЛОфарм (цитиколин) на нейродинамические характеристики психической деятельности у пациентов с артериальной гипертензией среднего возраста.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с гипертонической болезнью II стадии. Пациенты были рандомизированы на две группы: основную группу (n=20 человек, средний возраст – 48,33±5,03 лет) и контрольную группу (n=20 пациентов, средний возраст – 47,52±4,41 лет). Пациенты основной группы получали базисную гипотензивную терапию и цитиколин для приёма внутрь по 1000 мг в сутки. Пациенты контрольной группы принимали только базисную гипотензивную терапию. Длительность исследования составила 30 дней. Исходно, через 10 и 30 дней проводилось нейропсихологическое тестирование. Выполнялся тест Н.И. Озерецкого на реципрокную координацию рук, проба на сжимание пальцев, с подсчётом количества сжатий левой и правой руками за 20 секунд.

Результаты. В основной группе пациентов через 10 дней терапии цитиколином (Энцетрон-СОЛОфарм) неустойчивость при ходьбе уменьшилась у 10 (50%), головокружение у 14 (70%), слабость у 17 (85%) больных. В то время как в контрольной группе неустойчивость при ходьбе уменьшилась у 4 (20%), головокружение у 3 (15%), слабость у 6 (30%) больных.

По результатам выполнения методики «Сжимание пальцев» выявлена положительная динамика в основной группе пациентов через 10 дней (справа улучшение на 17,7%, слева на 11,9%) и 30 дней (справа улучшение на 18,9%, слева на 9,1%). В контрольной группе значимой положительной динамики выявлено не было.

По данным результатов выполнения пробы на реципрокную координацию рук определялась достоверная положительная динамика в основной группе пациентов по сравнению с контрольной (38,58±12,04 и 44,02±11,70 пар, $p<0,05$; 39,81±11,53 и 38,97±12,27 соответственно, $p>0,05$).

Через 30 дней после начала исследования в основной по сравнению с контрольной группой зарегистрирована устойчивость полученных результатов.

Выводы. Применение препарата Энцетрон-СОЛОфарм (цитиколин) у пациентов с артериальной гипертензией оказывает положительное влияние на нейродинамические характеристики психической деятельности. После проведённого лечения через 30 дней выявлен устойчивый эффект в отношении нейродинамических характеристик.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАТУСА МЕДИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Ильичева Е.Ю.[1,2], Муружева З.М.[1], Тихомиров А.Д.[2], Карпенко М.Н.[1], Пучкова Л.В.[1,2]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский университет ИТМО", Санкт-Петербург, Россия

ilicheva.eu@iemspb.ru

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением, которым страдают более 1% людей старше 60 лет и 4% старше 85 лет. Для пациентов с БП часто характерен дисгомеостаз меди, который отвечает за образование активных форм кислорода (АФК) и фибриллогенез. Однако взаимосвязь между нарушением метаболизма меди и развитием БП остается неизученной.

Мы проанализировали показатели статуса меди у 50 пациентов с БП и 50 здоровых людей одного возраста и показали, что общая концентрация меди в сыворотке крови, оксидазная активность и концентрация иммунореактивного церулоплазмина (ЦП, основного медь-транспортного белка сыворотки крови позвоночных), а также количество атомов меди на молекулу ЦП были снижены у пациентов с БП по сравнению со здоровыми людьми. Дальнейший анализ показал, что низкая концентрация меди в сыворотке крови связана с развитием БП и особенно влияет на развитие немоторных симптомов БП. При этом у пациентов с БП не обнаруживается корреляция между концентрацией меди и уровнем оксидазной активности ЦП. Обработка образцов сыворотки крови медь-хелатирующей смолой Chelex 100, способной связывать Cu(II), показала, что ЦП пациентов с БП теряет лабильные атомы меди по сравнению с ЦП здоровых людей. Однако это не влияет на активность фермента. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дефицит ЦП, характерный для БП, может быть вызван нарушением метаболического включения лабильных атомов меди в молекулу ЦП. Одной из причин такого нарушения могут быть мутации в гене медь-транспортной АТФазы P1 типа ATP7B, которая ответственна за встраивание атомов меди в апо-церулоплазмин в транс-сети Гольджи и выведение избытка меди в желчь. Мы показали, что у одного из пациентов с ранним началом БП в течение 7-летнего наблюдения, концентрация оксидазного ЦП снижалась, но в то же время увеличивалось содержание меди, не ассоциированной с ЦП, что характерно для пациентов с болезнью Вильсона (БВ). Секвенирование 14-го экзона, который частично кодирует нуклеотид-связывающий домен (N-домен) и содержит наиболее распространенную в европейской популяции мутацию H1069Q, обнаружило мутацию, соответствующую замене Cys1079Gly, о которой ранее не сообщалось. Молекулярно-динамический анализ полипептида с заменой Cys1079Gly показал, что данная мутация вызывает глубокие конформационные изменения в N-домене, которые потенциально могут привести к нарушению его функций.

ОЦЕНКА ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВЫ МЫШЕЙ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД

Кадукова Е.М., Гончаров С.В.
ГНУ "Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси"
helena.kad@mail.ru

Одними из наиболее тяжелых осложнений после проведения локальной лучевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга являются когнитивные нарушения, развивающиеся в отдаленный период после облучения (Жирник А.С. и соавт., 2021). Для разработки способов, а также средств лечения и профилактики этих нарушений актуальны исследования по моделированию когнитивных нарушений у лабораторных животных, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения на головной мозг.

Цель исследования: изучить влияние фракционированного рентгеновского облучения на поведение и когнитивные функции у самок мышей в отдаленные сроки после воздействия.

В работе использовали мышей инбредной линии C57BL/6 в возрасте 2,5 мес., которые содержались в контролируемых условиях вивария Института радиобиологии НАН Беларуси при световом режиме по 12 ч день/ночь со свободным доступом к стандартному рациону корма и воды. Экспериментальные работы с животными проводились в соответствии с требованиями этического комитета Института радиобиологии и Директивы 86/609/EEC. Облучение области головы мышей проводили на рентгеновской установке X-Rad 320 Precision X-ray в дозе по 4 Гр в течение 5 дней подряд при использовании свинцовой защиты на другие органы. При обращении с животными группы «Ложное облучение» выполняли аналогичный набор процедур без облучения. Анализировали поведение в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт», и когнитивные функции в тесте «Распознавание нового объекта» (РНО), и в тесте на поиск входа в укрытие (Полетаева И.И. и соавт., 2019) через 10 месяцев.

У облученных мышей в отдаленном периоде после фракционированного рентгеновского облучения наблюдали тревожно-подобное поведение и нарушение пространственной памяти в тесте РНО. При первом предъявлении мышам теста на поиск входа в укрытие медианное значение времени перехода в темный отсек у облученных мышей было выше, чем у мышей группы «Ложное облучение» на 54,5 % ($p < 0,05$). У облученных мышей при исследовании способности к обучению (вход в лаз засыпан стружкой) время перехода в темный отсек составило в среднем 162 с при значении в группе «Ложное облучение» 35 с ($p < 0,01$). Среди облученных мышей была выше доля животных, не решивших «сложные» этапы теста (лаз закрыт картоном). Таким образом, в отдаленный период после фракционированного рентгеновского облучения области головы у самок мышей наблюдались нарушения когнитивных функций при выполнении задач теста на поиск входа в укрытие и пространственной памяти.

ОРГАНИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Карачунский В.
Больница интенсивного лечения, Мариуполь, ДНР
vkarachynsky@yandex.ru

Современная медицина позволяет достигнуть замечательных результатов в плане лечения и профилактики различных болезней, однако у нее есть один принципиальный недостаток – недоступность для основной массы населения, обусловленный неэффективной организацией диагностического процесса в первичном звене практической медицины. Постановка диагноза в значительной мере процесс случайный, который определяется жалобами больного и возможностями первичного подразделения. Основанное на неполноценном диагнозе лечение может принести вред больному.

Для решения данной проблемы необходимо разработать диагностический справочник, который исключит недостатки существующей литературы, ориентированной на узких специалистов (энциклопедии, руководства, справочники где материал подается в алфавитном порядке или привязан к определенным синдромам). Кроме того, необходимо разделить диагностический и лечебный процессы, что позволит оптимизировать объем оперативной информации и эффективность первичной диагностики. Конкретные предложения:

1. В первичном диагностическом центре создать звено из четырех врачей- диагностов, которые сформируют план инструментального обследования больного. Направление 1 - пульмонология и лор болезни, кардиология, сосудология (артерии, вены). Направление 2 – Неврология и травма нервной системы, психиатрия. Направление 3 - эндокринная система, система кроветворения (анемии, тромбоцитопатии, иммунитет и его патология – аллергические болезни). Дополнительно анализируется состояние опорно-двигательной системы (в том числе вопросы травматологии), кожные болезни (состояние кожи в значительной мере характеризует состояние гомеостаза), гастроэнтерология (хирургические болезни, нефрология, урология и репродуктивная система, стоматология – ворота в пищеварительную систему). Направление 4 - анализ факторов окружающей среды (инфекционные болезни, профпатология, гигиена воды, воздуха, жилья, продуктов питания, нутрициология, вредные привычки, ятрогении).
2. Полученные результаты позволят создать «медицинский паспорт», в соответствии с которым больного можно будет направить к узким специалистам, для уточнения диагноза и оптимального лечения.

СИСТЕМА ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ДАВЛЕНИЯ ВО ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ В ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Касьянова Я.С.[1], Семенова Е.А.[1], Сигуа Б.В.[2]

1 - ФГАОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В. И. Ульянова (Ленина)", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

easemenova@etu.ru

Введение. Рассматривается проблема разработки системы мониторинга состояния пациентов с нарушениями проходимости желчевыводящих путей в послеоперационном периоде. Для повышения эффективности медицинской реабилитации и предотвращения осложнений предлагается использовать систему длительного мониторинга на основе анализа персонифицированных закономерностей динамики диагностически значимых показателей для выявления нарушений на ранней стадии развития. Современные методы мониторинга давления в желчевыводящих путях требуют громоздкого оборудования и не обеспечивают непрерывного контроля, что ограничивает возможности персонализированной терапии (Гальперин и соавт., 2011).

Цель работы – разработка носимой системы для автоматизированного мониторинга внутрипротокового давления с функцией активной декомпрессии в режиме реального времени.

Методы исследования. Для раннего обнаружения нарушений проходимости желчных путей использованы методы длительного мониторинга, прибор для косвенной регистрации давления в желчных протоках на основе оптического анализа желчи в измерительном блоке, алгоритмы выявления закономерностей изменения давления в желчных протоках со степенью реабилитации пациента.

Результаты. Разработанная система длительного мониторинга давления в желчных протоках позволяет выявить индивидуальные особенности динамики внутрипротокового давления на основе анализа данных мониторинга и персонифицировать модели, описывающие состояние проходимости желчевыводящих путей конкретного пациента в послеоперационном периоде. Возможность прогнозирования и раннего выявления нарушений проходимости основана на оценке скорости изменения текущих показателей давления пациента из области нормальных значений в область патологических изменений с последующим автоматическим регулированием давления посредством управляемого клапана декомпрессии.

Заключение. Применение разработанной системы обеспечивает своевременное восстановление нормального пассажа желчи. При развитии обструкции желчевыводящих путей устройство автоматически активирует декомпрессию через дренажную систему, предотвращая критическое повышение давления. Внедрение подобных систем может существенно улучшить качество медицинской реабилитации и сократить сроки госпитализации при заболеваниях гепатобилиарной системы.

ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПЕРИТОНИТА И ВЕРОЯТНОСТИ РЕЛАПАРОТОМИИ

Котков П.А.[1,2], Петров С.В.[2], Бакалкина Е.М.[3], Сигуа Б.В.[1]
1 - ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
2 - СПб ГБУЗ "Елизаветинская больница", Санкт-Петербург, Россия
3 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
kotkovdr@mail.ru

Введение. Неудовлетворенность результатами лечения пациентов с третичным перитонитом послужила причиной смещения поля научной деятельности в сторону поиска эффективных профилактических мероприятий. Целью данной работы была разработка и клиническое применение математического инструмента, позволяющего выделять среди больных с вторичным перитонитом пациентов, нуждающихся в плановых санационных релапаротомиях с целью профилактики развития третичных форм заболевания.

Методы исследования. Были проанализированы результаты лечения 111 больных, подвергшихся оперативному лечению по поводу распространенного вторичного перитонита. Третичнаяформа была диагностирована в ходе повторных вмешательств у 13 больных (11,7%), среди которых было проведено 24 санационных вмешательства в режиме “по требованию”. После проведения корреляционного и многофакторонного регрессионного анализов были отобраны 8 факторов, продемонстрировавших среднюю или заметную корреляционную связь с вероятностью развития третичного перитонита. Данные факторы (возраст, наличие злокачественного новообразования, стимулированной перистальтики, инфильтрации тонкой кишки, характер внутрибрюшного экссудата, степень органной недостаточности и уровень интраабдоминальной гипертензии) составили балльную шкалу, значение которой отражало вероятность автономного прогрессирования воспалительного процесса в брюшной полости и потребность в проведении санационных релапаротомий.

Превышение порогового значения шкалы в 11 баллов, определенного путем проведения roc-анализа, служило значимым аргументом в пользу проведения плановой санационной релапаротомии в сроки до 2-х суток после первичного вмешательства. Данный тактический подход был реализован в проспективной группе из 109 больных, среди которых была выделена подгруппа из 34 (31,2%) человек с высоким риском развития третичного перитонита – из них 20 пациентам были суммарно осуществлены 36 запланированных санационных оперативных вмешательств.

Результаты.Согласно полученным результатам, частота и тяжесть послеоперационных осложнений, в т.ч. энтероатмосферных фистул, существенно не отличалась среди больных сравниваемых групп. Что касается летальных исходов, то применение описанного лечебного подхода позволило снизить послеоперационную летальность с 51,3% (57 больных) до 30,2% (33) в ретроспективной и проспективной группах соответственно (p=0,001).

Заключение. Внедрение разработанной прогностической шкалы в клиническую практику позволило стратифицировать больных вторичным перитонитом в соответствии с вероятностью недостаточной одномоментной санации брюшной полости и выстроить эффективную стратегию плановых релапаротомий среди больных высокого риска.

БИОХИМИЧЕСКОЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТА ДЛЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Лазебная А.И., Кондратьев Е.А., Тюрина А.Е.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ), Кемерово, Россия
antonkutikhin@gmail.com

Ранее было показано, что пациенты с коронарным и церебральным атеросклерозом характеризуются повышенной молярной концентрацией общего и ионизированного кальция, а также фосфат-аниона в сыворотке крови. Целью данного исследования была разработка биохимического и патофизиологического обоснования и экспериментального протокола минерального стресс-теста для диагностики нарушений минерального гомеостаза, позволяющего оценить способность кислых белков крови связывать избыточное количество ионов кальция и фосфора. Основными параметрами теста были: 1) оптическая плотность сыворотки крови после ее перенасыщения ионами кальция и фосфора, отражающая избыточную преципитацию комплексов фосфата кальция и кислых белков крови (кальципротеиновых частиц); 2) концентрация кальципротеиновых частиц в сыворотке крови, определяемая при проточной цитометрии в результате их связывания с флюоресцентно меченным бисфосфонатом. При анализе сыворотки крови костных рыб, амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих было выявлено, что кальципротеиновые частицы формировались у всех указанных классов позвоночных. При проведении минерального стресс-теста максимальная преципитация кальципротеиновых частиц в сыворотке крови отмечалась у человека и мыши, минимальная – у костных рыб. В совокупности данные результаты позволили предположить эволюционную значимость формирования кальципротеиновых частиц как механизма агрегации и выведения избыточного количества циркулирующих ионов кальция и фосфора у теплокровных животных. Последующий анализ указанных параметров у условно здоровых субъектов и пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, хронической ишемией головного мозга и ишемическим инсультом выявил повышение преципитации кальципротеиновых частиц в сыворотке крови у всех указанных категорий больных независимо от скорости клубочковой фильтрации (то есть при отсутствии нарушений гомеостаза мочевыделительной системы). При этом у данных пациентов также было выявлено повышение молярной концентрации общего и ионизированного кальция, снижение концентрации основного кислого белка крови альбумина (не доходящее до патологических значений) и снижение концентрации кальципротеиновых частиц в сыворотке крови, в совокупности подтверждающее истощение резервов для поддержания минерального гомеостаза. Полученные результаты подтверждают актуальность разработки спектрофотометрического теста для скрининговой оценки нарушений минерального гомеостаза у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00107-П «Патологические последствия и молекулярные механизмы воздействия кальций-фосфатных бионов (кальципротеиновых частиц) на форменные элементы крови» (продление), https://rscf.ru/project/22-15-00107/.

ОПЫТ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЗА 2025 ГОД: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кучуркин М.А., Воейков И.М., Смирнова Л.О.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия
doctor-kuchurkin@mail.ru

Введение. Всего за время работы отделения получили реабилитационные мероприятия 500 пациентов, в том числе 339 пациентов в 2025 году с различными нозологиями. Основные направления реабилитации: последствия ОНМК (острого нарушения мозгового кровообращения), поражения периферической нервной системы, последствия травм с повреждением центральной и периферической нервной системы.
Цель работы. Анализ работы отделения за 2025 год.
Материалы и методы:
Применялись современные технологии и оборудование, включая:
Роботизированную механотерапию (ORMED-MOTO, ARTROMOT ACTIVE-K).
Биомеханическую коррекцию (Walker View, PROKIN-PK 252);
Нейромышечную стимуляцию («НеоСтим-16», «Миоритм 040»);
Физиотерапевтические методы (BTL-5000, BTL-6000 SIS, ударно-волновая терапия MASTERPULS MP100);
Гипокси-гипероксические тренировки («OXYTERRA»);
Лазерную и магнитотерапию (ЛАТУС-Т, BTL-6000 High Intensity Laser).
Магнитная стимуляция органов малого таза на аппарате Авантрон.
Результаты. Оборот койки в 2025 году составил – 12,1 в 2025 году, в то время как в 2024 году составил – 5.7. Повышение эффективности реабилитации за счет комбинированного подхода. Улучшение моторных функций у пациентов после ОНМК и травм - увеличение амплитуды движения. Восстановление опорно-двигательного аппарата с использованием роботизированных систем – перейти к самостоятельному передвижению (без вспомогательных средств). Снижение болевого синдрома и улучшение трофики тканей благодаря физиотерапевтическим методикам – увеличение толерантности к нагрузкам.
Заключение. Использование инновационного оборудования позволило достичь высокой эффективности реабилитации. Комплексный подход с применением механотерапии, физиотерапии и нейростимуляции обеспечивает лучшие результаты.
Перспективы: внедрение телемедицинских технологий и расширение спектра реабилитационных программ.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРИСТАЛЛОСКОПИИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ПАТОЛОГИЮ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Логунова А.А.[1], Кукава А.О.[1], Кисурина А.С.[2], Садовникова И.В.[1], Мартусевич А.К.[3], Айзенштадт А.А.[4]

1 - ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

2 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

3 - Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

4 - ГБУЗ НО "ДГКБ № 1", Нижний Новгород, Россия

kukavaao@gmail.com

Цель исследования: изучить характерные особенности дегидратационной структуризации смешанной слюны детей, проходящих стационарное лечение в связи с наличием патологии оториноларингологического профиля и сравнить с результатами кристаллоскопии детей, не имеющих данную патологию.

Материалы и методы исследования. В рамках проведения работы были получены образцы смешанной слюны у детей ЛОР-отделения ГБУЗ НО «Детская городская больница №1 г. Нижнего Новгорода» (n=14; возраст – 6-10 лет), а так же образцы слюны 17 детей с 3-17 лет в 2022 и 2023 году на базе социально - реабилитационного центра для несовершеннолетних «Ласточка» Нижегородского района города Нижнего Новгорода. На участие в исследовании предварительно было получено информированное согласие законных представителей детей. Изучение кристаллогенной активности производили путем реализации метода классической кристаллоскопии (оценка собственной кристаллизации биологической жидкости на предметной стекле без дополнительной химической или термической стимуляции). Оценку результата дегидратации слюны осуществляли с применением ранее разработанной и апробированной системы полуколичественных показателей (кристаллизуемость, индекс структурности, степень деструкции фации и выраженность краевой зоны), определяемых по четырехбалльным шкалам (Мартусевич А.К. с соавт., 2022). Данные сопоставляли с полученными в предшествующих исследованиях кристаллоскопическими «паттернами» слюны у детей, не имеющих ЛОР-патологию. Статистическая обработка полученных данных выполнена в пакете программ Excel for Windows 2016 и Statistica 10.1.

Результаты исследования. Анализ кристаллограмм слюны детей позволил показать, что в большинстве случаев при заболеваниях ЛОР-органов имеет место сохранение высокого кристаллогенного потенциала биологической жидкости, характерного для практически здоровых детей. При этом качественный состав формирующихся кристаллических элементов был принципиально иным, так как у рассматриваемой группы детей в кристаллограммах присутствовали преимущественно аморфные и одиночно-кристаллические фигуры, тогда как в норме превалируют дендритные (поликристаллические) структуры. Кроме того, особенностью кристаллоскопических фаций слюны детей с ЛОР-заболеваниями являются выраженные признаки разрушения кристаллических элементов и существенное сужение краевой белковой зоны микропрепарата. Эти сдвиги нашли отражение и в результатам критериального анализа кристаллоскопических образцов биологической жидкости. Так, по кристаллизуемости статистически значимых различий относительно здоровых детей не выявлено, тогда как индекс структурности и выраженность краевой зоны были снижены в 1,42 и 1,47 раза ($p<0,05$ для обоих параметров), а степень деструкции фации увеличивалась в 3,79 раза ($p<0,05$).

Выводы. Установлено, что присутствие ЛОР-патологии существенно трансформирует компонентный состав и физико-химические свойства смешанной слюны детей, что способствует выраженному изменению их кристаллогенной активности по сравнению с практически здоровыми детьми.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОФЛАВИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Лопатин А.И.[1,2], Пасатецкая Н.А.[2,3], Андреев В.В.[1], Лопатина Е.В.[3,4]

1 - Детская городская больница N 1, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

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

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

lopatin.alexey@yandex.ru

Метаболический ацидоз — частое осложнение шокового состояния у новорожденных, вызывающее тяжелые сердечно-сосудистые нарушения, приводящие к полиорганной дисфункции. Стандартная терапия гидрокарбонатом натрия ($NaHCO_3$) быстро компенсирует дефицит оснований, но его длительное применение вызывает гипернатриемию, повреждающую почки и ЦНС, что требует поиска альтернатив с меньшим риском электролитных нарушений**.**

Цель работы: Оценить возможность использования цитофлавина при коррекции метаболического ацидоза.

Объектами исследования экспериментальной части работы были эксплантаты ткани сетчатки и сердца 12 дневных куриных эмбрионов. Ацидоз моделировали снижением pH культуральной среды добавлением 15% соляной кислоты (175 мкл/мл) непосредственно в чашку Петри. Цитофлавин исследовали в диапазоне концентрации 0,2-20 мкл/мл, $NaHCO_3$ использовали в концентрации 60мкл/мл. В клиническую часть исследования вошло 40 новорожденных детей первых двух дней жизни. Группа 1 (n=20) получала терапию раствором цитофлавина 2 мл/кг/сут. Группа 2 (n=20) получала стандартную терапию $NaHCO_3$.

В условиях органотипического культивирования цитофлавин (0,2-20 мкл/мл) не влиял на рост эксплантатов ткани сетчатки, в концентрации 20 мкл/мл препарат проявлял кардиотоксическое действия. В концентрации 0,2 мкл/мл цитофлавин устранял кардио- и ретинотоксическое действия ацидоза. Добавление гидрокарбоната натрия в питательную среду полностью нивелировало токсические эффекты ацидоза. Результаты клинической части исследования показали, что что основной защелачивающий эффект цитофлавина в дозе 2 мл/кг/сут развивается на 2-3 сутки введения и достигает максимума к 4-5 суткам. Во второй группе детей, на фоне прекращения терапии гидрокарбонатом натрия, у девяти новорожденных к 4-6 суткам все еще сохранялись метаболические нарушения. У детей с высоким уровнем лактата в крови, получавших терапию цитофлавином, в 75% лактатацидоз не развивался, грубых метаболических нарушений не было.

СПОСОБ ЛАЗЕРНОЙ ВАПОРИЗАЦИИ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ

Майоров Н.В., Терентьев Д.А., Цатинян Б.Г., Белоусов И.С.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
dr.belousoff@mail.ru

Современные тенденции в хирургии связаны с поиском оптимального сочетания радикальности и малоинвазивности оперативных вмешательств. Это актуально и в хирургии аноректальной области, где значительная интенсивность болевого синдрома после традиционных операций, длительное заживление послеоперационных ран, высокий риск инфекционных осложнений, важность бережного отношения к сфинктерному аппарату прямой кишки подталкивают к внедрению новых технологий и малоинвазивных методов лечения. В связи с этим огромный интерес вызывает возможность применения лазерных технологий в проктологии, которые стали более доступными с появлением диодных лазеров.

На основании опубликованных в отечественной и зарубежной литературе результатов применения лазера в лечении геморроидальной болезни, а также на основании собственного опыта в хирургическом отделении «Центра высоких медицинских технологий» ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» был разработан локальный стандарт (протокол) оперативного вмешательства при хроническом геморрое 2-3-4 ст., который мы применяем с 2024 года.

Операцию начинаем с дивульсии ануса. После осмотра анального канала и дистальной части прямой кишки при помощи ректального зеркала и визуализации внутренних геморроидальных узлов последовательно для каждого геморроидального узла выполняются следующие шаги:

1. Прошивание ножки внутреннего геморроидального узла Z-образным швом, викрил 2-0 для прекращения притока крови по геморроидальной артерии. Лигатура не срезается.
2. У анодермы выполняется прокол до 2-3 мм, через который вводится металлический проводник-держатель со световодом. Последний проводим через ткани, минуя сфинктер в подслизистом слое до основания видимого внутреннего геморроидального узла (лигатура служит дополнительным ориентиром); затем, в непрерывном режиме с длиной волны 1470 нм, мощностью 8 Вт, выполняем лазерную коагуляцию ткани геморроидального узла, с последующим смещением световода лазера в пределах кавернозной ткани, с тракцией до зубчатой линии и последующим извлечением световода.
3. Выполняем мукопексию при 3 и 4 ст. геморроя. Используется нить, которой лигировали сосудистую ножку узла. Непрерывным обвивным швом прошиваем кавернозную ткань от лигированной ранее ножки узла вниз (3-4 стежка с шагом 3-4 мм до уровня на 5 мм выше зубчатой линии и затягиваем, сдавливая его. Концы нитей связываем, что обеспечивает лифтинг геморроидальной ткани.
4. При наличии крупных наружных геморроидальных узлов выполняется их иссечение.
5. По окончании операции после обработки всех геморроидальных узлов в анальный канал устанавливается гемостатическая губка, выполняется перианальная блокада с раствором ропивакаина.

Разработанная методика позволила сократить среднюю длительность нахождения пациентов с стационаре и общую продолжительность амбулаторного лечения после выписки (дней нетрудоспособности) более чем в два раза.

Осложнений и необходимости обезболивания наркотическими анальгетиками не было.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ. ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ "ЦВМТ" ФГБНУ "ИЭМ"

Майоров Н.В., Терентьев Д.А., Цатинян Б.Г., Белоусов И.С.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
dr.belousoff@mail.ru

В настоящее время в оперативном лечении варикозной болезни нижних конечностей наблюдается тенденция к минимальной травматичности и инвазивности. Применение современных пункционных методик, выполняемых под местной анестезией повышает приверженность пациентов к рекомендованному лечению и способствует их быстрой реабилитации.

Варикозная болезнь имеет большое разнообразие клинических форм, поэтому при выборе индивидуальной стратегии лечения важно учитывать и характер поражения, и его особенности. Единственно приемлемым является дифференцированный подход: в современной флебологической практике должны сочетаться опыт специалиста, качество УЗИ-диагностики и большой арсенал малотравматичных методик, чтобы для каждого конкретного пациента подобрать оптимальную стратегию лечения.

Лечение варикозной болезни нижних конечностей является одним из приоритетных направлений деятельности хирургического отделения «Центра высоких медицинских технологий» ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Проведенная в 2024-2025 годах кадровая работа, дооснащение отделения ультразвуковым и лазерным оборудованием, введение в штат отделения коек дневного стационара позволили возобновить в хирургическом отделении «ЦВМТ» ФГБНУ «ИЭМ» проведение малотравматичных операций: эндовенозная лазерная облитерация, склерооблитерация, минифлебэктомия. Что обеспечило троекратное увеличение оборота койки и количество пациентов с ВБНК, получивших плановую хирургическую помощь в полном соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЭТАПНОГО ПОДХОДА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Майоров Н.В., Терентьев Д.А., Цатинян Б.Г., Белоусов И.С.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
dr.belousoff@mail.ru

На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) С2-6 классов(CEAP) является использование комбинаций малоинвазивных методик устранения вертикального рефлюкса с одномоментным удалением притоков в ходе одного оперативного вмешательства.

Использование двухэтапное лечение варикозной болезни нижних конечностей: устранение вертикального рефлюкса в ходе первого этапа оперативного лечения и удаление варикозно-трансформированных притоков через несколько дней, недель или даже месяцев может быть предпочтительным ввиду некоторых преимуществ в сравнении с одномоментным лечением.

Подобный подход был реализован в лечении 428 пациентов ВБНК, оперированных в 2024-2025гг. в хирургическом отделении «Центра высоких медицинских технологий» ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

В качестве первого этапа лечения выполнено 428 операций, направленных на устранение вертикального рефлюкса. Всем пациентам проведена эндовенозная лазерная облитерация несостоятельных сегментов сафенных вен (большая подкожная вена и/или передняя добавочная вена – 86,1% ; малая подкожная вена - 13,9%).

В сроки от 2 недель до 3 месяцев 363 пациента подверглись второму этапу лечения (172 случая-пенное склерозирование + минифлебэктомия, 21 случай минифлебэктомия, 170 случая только пенное склерозирование).

В 15,1 % (65 наблюдений) устранение вертикального рефлюкса привело к полному купированию симптомов ХВН и редукции варикозных притоков после устранения вертикального рефлюкса, что позволило отказаться от второго этапа лечения.

Таким образом, к преимуществам этапного лечения можно отнести следующее:

1) возможность снизить риски введения избыточного количества анестетика;
2) уменьшение времени нахождения на операционном столе пациентов с сопутствующими заболеваниями: гиперреактивный мочевой пузырь, заболевания позвоночника с выраженным болевым синдромом в положении лежа на спине;
3) уменьшение времени нахождения пациентов с особенностями: пациенты с повышенной тревожностью и низкой терпимостью к медицинским манипуляциям и операциям, низким болевым порогом;
4) у большинства пациентов уменьшается выраженность симптомов варикозной болезни после выполнения первого этапа лечения (устранение вертикального рефлюкса);
5) в ряде случаев устранение вертикального рефлюкса в ходе выполнения первого этапа лечения является достаточным ввиду редукции варикозно-трансформированных притоков в короткий период наблюдения;
6) при необходимости второго этапа хирургического лечения уменьшение объема варикозно-трансформированных притоков позволяет в большинстве случаев сократить объем минифлебэктомии, или отказаться от ее проведения, заменив ее на склерооблитерацию;
7) при этом требуется меньшее количество вводимого склерозанта, что в свою очередь снижает риски послеоперационных флебитов, а также позволяет «уложиться» в максимально допустимый объем вводимой «микропены»;
8) снижение выраженности послеоперационной боли, рисков послеоперационных кровотечений;
9) повышение пропускной способности операционной.

РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПОСЛЕ КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АПРОТИНИНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Матвеев В.А.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" Министерства Обороны Российской Федерации
aqa8691@gmail.com

Современные вооружённые конфликты характеризуются высокой частотой политравмы, для которой характерны ранения с обширным повреждением т.н. мягких тканей с формированием объёмных мышечных дефектов, которые впоследствии восполняются соединительно-мышечным рубцом. В результате мышца теряет свою сократительную функцию, что ведёт ко вторичным повреждениям опорно-двигательного аппарата, при этом сам рубец может вовлекать окружающие ткани и структуры (в первую очередь нервы), вызывая отсроченные осложнения травмы. Поэтому актуальна разработка методов оптимизации репаративного миогистогенеза. Наиболее перспективным представляется использование препаратов апротинина и гиалуроновой кислоты, модулирующих первую фазу раневого процесса – способствующих раннему отграничению воспаления, предотвращающих гиперергическую реакцию иммунной системы и обеспечивающих, тем самым, защиту сохранившихся тканей перинекротической области от иммуноопосредованного повреждения.

Цель исследования – оценить влияние апротинина и гиалуроновой кислоты на регенерацию скелетных мышц крыс после тяжёлой компрессионной травмы.

Исследованы гистологические препараты мышц бедра половозрелых крыс-самцов на 1, 3, 7, 14, 21 сутки после тяжёлой компрессионной травмы. Контрольной группе через 3 часа после сдавления вводили в область сдавления 1 мл 0,9%-раствора натрия хлорида; экспериментальной группе «АП» – 1 мл апротинина (10000 КИЕ); экспериментальной группе «ГК» – 1 мл гиалуроновой кислоты (10 мг); экспериментальной группе «АП+ГК» - 1 мл смеси 10000 КИЕ апротинина и 10 мг гиалуроновой кислоты.

Гиалуроновая кислота и апротинин достоверно ($p=0,05$) увеличивают площадь новообразованных мышечных волокон (в 3,5 и 2,25 раз соотв.). В группе ГК новообразованные мышечные волокна имеют более физиологическую гистоархитектонику, чем в группе АП. Гиалуроновая кислота и, в меньшей степени, апротинин вызывают компенсаторную гипертрофию сохранившихся мышечных волокон.

Таким образом, введение гиалуроновой кислоты и/или апротинина в очаг повреждения мышечной ткани в ранние сроки после травмы благоприятно действует на репарацию и, следовательно, на функциональное восстановление скелетных мышц.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 В НАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПАНДЕМИИ И В НАЧАЛЕ ЭРЫ ОМИКРОН

Матвеев Г.А., Шведова Т.Н., Коптева О.С., Кударь П.А., Гузенков Д.С., Леонтьева Г.Ф., Королева И.В., Дешева Ю.А.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
desheva@mail.ru

Введение. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) с начала своего распространения в 2019 г. претерпел значительные мутации, что привело к формированию варианта «омикрон».

Методы. В данном исследовании мы проанализировали архивные образцы крови 98 пациентов с острой коронавирусной инфекцией 19 (COVID-19), госпитализированных во время первой волны SARS-CoV-2 и в начале эры «Омикрон» в 2021 году. Исследование одобрено ЛЭК ФГБНУ «ИЭМ» (протокол 1/23 от 15.06.2023 г.). Для анализа РНК, выделенной из клинических образцов, собранных в июле и ноябре 2021 года у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, использовался метод анализа кривых плавления высокого разрешения (HRM).

Результаты. HRM-анализ выявил характерную делецию в РНК N-белка вируса, выделенного в ноябре 2021 года, связанную с вариантом Омикрон. Повышенные уровни маркеров воспаления и интерлейкина-6 (IL-6) наблюдались во время двух волн COVID-19. Повышение уровней сывороточных антител IgG и IgM к SARS-CoV-2 и комплемента и чаще регистрировались во время второй волны. Кроме того, во время обеих вспышек у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести наблюдалось значимое повышение уровней антител к вирусам гриппа в парных образцах крови.

Выводы. Среди госпитализированных пациентов во время обеих волн COVID-19 наблюдался значительный рост уровня воспалительных маркеров, что свидетельствует о том, что Омикрон несмотря на снижение тяжести клинической картины запускает воспалительные реакции. Быстрое образование IgM и IgG при инфекции Омикрон может свидетельствовать о более быстром иммунном ответе. Сезонный грипп может ухудшать течение коронавирусной инфекции.

Исследование выполнено в рамках прикладных научных исследований, тема FGWG-2023-0002.

РЕАКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА ПРИ РАДИАЦИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Миргородская О.Е.
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
mirgolga@yandex.ru

Считается, что повреждение эпителиальных тканей лежит в основе многих форм фиброзных поражений органов. Эпителиоциты, помимо пограничной функции, вырабатывают факторы, необходимые для регуляции действий других клеточных дифферонов – иммунных клеток и фибробластов, которые играют важную роль в развитии, в том числе, радиоиндуцированных заболеваний. Цель исследования – выявить реактивные изменения эпителиальных тканей тонкой кишки, печени, легкого и почек при однократном воздействии рентгеновского облучения. Экспериментальное исследование проведено на беспородных мышах-самцах массой 25-30 г (n=45), получивших костномозговую форму острой лучевой болезни при однократном облучении на рентгенотерапевтической установке в сублетальной дозе (7 Грей) на 1-е, 3-и, 5-е и 14-е сутки. Фрагменты органов фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном растворе формалина и/или в 2,5%-м растворе глутарового альдегида на 1%-м фосфатном буфере с постфиксацией в 4%-м растворе тетраоксида осмия на 10%-м параформальдегиде по рутинным методикам для световой и электронной микроскопии. Анализ морфометрических параметров осуществляли с помощью светового микроскопа Scope A1c камерой Axiocam Erc 5s и программы ZEN 2.3. Для эпителиоцитов тонкой кишки на ранних сроках характерна вакуолизация базальных частей клетки. Нарушение их связи с базальной мембраной, увеличение площади слущивания приводит к снижению высоты ворсинок и к функциональным нарушениям тонкой кишки. Реактивные изменения альвеолоцитов и гепатоцитов в основном затрагивают ядра клеток (разрыхление хроматина), также выявлена дисперсная вакуолизация цитоплазмы. В легком и печени отмечена активация макрофагов в течение первой недели после воздействия, накопление межклеточного вещества, которое нарушает нормальную структуру ткани и может постепенно привести к потере её функции. В почках реактивные изменения в первую очередь затрагивают эпителиоциты почечных телец, а затем и проксимальных канальцев нефронов. В эпителиоцитах отмечена вакуолизация апикальных частей клеток и микроворсинок, что приводит к изменению диаметров просветов канальцев. Полученные данные гистологического исследования указывают на то, что при разработке стратегий для предотвращения или лечения радиоиндуцированных заболеваний, следует обращать внимание не только на гибель эпителиальных клеток, которая происходит после облучения, но и на компенсацию важных медиаторов иммунной и фибробластической активности, которые продуцируются эпителиоцитами.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОЗРАСТА И ОЖИРЕНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ТИРОЛИБЕРИНОМ И АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ АГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПИНА

Назаров И.Р., Деркач К.В., Зорина И.И., Шпаков А.О.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
inazarovgm@gmail.com

При ожирении и метаболическом синдроме меняется активность тиреоидной системы, что часто приводит к гипотиреозу, причем дисфункции тиреоидной системы усугубляются при сочетании ожирения и старения. Одна из причин этого – снижение регуляторного влияния тиреотропного гормона (ТТГ) на тироциты и их способность продуцировать тиреоидные гормоны (ТГ). Для компенсации дефицита ТГ при гипотиреозе обычно используют заместительную терапию препаратами ТГ, но она приводит к серьезным побочным эффектам. В качестве альтернативы может быть применена стимуляция рецептора ТТГ с помощью аллостерических агонистов рецептора ТТГ, в том числе разработанным нами TPY3m, производным тиено-[2,3-d]-пиримидина. Целью работы было сравнить влияние TPY3m и тиролиберина, рилизинг-фактора ТТГ (ТРГ), на уровни ТГ и ТТГ в крови стареющих крыс с диета-индуцированным ожирением и без такового. Самцам крыс Вистар (18 месяцев) однократно вводили TPY3m в дозе 20 мг/кг (в/б) и ТРГ – в дозе 100 мкг/крысу (интраназально). Ожирение вызывали потреблением животными высокожировой диеты на протяжении 12-недель (группа ОЖ), в то время как контрольные крысы того же возраста потребляли стандартный корм (К). Уровни гормонов (fT4, fT3, tT3, ТТГ) оценивали с помощью ИФА-наборов, рассчитывая индекс периферической конверсии ([fT3]/[fT4], ИПК) и интегральный тиреоидный индекс ([fT3]+[fT4]/[ТТГ], ИТИ). У стареющих крыс с ожирением были значимо снижены уровень fT3 и индексы ИПК и ИТИ, отмечалась тенденция к повышению уровня ТТГ. Обработка группы ОЖ с помощью ТРГ повышала уровни ТТГ и fT4, но в существенно меньшей степени, чем в группе К. При этом индекс ИТИ оставался сниженным. TPY3m сходным образом повышал уровни fT4 и fT3 в группах ОЖ и К, и эти значения были сопоставимы с ТРГ-обработанными крысами, но при этом не влиял на уровень ТТГ и существенно повышал индекс ИТИ и нормализовал индекс ИПК. Тем самым, впервые показано, что TPY3m, аллостерический агонист рецептора ТТГ, сходным образом стимулирует ТГ-продуцирующую активность тироцитов у стареющих крыс с ожирением и без такового, в то время как в случае ТРГ, генерирующего эндогенный ТТГ, при ожирении эффективность стимуляции была ниже. Это указывает на сохранение чувствительности рецептора ТТГ при старении и ожирении к аллостерическим регуляторам, но не к ТТГ, действующему на высокоаффинный ортостерический сайт рецептора.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (№ 19-75-20122).

ВЛИЯНИЕ МИФЕПРИСТОНА НА ЭКСПРЕССИЮ VEGF В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ

Олексюк А.В.[1], Соломаха С.С.[2], Искалиева А.Р.[2], Резник В.А.[2], Глушаков Р.И.[1,2]

1 - ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

glushakoffruslan@yandex.ru

Мифепристон является селективным модулятором рецепторов к прогестерону (SPRM) и с 1988 года используется в клинической практике для медикаментозного прерывания беременности, подготовки шейки матки к родам, лечения миомы матки. Результаты клинического исследования Lita-003 продемонстрировали эффективность низких доз мифепристона (2.5-5.0 мг) в лечении распространенного генитального эндометриоза, однако до настоящего времени нет понимания о механизмах действия данного препарата при эндометриоидной болезни. В ткани миомы матки действие мифепристона подавляет ангиогенез преимущественно за счет снижения экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), и ряда провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина 8 типа. Возможно, данный эффект имеет место в качестве лечебного при эндометриоидной болезни, поэтому в основе рабочей гипотезы данного исследования лежала способность мифепристона влиять на экспрессию VEGF.

Целью настоящего исследования было изучение экспрессии VEGF в эндометриоидной ткани эндометриоидных кист яичников после трехмесячного курса мифепристона у пациенток с генитальным эндометриозом 2-3 стадии по классификации Американского общества репродуктивной медицины (ASRM).

В исследование были включены пациентки (n = 36) с миомой матки и эндометриоидной болезнью, половина пациенток (основная группа, n = 18) получала мифепристон в неоадъювантном режиме в дозе 25 мг в сутки в течение 88 ± 6 дней, вторая половина (группа сравнения, n = 18) не получала терапию до хирургического лечения. Забор эндометриоидной ткани их эндометрием яичника выполнялся интраоперационно, после чего из ткани выделяли тотальную фракцию нуклеиновых кислот по стандартному протоколу экстракции. Далее РНК была транскрибирована в кДНК с помощью набора для обратной транскрипции. Полученные в результате обратной транскрипции образцы комплементарной ДНК использовали для проведения реакций ПЦР в реальном времени по стандартной методике, при этом реакцию производили с обязательным присутствием отрицательных контролей. Последовательности праймеров исследуемого и референсного гена, кодирующего глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу и используемого для выравнивания количества транскриптов, были следующие: VEGF (прямой: 5′-TACCTCCACCATGCCAAGT-3′, обратный: 5’-TAGCTGCGCTGATAGACAT-3′), GAPDH (прямой: 5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3', обратный: 5'-TACTGAGATGGGTGCCGTTC-3'). Данные экспрессии представлены в упрощенном варианте в виде количества копий мРНК исследуемого гена на 1000 копий мРНК референсного гена.

Результаты. Относительные уровни экспрессии мРНК VEGF в эктопированной эндометриоидной ткани пациенток основной группы находились в диапазоне от 46.8 до 126.8 (среднее значение 99.9 ± 4.8; медианное – 104.2 (85.2; 114.3) и были статистически значимо ниже (p = 0.002) относительных уровней экспрессии данного фактора в эктопированной эндометриоидной ткани пациенток группы сравнения, которые находились в диапазоне от 102.9 до 212.9 и составили 147.1 ± 7.8 (медианные значения – 142.4 (115.6; 177.3).

Полученные данные позволяют подтвердить антиангиогенные эффекты мифепристона в отношении эктопической эндометриоидной ткани, проявляющиеся в снижении относительных уровней экспрессии VEGF, что и делает мифепристон средством патогенетической терапии эндометриоза.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИСТАНЦИИ МАХАЛАНОБИСА ДЛЯ СРАВНЕНИЯ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Петров Е.А., Кривошапкин И.В., Дулепова А.И., Семенова А.Д., Никифоров А.А.
ООО "Фармакор Продакшн", Россия
jon05@inbox.ru

Введение. Сравнение профилей высвобождения лекарственных веществ из твердых лекарственных форм осуществляется с использованием различных математических методов. Наиболее распространённым является фактор подобия f2, рекомендованный FDA, однако его применение ограничено: он недействителен при неполном высвобождении за 45 минут, что часто наблюдается у веществ с низкой растворимостью или pH-зависимым растворением.

Методы исследования. В таких случаях применимы альтернативные подходы: модель Вейбулла, бутстрэп-оценка f2, многомерный анализ, сравнение значений в конкретные моменты времени, а также T2-критерий эквивалентности, основанный на расстоянии Махаланобиса. Последний метод широко используется в ООО «Фармакор Продакшн» для оценки сходства профилей растворения.

Результаты. Данный подход был использован с целью оценки профилей высвобождения ривароксабана (низкая растворимость во всех средах), клопидогрела бисульфата (высокая растворимость при pH 1,2 и снижение растворимости с увеличением pH) и дабигатрана этексилата мезилата (высокая растворимость в среде при pH 1,2, существенное снижение растворимости при pH 4,5 и практически отсутствие высвобождения при pH 6,8).

Заключение. Проведенные исследования позволили установить фармацевтическую эквивалентность воспроизведенных и референтных препаратов по профилю высвобождения активных фармацевтических субстанций, что послужило основой для проведения исследований биоэквивалентности, которые показали одинаковые профиль всасывания для исследуемых препаратов, что позволило зарегистрировать их в качестве лекарственных средств.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ AR-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ПРИ СЛОЖНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Пономарев А.С., Савченко И.А., Гребеньков В.Г.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
i@aleksandr-ponomarev.ru

Одним из ключевых условий, позволяющих снизить риск интра- и послеоперационных осложнений при комбинированных операциях, остаётся персонализированное предоперационное планирование.

Наибольшее значение данный подход имеет при лечении пациентов с местно-распространёнными опухолями органов брюшной полости и малого таза. В таких случаях для выполнения радикальной резекции крайне важно учитывать топографо-анатомические особенности, оценивать степень местного распространения опухоли и точно определять предполагаемые границы удаления тканей.

В числе современных технологий, способных повысить точность и качество подготовки к операции, особое место занимает дополненная реальность (Augmented Reality, AR), которая уже нашла успешное применение в ряде хирургических направлений.

Целью проведённой работы стало изучение потенциала этой технологии, выявление её сильных и слабых сторон при планировании сложных хирургических вмешательств.

Материалы и методы. Исследование осуществлялось на базе кафедры военно-морской хирургии и НИИ скорой помощи им. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург). В анализ включены 20 пациентов с местно-распространёнными опухолями органов малого таза, которым выполнялись комбинированные оперативные вмешательства. Для повышения точности планирования был создан унифицированный алгоритм интеграции AR на предоперационном и интраоперационном этапах. Индивидуальная топографо-анатомическая модель (ТАМ) формировалась на основе DICOM-данных компьютерной томографии с использованием программ Slicer и Megital Vision. Далее проводилось мультидисциплинарное обсуждение с участием ИТ-специалистов и хирургов.

Предоперационно дополненная реальность применялась для коллективной подготовки бригады: моделирования этапов операции, анализа потенциальных рисков и оптимизации хирургического доступа. Во время операции AR служила навигационным инструментом, позволяющим ориентироваться в анатомических структурах в реальном времени без переключения внимания от операционного поля.

Результаты. Разработанный алгоритм продемонстрировал высокую эффективность: продолжительность операций сократилась в среднем на 18,8%, объём кровопотери уменьшился на 19% ($p < 0,05$). Наибольшая польза технологии отмечена у хирургов с меньшим опытом – повысилась уверенность в действиях и качество командного взаимодействия. Соответствие топографо-анатомических моделей реальной анатомии подтверждено данными интраоперационной проверки.

Заключение. Интеграция технологии дополненной реальности на этапах подготовки и проведения операции доказала свою результативность и безопасность. Применение AR повышает точность хирургического планирования, сокращает длительность вмешательства, уменьшает интраоперационную кровопотерю и повышает слаженность работы бригады. Данный подход имеет значительный потенциал для использования в сложных хирургических случаях и обучения молодых специалистов. Его внедрение способствует улучшению хирургической тактики, снижению рисков и повышению качества оказания медицинской помощи.

ЦИФРОВЫЕ ИНТЕРАКТИВНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ МОДЕЛИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ОБУЧЕНИИ

Савченко И.А., Пономарев А.С.
ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
ilya2004_2015@mail.ru

Актуальность. В настоящее время в медицинском обучении топографической анатомии и хирургии используются традиционные методы, что подразумевает под собой статические иллюстрации, схемы и макеты. Данные методы и на сегодняшний день имеют высокую педагогическую ценность, но они не передают всех особенностей строения топографо-анатомических образований. Современные методы медицинской визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), обеспечивают высокоточные изображения внутренних органов. Однако их использование сопряжено с рядом ограничений: высокой стоимостью, потребностью в дорогостоящем оборудовании и значительными трудозатратами при обработке данных. Кроме того, изображения КТ и МРТ, как правило, остаются монохромными и малоинтерактивными, что снижает их дидактическую ценность при обучении выполнению хирургических приёмов.

В связи с этим возрастает интерес к внедрению новых инструментов обучения хирургическим приёмам. На этом фоне особое внимание привлекают интерактивные объемные топографо-анатомических модели, созданные методом фотограмметрии, так как их ключевыми преимуществами являются доступность, высокая точность реконструкции и возможность использования стандартного фотооборудования без необходимости в специализированных сканерах или вычислительных комплексах, высокий уровень детализации и значительно меньшие временных и экономических затраты по сравнению с КТ и МРТ.

Целью исследования стала оптимизация процесса создания интерактивных объемных топографо-анатомических моделей и интеграции их в обучение топографической анатомии и хирургии.

Материалы и методы. Основная часть исследования проводилась на базе кафедры Военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и ее клинической базе в НИИ СП им И.И. Джанелидзе. Используемые в исследовании методы будут включать:фотограмметрия, тестирование цифрового продукта и сравнительный анализ. Необходимые материалы: персональный компьютер, смартфон, программное обеспечение (Polycam, Blender), хирургический инструментарий, шовный материал, кадаверный материал, web-платформа.

Результаты. Разработана методика создания цифровые интерактивных объемных моделей. На основе данной методики были сгенерированы модели этапов выполнения хирургических маневров (маневр Kocher’a, маневр Clairmont’a, маневр Aird-Helman’a, маневр Cattell-Braasch’a, маневр Buscaglia, маневр Mattox’a). Данные модели были интегрированы в учебное пособие «Висцеральные ротации в абдоминальной хирургии».

В дальнейшем планируется провести трехгрупповое, проспективное, рандомизированное, параллельное исследование, которое заключается в оценке влияния на обучение объемных топографо-анатомических моделей.

Обсуждение. Предложенные цифровые интерактивные объемные модели являются новой перспективной образовательной технологией. Интеграция их в процесс обучения может повысить теоретическое понимание сложных топографо-анатомических аспектов выполнения как хирургических маневров, так и оперативных вмешательств в целом.

Выводы.

1.Был разработан метод создания интерактивных объемных топографо-анатомических моделей и интеграции их в процесс обучения.

2. Требуется апробация объемных топографо-анатомических моделей в процессе обучения и оценка их влияния на понимание топографо-анатомических аспектов выполнения хирургических приемов.

3. При положительных результатах исследования интерактивные объемные топографо-анатомических модели могут стать основой для создания цифрового атласа хирургических приемов.

АФФЕКТИВНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ

Салоухина Н.И.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
natalya.salouhina@mail.ru

Введение. Цервикальная дистония (ЦД) характеризуется насильственными непроизвольными медленными неритмичными движениями шеи и головы с формированием неестественных поз. Помимо двигательного феномена, цервикальная мышечная дистония проявляется рядом недвигательных симптомов, которые представлены нейропсихиатрическими, сенсорными расстройствами, нарушением сна, дневной сонливостью и сексуальной дисфункцией [Novaretti N и соавт. 2019; Чернуха ТН и соавт. 2016]. Большинство опубликованных исследований сфокусированы на конкретной группе недвигательных симптомов, но недостаточно проведено исследований поведенческих нарушений.

Материал и методы. Проведено продольное обсервационное исследование длительностью 4 месяца. Обследованы 61 пациент с диагнозом идиопатическая ЦД, из них 16 мужчин (26%) и 45 женщин (74%), в возрасте 50 [40;59] лет. Диагноз ЦД установлен согласно клиническим критериям. Применялись следующие шкалы и опросники: «Шкала спастической кривошеи Западного Торонто»; Опросник депрессии Бека, Опросник тревоги Спилбергера; Опросник импульсивности Барратта; Шкала оценки выраженности обсессивно-компульсивных симптомов Йеля-Брауна; Опросник адаптивной и агрессивной ассертивности. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 12.0. Для оценки различий между зависимыми выборками использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана, двух и более связанных групп, при попарном сравнении – критерий Вилкоксона.

Результаты. Установлена высокая распространенность аффективных расстройств у пациентов с ЦД, с преобладанием выраженных тревожных расстройств. Депрессивные расстройства чаще представлены легкими и умеренными нарушениями. Большая тяжесть аффективных расстройств установлена у лиц женского пола ($p<0,05$). Среди поведенческих расстройств чаще определяется ОКР, выявленные нарушения представлены преимущественно легкими расстройствами. Чаще ОКР возникали у пациентов молодого возраста. Высокой частоты импульсивности у пациентов с ЦД не установлено. Большая часть пациентов имеют низкий уровень ассертивности, что характерно для людей с невротизмом, депрессией и тревогой. Агрессивная ассертивность чаще преобладала у пациентов с большей длительностью заболевания.

Заключение. Итогом проведенного исследования является формирование концепции цервикальной дистонии как нейропсихиатрического заболевания с комплексом двигательных и недвигательных нарушений на новом уровне понимания патофизиологических механизмов и клинической значимости характерных проявлений заболевания.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ЭТАП РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Сивак К.В.
ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
kvsivak@gmail.com

Разработка (R&D) новых лекарственных средств (ЛС) и медицинских изделий является многоэтапным процессом, переходом от фундаментальных исследований (ФИ) к регистрационным (доклиническим и клиническим). В фундаментальных исследованиях зачастую отсутствуют регуляторные требования к их проведению, а полученные результаты могут быть оформлены в виде научных статей, не в полной мере отражающих все нюансы проведенной работы. Для того чтобы провести трансфер полученных разработок ФИ необходимы регистрационные исследования. Основными характеристиками разрабатываемого препарата являются качество, безопасность и эффективность, согласно 61-ФЗ – «применяется к отношениям, возникающим при обращении лекарственных средств на территории Российской Федерации и устанавливает приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении». Лекарственные средства – это «вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий». Разработчиком нового ЛС является «организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата и (или) на технологию производства лекарственного средства». Первым важным шагом к трансферу ФИ является оценка перспективности и проведение первичного научного и патентного анализа результатов. Следующим шагом являются доклинические исследования (ДКИ). ДКИ – это «биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности ЛС». ДКИ проводят в обязательном порядке для всех новых ЛС и в отношении безопасности препаратов проводят в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP). Правила в целях проведения доклинических (неклинических) исследований безопасности лекарственных средств и (или) веществ, содержащихся в лекарственных препаратах, прописаны в ГОСТ 33044-2014 и решении № 81 Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. GLP это «система требований к организации, планированию и проведению доклинических (неклинических) исследований веществ (лекарственных средств), оформлению результатов и контролю качества указанных исследований». Проведение ДКИ в соответствии с принципами GLP обязательно для токсикологических исследований, так как на их основе будет подготовлен пакет документов для получения разрешения проведения 1 фазы клинических исследований (КИ). Качество перехода от фундаментальных исследований к ДКИ, от ДКИ к КИ будет определять успешность регистрации новых лекарственных средств.

ОБЪЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Сигуа Б.В.[1], Петров С.В.[2], Февзиев Р.Р.[2], Котков П.А.[1,2], Козобин А.А.[1,2], Бакалкина Е.М.[3], Данилова В.Д.[2]

1 - ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

2 - СПб ГБУЗ "Елизаветинская больница"

3 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

kotkovdr@mail.ru

Введение. Прогнозирование тяжести острого панкреатита на настоящий момент представляет собой трудную задачу ввиду вариабельности течения заболевания. В связи с этим целью данной работы стала разработка предиктивной шкалы, предназначенной для прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода на основе данных, получаемых при поступлении больного в стационар.

Методы исследования. Для построения указанной шкалы были подвергнуты анализу уже существующие инструменты прогнозирования тяжести течения острого панкреатита. После предварительного выбора наиболее часто фигурирующих прогностических параметров был проведен анализ на основе собственного клинического материала в количестве 310 пациентов, находившихся на лечении с острым панкреатитом средней и тяжелой степеней. Путем однофакторного и корреляционного анализов выявлены признаки, ассоциированные с летальными исходами и на их основе выстроена балльная шкала, чья внутренняя валидность оценена путем проведения roc-анализа.

Результаты. В ходе анализа уже существующих прогностических шкали при обработке собственного материала ассоциативная связь с летальным исходом была выявлена у таких параметров как повышенные уровни глюкозы, лактата, мочевины крови и тенденция к гипотензии при поступлении. Проведенный в дальнейшем roc-анализ позволил определить пороговые значения для уровней глюкозы, лактата и мочевины в 9,7, 3,25 и 8,55 ммоль/л соответственно, превышение которых было связано со скачкообразным ростом частоты неблагоприятных исходов. Каждому из прогностических параметров были присвоены балльные значения в соответствии с выраженностью коэффициента корреляции: превышение глюкозой или мочевиной своих пороговых значений соответствовало 1 баллу для каждого из показателей, лактатом – 3-м баллам, а наличие гипотензии – 2 баллам.

Построенная балльная система прогнозирования тяжести острого панкреатита была подвергнута внутренней оценке путем проведения roc-анализа. По результатам последнего cut-offкритерий разработанного классификатора составил 3 балла при AUC=0,84 (0,78-0,89), при превышении которого отношение риска летального исхода составило 4,8 (2,6-7,0, $p<0,001$) по сравнению с пациентами с меньшими значениями шкалы. Исходя из полученных сведений, предиктивная ценность разработанного классификатора превышала значимость каждого из ее компонентов, взятых по отдельности.

Заключение. Разработанная балльная шкала может применяться для планированияболее активного раннего лечения, в т.ч. эндоскопического стентирования вирсунгова протока, у больных высокого риска.

МИКРОБНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Суворов А.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
alexander_suvorov1@hotmail.com

Характерной особенностью последнего времени является то, что современная медицина становится все более индивидуальной, а персонификация предполагает учитывать не только генетические особенности индивидуума, а также особенности его микробиоты, которая также крайне индивидуальна. Оказалось, что причина, многих заболеваний человека – нарушение в балансе индивидуальной микробиоты или дисбиоз, причем дисбиоз сопровождает как соматические патологии, включая рак и сердечно-сосудистые заболевания так и инфекции. При этом терапия инфекций антибиотиками часто оказывается неэффективной в силу множественной лекарственной устойчивости и дисбиотических расстройств после лечения. Использование пробиотиков является мощным инструментом восстановления микробиоценоза, однако не обеспечивает персонификации при их примененииии.

Персонификация достигается использованием технологии аутопробиотиков, которая предполагает выявление и прием собственных бактериальных штаммов из организма человека с целью воздействия на микробиоценоз в условиях дисбиотического состояния организма. Преимущество данного подхода, разработанного в ФГБНУ «ИЭМ» состоит в применении генетически исследованных собственных бактерий, которые не обладают патогенным потенциалом и к которым уже адаптирована система врожденного иммунитета хозяина. Другим инструментом микробной терапии и профилактики является генетическая модификация безопасных штаммов пробиотиков генами вирулентности бактериальных и вирусных патогенов. В ФГБНУ «ИЭМ» разработан новый подход по созданию пробиотиков со свойствами вакцин. Пероральный прием таких пробиотиков позволяет адресно формировать иммунный ответ против практически любого патогена, попадающего в организм с пищей или дыхательные пути. К настоящему времени разработано несколько вакцинных штаммов пробиотика, обеспечивающего защиту от патогенных стрептококков, пневмококков и вирусных возбудителей гриппа и ковида.

Другим подходом к терапии при помощи бактерий является использование стрептококка группа А в качестве компонента противораковой терапии. Разработан генно-инженерный штамм стрептококка, который обладает выраженной противоопухолевой активностью. За счет генетической модификации штамма, он был лишен основного фактора патогенности – поверхностного М белка, что сделало его авирулентным и безопасным для человека. Исследования на моделях in vitro и на лабораторных животных показали, что модифицированные стрептококки могут эффективно задерживать развитие различных линий опухолевых клеток.

Полученные результаты указывают на то, что микроорганизмы могут эффективным образом предупреждать и лечить различные патологические состояния человека.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕЦЕПТОРА TAAR9 НА ПОКАЗАТЕЛИ ИМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС В ТЕСТЕ IGT

Суров Д.В.[1], Лебедев А.А.[1], Жуков И.С.[1,2], Пюрвеев С.С.[1,3], Лебедев В.А.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет"

3 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет"

surov-dv@mail.ru

Введение. Рецепторы следовых аминов (TAAR) относятся к группе G-белок-ассоциированных рецепторов, локализующихся в различных областях центральной нервной системы и за ее пределами (Liberles S. D., 2015). Рецептор TAAR9 относится к «ольфакторным» TAAR, которые обнаруживаются в лимбической и обонятельной системе. В настоящее время появляется все больше доказательств, свидетельствующих о взаимосвязи ольфакторной дисфукнции с развитием нейропсихиатрических патологий, в том числе импульсивных расстройств. В настоящем исследовании мы провели поведенческий анализ влияния TAAR9 на характеристики импульсивного поведения.

Методы исследования. Исследование проведено на самках крыс с нокаутом гена *TAAR9* (TAAR9-KO) и дикого типа (WT). Животные содержались в стандартных лабораторных условиях. Для оценки импульсивного поведения использовалась модификация теста Iowa Gambling Task (IGT), которая моделирует условия выбора между вознаграждением различной величины (FR – *fixed ratio*) и вероятности. Крысы в течение 10 минут перемещались в лабиринте с 3 рукавами, в каждом из которых находилась автоматическая кормушка. Оценивалось количество заходов крыс в каждый рукав с последующим получением вознаграждения в процентах. Перед проведением эксперимента крысы обучались в лабиринте в течение 28 дней. Во время обучения каждый рукав ассоциировался с вознаграждением различной величины: первый рукав (FR1) – 1 семечка, второй рукав (FR2) – 2 семечки, третий рукав (FR3) – 3 семечки. Первые 7 дней обучения крысы получали вознаграждение со 100% вероятностью. Следующий 21 день обучения крысы получали вознаграждение с различной вероятностью: FR1 – 100%, FR2 – 50% и FR3 – 33%. На 29 день проводилось итоговое тестирование животных по протоколу IGT.

Результаты. В течение первых 7 дней обучения крысы получали вознаграждение с вероятностью 100%. Предпочтение животных на 7 день составляло: FR1 – 42,3% (WT) и 40,4% (TAAR9- KO), FR2 – 15,9% (WT) и 13,8% (TAAR9-KO), FR3 – 41,9% (WT) и 45,8% (TAAR9-KO). На 29 день было показано значительное увеличение количества побежек в обеих группах по сравнению с 1 днем. Предпочтение различных вариантов составляло: FR1 – 25,3% (WT) и 26,8% (TAAR9- KO), FR2 – 29,1% (WT) и 29,4% (TAAR9-KO), FR3 – 45,6% (WT) и 43,8% (TAAR9-KO).

Заключение. Таким образом, крысы с нокаутом TAAR9-KO в тесте IGT не демонстрируют значимых отличий в предпочтении альтернатив, сопряженных с высокой (FR3) степенью риска, что требует проведения дополнительной оценки импульсивного поведения.

АДИПОНЕКТИН В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИБС У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Танянский Д.А., Фирова Э.М., Денисенко А.Д.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
dmitry.athero@gmail.com

Адипонектин (АН) – белок, синтезируемый адипоцитами, который оказывает влияние на развитие метаболического синдрома (МС) и атерогенез. В связи с этим указанный адипокин может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени либо как маркер течения атеросклероза у пациентов с МС. Целью данного исследования было определить взаимосвязь динамики уровня АН в плазме крови в процессе лечения ишемической болезни сердца (ИБС), а также его исходной концентрации с эффективностью терапии этого заболевания у пациентов с МС.
Методы. В исследование был включен 31 пациент с ИБС и метаболическим синдромом (возраст 59,7±5,9 лет, из них 21 женщина), которым было проведено повторное обследование через 2-3 года. Большинство больных получали терапию статинами (n=26), несколько пациентов принимали фибраты (n=4) и гипогликемические препараты (n=4). Кроме того, пациенты принимали гипотензивные и антитромботические средства. Эффективность терапии ИБС оценивали по изменению функционального класса стенокардии и показателей толерантности к физической нагрузке в ходе проведения велоэргометрии. При первом и повторном заборе крови в образцах плазмы определяли показатели липидограммы, уровни глюкозы, инсулина, АН, лептина.
Результаты. В процессе терапии у пациентов наблюдалось улучшение показателей липидограммы и чувствительности к инсулину, снижение в плазме уровня лептина и повышение концентрации АН. У некоторых пациентов увеличилась переносимость физической нагрузки. Среди исследованных биохимических параметров только изменение индекса инсулинорезистентности (но не концентрации АН) в процессе лечения коррелировало с улучшением показателей работоспособности при велоэргометрии ($r = -0,32 – -0,36$, $p<0,05$). В то же время, результаты множественного регрессионного анализа показали, что исходная концентрация АН является независимым предиктором изменения инотропного резерва и объема выполненной работы ($\beta=0,44$, $p=0,04$ и $\beta=0,64$, $p=0,008$). Концентрация АН в плазме менее 4 мкг/мл ассоциировалась с ухудшением толерантности к физической нагрузке через 2-3 года после начала терапии.
Заключение. Уровень адипонектина в плазме крови является важным прогностическим индикатором течения ИБС у пациентов с метаболическим синдромом. Пациенты со значением АН ниже 4 мкг/мл требуют повышенного внимания со стороны медицинских работников.

ПЕПТИД, АКТИВИРУЮЩИЙ ПОДВИЖНОСТЬ МОНОЦИТОВ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ СТИМУЛЯТОР ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН

Филатова А.Ю., Радюхина Н.В., Сидорова М.В., Арефьева Т.И.
ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова" Минздрава России
anastasia.m088@yandex.ru

Введение. Моноциты/макрофаги играют фундаментальную роль в восстановлении целостности поврежденных тканей. Привлечение моноцитов в область раны может способствовать ускорению образования грануляционной ткани и ангиогенезу, и т.о. стимулировать ранозаживление. Ранее в ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова МЗ РФ был получен пептид последовательности 29-40 хемокина MCP-1 (т.н. пептид IX), вызывающий миграцию моноцитов, выделенных из крови человека. В данной работе мы проанализировали эффекты пептида в экспериментальных моделях воспаления и ранозаживления у грызунов.

Методы. Миграцию лейкоцитов исследовали в модели «воздушный мешок» (air pouch) у мышей и при подкожном введении у крыс. Образование грануляционной ткани анализировали в мышиной модели имплантации агарозных дисков. Для оценки динамики ранозаживления использовали мышиную модель двух симметричных кожных ран с наложением силиконовых патчей, препятствующих деформации раневых краев.

Результаты. Введение пептида в полость «воздушного мешка» мышей C57bl/6 вызывало привлечение моноцитов: количество F4/80+ клеток (тыс.) в смывах «мешка» составило 324 ± 258 в контроле и 1072 ± 525 при введении 100 мкг пептида, $p<0.05$). При подкожном введении крысам Sprague–Dawley пептид вызывал привлечение мононуклеарных клеток: соотношение лейкоциты/фибробласты в препаратах подкожной соединительной ткани, полученных из области инъекции 100 мкг пептида и контрольного раствора, составило 0.0628 ± 0.0392 и 0.0010 ± 0.0008, соответственно ($p<0.05$). Введение пептида в составе агарозного имплантата крысам Wistar (100 мкг пептида на 1 мл агарозы) стимулировало образование грануляционной ткани: толщина соединительной ткани вокруг имплантатов с пептидом составила 626 ± 150 против 556 ± 125 мкм в контроле ($p<0.05$), а гистологический и иммуногистохимический анализ (окрашивание CD45+клеток) подтвердили мононуклеарную инфильтрацию. В модели обширных поверхностных ран у мышей Balb/c размер ран с нанесением пептида сокращался быстрее (размер раны, % от исходного, на 3й/5й/8й дни: пептид 65(63;71) / 47(45;55) / 33(29;39), контроль 96(91;102) / 87(80;95) / 77(56;99), соответственно, $p<0.05$).

Вывод. Пептид обладает ранозаживляющим действием, которое обусловлено привлечением моноцитов в очаг повреждения тканей.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШКИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОКСИЛАМИНА СУКЦИНАТА

Чуркова М.Л.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
mlchurkova@mail.ru

Введение. Инсомния (нарушение сна), вызванная стрессовыми факторами, довольно быстро из острого состояния переходит в хроническое. Для ее лечения широко используются лекарственные препараты, содержащие доксиламин сукцинат – ДС (например, «Донормил») - блокатор H_1-гистаминовых рецепторов, группы этаноламинов. Их прием осуществляется перорально, они быстро всасываются и выводятся из организма, являются безрецептурными гипнотиками. На фоне приема ДС нередко отмечаются побочные реакции: диарея, боль в эпигастрии, нервозность, головная боль и др. Возможно, это связано с реакцией эндокринных клеток эпителия кишки, участвующих в нормализации процессов «сон-бодрствование», и могло бы объяснить быстрое нарастание толерантности и потерю седативного эффекта препаратов. Однако, данных по этому вопросу недостаточно.

Материал и методы. Раствор ДС (13 мг/кг, препарат «Донормил», DONORMYL®, UPSA, SAS (Франция) вводили в желудок крыс (5 самцов), ежедневно, в течение месяца. Контроль (5 крыс) – получали равный по объему физиологический раствор. На 31-е сутки опыта материал двенадцатиперстной, ободочной и прямой кишки был забран для электронномикроскопического исследования. Ультратонкие серийные срезы получали с помощью ультрамикротома LKB III (BROMMA, Швеция), контрастировали по Рейнольдсу и изучали в электронном микроскопе JEM 100 S (JEOL, Япония). Проводили оценку диаметра секреторных гранул (для определения их типа). Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.

Результаты. Выявлены морфологические изменения в строении эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки изучаемых отделов кишки опытных крыс, по сравнению с контролем: уменьшение числа секреторных гранул и электронной плотности сердцевины; просветление матрикса митохондрий, деформация крист, набухание митохондрий, разрушение наружных мембран; расширение цистерн комплекса Гольджи и др. В эпителии отмечены многочисленные малодифференцированные эндо- и экзокриноциты, измененные всасывающие клетки.

Вывод. Выявленные ультраструктурные преобразования дистрофического характера и отмеченные регенераторные реакции эндокриноцитов, по-видимому, приводят к изменению функционирования кишки на фоне приема ДС, что, возможно, является причиной возникновения у пациента отмеченных выше побочных эффектов.

АНТИТЕЛА К ГАПТЕНАМ В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ АМИЛОИДОЗОВ

Шавловский М.М., Мастерова К.В., Поляков Д.С., Егоров В.В., Грудинина Н.А., Антимонова О.И.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
mmsch@rambler.ru

В настоящее время антитела широко используются для биохимической и морфологической диагностики патологий, а также для терапии многих заболеваний. Иммунодиагностика и иммунотерапия актуальна и в отношении амилоидозов. Антитела к белкам амилоида служат диагностическим инструментом, а антитела к компонентам амилоида перспективны для терапии. Использование антител в терапии требует развития технологий, позволяющих получить огромное разнообразие антител, специфичных для каждого антигена, в том числе, гуманизированных. Известно, что, хотя низкомолекулярные соединения не являются иммуногенными, к ним могут быть получены антитела, если они выступают в качестве гаптенов. Разнообразные биологические макромолекулы могут быть модифицированы тем или иным гаптеном - и реагировать с одними и теми же антителами к этому гаптену. Это существенно сокращает число необходимых антител. В состав амилоида входят (помимо основного белка) другие компоненты, например, сывороточный амилоид Р (САП), которые могут быть модифицированы гаптенами. Кроме того, некоторые красители, например Конго красный (КК), прочно связываются с амилоидом и могут выступать в роли гаптена. Использование антител к гаптенам может служить основой для разработки схем иммунной деградации амилоида. В настоящем сообщении представлены разрабатываемые подходы для использования антител к гаптенам при терапии амилоидозов. Получена воспроизводимая модель воспалительного амилоидоза у мышей. Показано, что САП человека, модифицированный флуоресцеином (ФСАП), так же, как и исходный САП, связываются с фибриллами модельных амилоидогенных белков *in vitro*. ФСАП связывается с амилоидом при внутривенном введении мышам. Разработан способ для получения белков с антигенной детерминантой КК. Показано, что антитела к половине молекулы этого красителя взаимодействуют с КК и с его аналогами, содержащими остатки нафтионовой кислоты. Эти антитела также связываются с красителями в составе комплексов с фибриллами модельных белков. Обсуждается перспективность данного подхода, основанного на использовании антител к гаптенам в составе амилоида, для специфического воздействия на амилоид у лабораторных животных.

ПРИРОДНЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ КАК ПРОТОТИПЫ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Шамова О.В., Жаркова М.С., Владимирова Е.В., Сухарева М.С., Комлев А.С., Елисеев И.Е., Хайдукова М.С., Филатенкова Т.А., Алешина Г.М., Берлов М.Н., Кренев И.А., Гальянова М.В., Кондратьев Е.Т., Егорова Е.В., Орлов Д.С.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

oshamova@yandex.ru

Актуальной проблемой современной медицины является поиск новых эффективных антимикробных средств для борьбы с антибиотикоустойчивыми микроорганизмами. Природные антимикробные пептиды (АМП), присутствующие в защитных клетках человека и животных, рассматриваются в качестве таких, принципиально новых антибиотиков, так как эти вещества обладают быстрым антимикробным действием, нацеленным на множественные мишени в бактериальных клетках. Однако на пути внедрения в медицину этих уникальных соединений имеется ряд препятствий – наиболее активные АМП могут повреждать и клетки макроорганизма, есть проблема невысокой стабильности этих соединений в биологической жидкостях. Для преодоления этих проблем есть несколько подходов: 1) создание модифицированных пептидов с более высокой селективностью по отношению к бактериальным объектам и повышенной стабильностью; 2) применение в комбинации с другими антимикробными препаратами, действующими синергично с пептидами; 3) поиск новых природных АМП, обладающих оптимальными свойствами. В Институте экспериментальной медицины исследования АМП лейкоцитов различных животных проводятся уже более 35 лет, открыт целый ряд новых структур, созданы и запатентованы структурные модификации АМП с улучшенными свойствами. **Целью** данного исследования явилась разработка прототипов новых антимикробных агентов для терапии раневых инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными бактериями группы ESCAPE, на основе синтетических аналогов природных АМП системы врожденного иммунитета животных. **Методы.** С помощью химического твердофазного синтеза получен набор аналогов природных пептидов разной структуры; с использованием набора микробиологических методов исследованы их антибактериальные свойства. Разработаны комбинированные пептидные препараты, в состав которых вошли АМП и другие антимикробные соединения (антибиотики, антисептики, наноматериалы), для которых установлен синергизм антибактериального действия; показано, что эти препараты обладают высокой активностью в отношении антибиотикорезистентных бактерий и антибиопленочными свойствами. В экспериментах *in vivo* (модель инфицированной кожной раны у мышей) подтверждена высокая активность разработанных препаратов в отношении бактерий группы ESKAPE, продемонстрированы ранозаживляющие свойства. Таким образом, созданы прототипы новых антимикробных лекарственных средств, эффективных против антибиотикорезистентных бактерий, характерных для раневых инфекций, намечены пути их дальнейшего внедрения в медицину.

ПРЕДИКТОРЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ОТ ФАКТОРОВ РИСКА К ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Ширай О.В.[1], Асланов Б.И.[2], Рищук С.В.[2]

1 - СПб ГБУЗ "Елизаветинская больница", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

olga.epidemiolog@yandex.ru

Высокая распространённость репродуктивных потерь, достигающая 20–46% по данным современных исследований (Al-Memar M. et al., 2020; Потапов Н. Н. и соавт., 2021), обосновывает необходимость разработки предиктивных алгоритмов для стратификации риска и реализации персонализированных профилактических стратегий при невынашивании беременности.

В рамках настоящей работы было организовано эпидемиологическое исследование по типу «случай-контроль». Общая численность участниц составила 282 человека, из которых 152 женщины с невынашиванием беременности на сроке до 21 недели гестации были включены в группу наблюдения («случаи»), а 130 пациенток с физиологически протекавшей доношенной беременностью составили группу сравнения («контроль»).

Использовались эпидемиологический метод, метод анкетирования, комплекс лабораторных методов и методы статистического анализа данных.

Результаты многофакторного регрессионного анализа позволили выявить статистически значимые предикторы невынашивания беременности, на основе которых были разработаны две математические модели прогнозирования репродуктивных потерь. К значимым социально-демографическим детерминантам относились: возраст ≥35 лет (аОШ = 11,1; 95% ДИ: 1,46–238; p = 0,043) и занятие руководящей должности (аОШ = 8,92; 95% ДИ: 2,93–31,6; p < 0,001). Среди клинико-анамнестических факторов риска статистическую значимость продемонстрировали: медицинский аборт в анамнезе (аОШ = 8,07; 95% ДИ: 1,50–55,8; p = 0,021) и курение во время беременности (аОШ = 6,06; 95% ДИ: 1,45–33,4; p = 0,022). Анализ результатов микробиологических исследований выявил взаимосвязь между выраженным дисбиозом кишечника и невынашиванием беременности (аОШ = 9,51; 95% ДИ: 2,37–64,7; p = 0,005). Установлен протективный эффект нормального индекса массы тела (18,6–25 кг/м²) в отношении успешного завершения беременности (аОШ = 0,03; 95% ДИ: 0,001–0,32; p = 0,008).

Разработанные в ходе исследования прогностические модели для оценки риска невынашивания беременности, охватывающие социально-демографические, клинические и микробиологические маркеры, показали высокую диагностическую точность, чувствиительность и специфичность. Значения площади под ROC-кривой (AUC), равные 0,861 и 0,790, подтверждают их способность к достоверной стратификации рисков невынашивания беременности.

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА – ПУТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ШИРОКОГО СПЕКТРА ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Шпаков А.О.

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

alex_shpakov@list.ru

Рецептор тиреотропного гормона (ТТГ) экспрессируется в тироцитах щитовидной железы и в ряде нетиреоидных тканей. В тироцитах он является ключевым компонентом сигнальной системы, отвечающей за синтез тиреоидных гормонов, рост и пролиферацию. Рецептор ТТГ имеет значительный по размеру эктодомен, в котором локализован ортостерический сайт для связывания с ТТГ. С эктодоменом при патологии связываются аутоантитела к рецептору ТТГ. Другим структурным элементом рецептора является трансмембранный домен, который содержит несколько аллостерических сайтов с различной локализацией. Активация рецептора ТТГ приводит к запуску множества внутриклеточных каскадов, реализуемых через различные типы G-белков и β-аррестинов. Селективность и эффективность их активации определяются аллостерическими механизмами. К ним относятся комплексообразование, степень и характер N-гликозилирования ТТГ, конформационная подвижность внутреннего агониста, локализованного на С-конце шарнирной петли рецептора, соединяющей эктодомен с трансмембранным доменом. Нарушение аллостерической регуляции рецептора ТТГ приводит к заболеваниям щитовидной железы и другим патологиям. Несмотря на прогресс в понимании аллостерических механизмов регуляции рецептора ТТГ, в настоящее время его аллостерические регуляторы в медицине не применяются. В то же время их использование могло бы существенно расширить возможности фармакотерапии заболеваний щитовидной железы, офтальмопатии Грейвса и остеопороза. Наибольший интерес представляет разработка лигандов аллостерических сайтов рецептора ТТГ, локализованных в трансмембранном канале. Они имеют широкий профиль фармакологической активности, включая регуляторы, наделенные собственной активностью (прямые и инверсионные агонисты, нейтральные антагонисты), положительные, негативные и предвзятые модуляторы (PAM, NAM, BAM) и регуляторы с комбинированной активностью (аго-PAM, аго-NAM). Аллостерические регуляторы умеренно активны и не вызывают гиперактивации или блокирования рецептора ТТГ, а во многих случаях демонстрируют селективность в отношении сигнальных каскадов. Кроме того, некоторые из них активны при пероральном введении. В нашей лаборатории созданы и изучены аллостерические регуляторы рецептора ТТГ с активностью прямых (соединение TPY3m) и инверсионных (TPY5) агонистов, нейтральных антагонистов (TP48, TPY1), PAM (TPYmorph, TPYox), аго-PAM (TPY7) и аго-NAM (TPY4).

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (№ 19-75-20122).

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Айкашева М.Д., Смагина В.А.
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, Россия
vicktoria5magina@yandex.ru

Несмотря на то, что исследования в области фотодинамической терапии (ФДТ) ведутся уже много лет, применение этого метода в лечебной практике сдерживается отсутствием достаточно эффективных и нетоксичных фотосенсибилизаторов, а также методик их применения в стоматологической практике

Целью работы явилось экспериментальное установление саногенетических механизмов модулирующего воздействия ФДТ на динамику функционального состояния местного неспецифического иммунитета у пациентов Донецкого региона с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки полости рта.

В проспективном сравнительном исследовании 120 пациентов были разделены на 4 группы: контроль (традиционная терапия, 2010-2014), основная (традиционная терапия + ФДТ, 2010-2014), сравнения 1 (традиционная терапия, 2015-2019) и сравнения 2 (традиционная терапия + ФДТ, 2015-2019). Экспериментальная ФДТ проводилась аппаратом "FOTOSAN" (625-635 нм, 2-4 Вт/см²) с фотосенсибилизатором толуидиновый синий (0,1 мг/мл) по возрастающей схеме экспозиции. Комплексная оценка включала иммунологический (фагоцитарный индекс - ФИ, фагоцитарное число - ФЧ, лизоцим, sIgA) мониторинг на 1, 3, 7, 11, 14 сутки.

На 3-и сутки выявлен максимальный иммуномодулирующий эффект ФДТ: ФИ повышался на 274% ($p<0,001$), ФЧ – на 366% ($p<0,001$), лизоцим – на 272% ($p<0,001$), sIgA – на 241% ($p<0,001$) относительно контроля. У пациентов периода 2015-2019 гг. (группы сравнения 1 и 2) независимо от вида терапии выявлено статистически значимое ($p<0,01$) угнетение всех параметров местного иммунитета (ФИ, ФЧ, лизоцим, sIgA) и замедление нормализации системных маркеров по сравнению с пациентами 2010-2014 гг. Это свидетельствует о выраженной иммуносупрессии и дизрегуляции репаративных процессов на фоне хронического дистресса.

Экспериментальная фотодинамическая терапия демонстрирует выраженный саногенетический эффект при лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта на фоне дерматозов, с пиком иммуномодулирующего действия на 3-и сутки. Ключевым патогенетическим фактором, снижающим эффективность терапии и угнетающим местный иммунитет и репарацию, является хронический стресс, приводящий к дезадаптации общего адаптационного синдрома. Полученные экспериментальные данные обосновывают необходимость включения ФДТ в комплексную терапию данной патологии и учета психоэмоционального статуса пациентов для прогнозирования эффективности лечения.

ДИНАМИКА РИТМОВ ЭЭГ ПРИ РЕЧЕВОЙ АКТИВНОСТИ

Александрова С.Е., Павленко В.Б.
Крымский Федеральный университет имени В. И. Вернадского, Институт биохимических технологий, экологии и фармации, Россия
sofialex8@yandex.ru

Изучение нейрофизиологических механизмов речевой активности требует анализа сенсомоторной синхронизации в мозге, где ключевую роль играет мю-ритм ЭЭГ — колебательная активность в диапазонах 8–13 Гц (мю-альфа) и 15–25 Гц (мю-бета), локализованная в премоторной и первичной моторной коре. Этот ритм традиционно ассоциируется с состоянием покоя двигательной системы, а его десинхронизация (подавление мощности) отражает активацию сенсомоторных сетей при выполнении движений или их мысленной имитации (Case, 2015). Современные данные показывают, что мю-ритм участвует не только в моторном контроле, но и в когнитивных процессах, включая восприятие речи и внутреннее проговаривание (Debnath, 2018).

Гипотеза зеркальных нейронов, впервые описанная у обезьян (Rizzolatti et al., 1996), предполагает, что одни и те же нейронные сети активируются как при выполнении действия, так и при его восприятии. У человека эта система, локализованная в нижней лобной извилине и нижней теменной доле, может лежать в основе сенсомоторного моделирования речи, объединяя восприятие и производство (Rogalsky, 2022).

В рамках исследования анализировались изменения мю-ритма ЭЭГ у здоровых испытуемых в возрасте 20–25 лет при двух формах речевой активности: внутреннем проговаривании и произношении вслух. Стимулами служили визуально предъявляемые изображения, которые участникам нужно было назвать (существительные и глаголы). Обработка данных выполнялась в пакете EEGLAB с использованием метода независимых компонент (ICA) для удаления артефактов. Анализ временно-частотной динамики осуществлялся с помощью вейвлет-преобразования (Morlet) и расчёта связанных с событием спектральных пертурбаций (ERSP).

Полученные данные показали достоверную десинхронизацию мю-ритма в премоторных зонах при всех формах речевой активности. Наиболее выраженные изменения отмечались при произношении вслух. Ранняя десинхронизация, возникающая до стимула, может быть связана с подготовкой речевой команды, а поздняя - с контролем сенсорной обратной связи.

Таким образом, мю-ритм ЭЭГ является чувствительным индикатором сенсомоторной активности при речевых задачах. Результаты открывают перспективы для использования ЭЭГ-БОС в коррекции речевых нарушений.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Андрусенко Е.В., Глушаков Р.И.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Россия
elena.asu@bk.ru

Введение. Глубокие эвтектические растворители (ГЭР) представляют собой новое поколение «зеленых» растворителей, обладающих большим потенциалом для решения критически важных задач военной медицины. Их уникальные свойства, включая высокую растворяющую способность, низкую летучесть, биосовместимость и «настраиваемость» состава, открывают возможности для создания инновационных продуктов «от поля до аптечки». В рамках данного исследования проведен анализ последних научных достижений, систематизирующий перспективные направления применения ГЭР, включая стабилизацию вакцин, экстракцию биологически активных веществ (БАВ), создание лекарственных форм и средств дезактивации.

Методы исследования. В работе использованы методы теоретического анализа, систематизации и обобщения данных научных публикаций, представленных в международных базах данных (Scopus, Web of Science, PubMed) за период 2018–2023 гг.

Результаты и обсуждение. Перспективным представляется использование некоторых ГЭР для стабилизации термо- и хранолабильных препаратов. Показано, что инкубация вирусных векторов или белковых субъединиц в определенных ГЭР позволяет сохранять их иммуногенность после многократных циклов замораживания-оттаивания и при хранении при повышенных температурах (до +40 °C), что открывает путь к созданию термостойких форм вакцин.

Не менее перспективным направлением является применение ГЭР для экстракции БАВ из растительного сырья. Высокая эффективность извлечения антиоксидантов, витаминов и адаптогенов позволяет создавать на основе ГЭР добавки с повышенной биодоступностью для нутритивной поддержки военнослужащих.

Доказана способность ГЭР значительно (на порядки) увеличивать растворимость и скорость растворения гидрофобных лекарственных препаратов (антибиотиков, анальгетиков), что является основой для создания высокоэффективных инъекционных и пероральных форм для полевой медицины. Ряд ГЭР также проявляют свойства эффективных и менее токсичных усилителей проницаемости кожи, что актуально для разработки трансдермальных систем доставки.

Обоснован потенциал ГЭР для создания средств экстренной дегазации кожных покровов от липофильных отравляющих веществ благодаря их высокой растворяющей способности и низкой летучести.

Заключение. Ключевыми направлениями использования глубоких эвтектических растворителей в военной медицине являются: создание термостабильных вакцин, разработка продуктов нутритивной поддержки, повышение биодоступности лекарств и создание средств дезактивации.

РАЗРАБОТКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ КОНСТРУКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ CRISPR/CAS9 ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ГЕНА СЕМЕЙСТВА RBM

Анисимова П.Е.[1], Медяник А.Д.[1], Целис Суэскун Х.К.[1], Тарабыкин В.С.[1,2], Кондакова Е.В.[1,2]

1 - НИИ нейронаук, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

2 - Научный центр генетики и наук о жизни, Университет Сириус, Сочи, Россия

polina.adyasova@yandex.ru

Одной из основных причин нарушений развития нервной системы являются наследственные генетические патологии, приводящие к разнообразным неврологическим расстройствам. На сегодняшний день идентифицировано более двух тысяч генов, ассоциированных с такими заболеваниями нервной системы как аутизм, умственная отсталость и задержка интеллектуального развития. Одним из генов-кандидатов, теоретически связанным с этими нарушениями является ген семейства Rbm. Для выявления функции данного гена на различных этапах развития нервной системы может быть использован подход инактивации генов, применяемый для исследования причинно-следственных связей между потерей функции гена и фенотипическими проявлениями на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Одной из методик инактивации гена является использование системы CRISPR/Cas9 для направленного и эффективного редактирования генома. Целью исследования явилась разработка генетического конструкта на основе системы CRISPR/Cas9 для инактивации гена семейства Rbm в мозге мыши.

На первом этапе был выполнен поиск всех тринуклеотидных PAM- сайтов NGG в целевых участках генома, расположенных в 5’- и 3’- конце гена. Для каждого PAM-сайта, были подобраны 20 нуклеотидов, расположенные на 5′-конце PAM. Эти последовательности стали основой для sgRNA, которые должны направить Cas9 к целевым участкам гена. Дальнейшая сборка осуществлялась путем лигирования коротких фрагментов ДНК в плазмидный вектор pX330-U6-Chimeric-hSpCas9. При проведении валидации конструкта использовалась клеточная культура HEK293-T. Для проверки эффективности генетических конструктов, заклонированных в плазмидный вектор pX330, была выполнена валидирующая трансфекция in vitro с использованием репортного вектора pEGFxxP. При распознавании последовательности sgRNA белок Cas9 разрезал вектор pCAG-eGF-Rbm-P с последующей рекомбинацией, в результате происходило восстановление экспрессии eGFP. Уровень флуоресценции оценивали спустя 2 дня с помощью проточной цитофлуориметрии.

В результате созданные генетические конструкты продемонстрировали высокие результаты интенсивности флуоресценции, превышающие уровень аутофлуоресценции более чем в 2 раза. В дальнейшем с использованием полученных конструктов будет исследована цитоархитектура коры головного мозга после инактивации гена семейства Rbm на 15 и 17 день эмбрионального развития.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FSWR-2023-0029) и Фонда имени Геннадия Комиссарова.

CAENORHABDITIS ELEGANS КАК ТЕСТ-СИСТЕМА ХЕЛАТИРУЮЩИХ СВОЙСТВ N-КОНЦЕВОГО ДОМЕНА БЕЛКА CTR1 (NDCTR1)

Баикина С.А.[1,2], Самусева П.Д.[2], Мехова-Карамалак А.А.[1]

1 - Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

baikina.sofiy@gmail.com

Медь как каталитический и регуляторный кофактор играет ключевую роль в клеточных процессах. Нарушение транспорта меди в организме человека приводит к медь-ассоциированным заболеваниям. В частности, мутации в гене *ATP7B,* кодирующем Cu-транспортную АТФазу ATP7B, ответственны за развитие болезни Вильсона (БВ), характеризующейся гепераккумуляцией меди в тканях. Наиболее часто БВ возникает в результате замены H1069Q. Современные методы коррекции БВ с помощью хелаторов меди имеют ограничения из-за побочных эффектов. Актуальной задачей является поиск более безопасных и эффективных лекарственных средств. В данной работе были исследованы свойства N-концевого домена белка CTR1 (NdCTR1), способного хелатировать Cu^{+1} и Cu^{+2}. Сходство внешних электронных оболочек Ag^{+} и Cu^{+} обуславливает способность медь-транспортных белков связывать Ag^{+1}. Исследование проводили на нематоде *C. elegans* дикого (N2) и мутантного штамма, имеющего аминокислотную замену H828Q (*cua-1*^{H828Q}), гомологичную замене H1069Q. В качестве источника пищи для нематоды использовали бактерии *E. coli* BL21(DE3), продуцирующие рекомбинантный слитый белок GB1-NdCTR1. Оценку скорости развития *C. elegans* проводили на чашках Петри с NGM и различными штаммами *E. coli*: OP50, BL21(DE3), BL21-GB1(-IPTG), BL21-GB1(+IPTG), BL21-GB1-NdCTR1(-IPTG), BL21-GB1-NdCTR1(+IPTG). Нематод синхронизировали на эмбриональной стадии и инкубировали при T 20°C 56 часов. Подсчитывали количество особей, достигших стадии young adult и общее количество нематод на чашке. Для анализа поведения нематод использовали тест «избегание». Нематод N2 и *cua-1*^{H828Q} синхронизировали на эмбриональной стадии, инкубировали при T 20°C 56 часов, в качестве пищи использовали бактерии, продуцирующие GB1 (контроль) или GB1-NdCTR1. Тест проводили на чашках Петри с NGM, содержащих градиент концентрации меди (1, 2, 5, 10 мМ) и серебра (1, 2 мкг/мл). Чашки делили на пять секций (1 – без металла, 5 – max концентрация). В третью секцию высаживали нематод на стадии L4, через 2,5 часа считали количество червей в каждой секции. По результатам исследования не выявили токсического влияния GB1-NdCTR1 на скорость развития нематоды. В то же время NdCTR1 снижает чувствительность *cua-1*^{H828Q} к повышенным концентрациям Ag. Однако, не снижает чувствительность нематод двух штаммов к повышенным концентрациям Cu. Обсуждаются особенности метаболизма меди у человека и нематоды.

Исследование выполнено в рамках государственного задания FGWG-2025-0021.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ИДЕБЕНОНА

Бакланов М.А., Крылова Л.С., Гайковая Л.Б., Глушков С.И.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
mihail.baklanov1999@mail.ru

Высокая чувствительность центральной нервной системы (ЦНС) к окислительному стрессу (ОС) обусловлена не только значительным уровнем метаболизма в её тканях, но и слабостью защитных систем. В настоящее время отсутствует удовлетворенность в методах терапии повреждений ЦНС, что подчеркивает важность профилактики и изучения нейропротекторов. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), а также идебенон могут представлять интерес, так как способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Целью работы является оценка нейропротективного эффекта омега-3 ПНЖК (25 мкг/мл докозагексаеновой кислоты и 62,5 мкг/мл эйкозапентаеновой кислоты) и идебенона (3 мг/мл) в условиях индуцированного ОС.

Объект исследования: клетки нейрональной линии PC12 (ATCC, США), которые выращивали в питательной среде инкубации DMEM с L-глутамином (Биолот, Россия) в инкубаторе (Sanyo, Япония) при 5% CO_2 и температуре 37°C. Перед экспериментом клетки переносились в 12-луночный планшет по 1 млн. клеток в лунку. В исследовании омега-3 ПНЖК сформированы группы: 1 - PC12; 2 - PC12 + 0,3мМ/мл H_2O_2; 3 - PC12 + 0,5мМ/мл H_2O_2; 4 - PC12 + омега-3 ПНЖК + 0,3 мМ/мл H_2O_2; 5 - PC12 + омега-3 ПНЖК + 0,5мМ H_2O_2.

В исследовании идебенона сформированы группы: 1 - PC12; 2 - PC12 + 0,3 мМ/мл H_2O_2; 3 - PC12 + 0,5мМ/мл H_2O_2; 4 - PC12 + 0,3мМ/мл H_2O_2 + идебенон; 5 - PC12 + 0,5мМ/мл H_2O_2 + идебенон.

Для каждой группы на проточном цитометре FC 500 (Beckman Coulter, США) были определены: митохондриальный мембранный потенциал (ММП) с использованием флуоресцентного красителя JC-1; уровень активных форм кислорода (АФК) с использованием красителя H_2DCFDA.

Инкубация с H_2O_2 в концентрации 0,3 и 0,5 мМ/мл приводила к значимому, дозозависимому повышению накопления АФК ($p \leq 0,05$) и снижению ММП ($p \leq 0,05$) как при исследовании омега-3 ПНЖК, так и идебенона.

Преинкубация с омега-3 ПНЖК приводила к снижению накопления АФК на 49% и 57% ($p \leq 0,05$), а также сократилась степень снижения ММП на 81% и 35% в группах 4 и 5, соответственно ($p \leq 0,05$).

Инкубация клеток PC12 с идебеноном приводила к уменьшению уровня АФК на 67% (группа 4) и 63% (группа 5) ($p \leq 0,05$). Уровень ММП возрос на 46% (группа 4) и 104% (группа 5) ($p \leq 0,05$), по сравнению с группами 2 и 3, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у исследуемых препаратов нейропротективного эффекта, проявляющегося в значимом снижении как показателей окислительного стресса, так и степени митохондриальной дисфункции в культуре клеток нейрональной линии PC12 in vitro.

ЗАМЕНА АНИЛИНОВОГО СИНЕГО ТРИПАНОВЫМ СИНИМ ПРИ ОКРАСКЕ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Бекетова А.А., Коржевский Д.Э.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
beketova.anastasiya@yandex.ru

Одним из значимых компонентов соединительной ткани, позволяющим судить о её состоянии, являются коллагеновые волокна. Существует ряд рутинных методов их выявления, среди которых выделяют методы многоцветной окраски тканей. К ним относят трихром Массона, азан Гайденгайна, окраску по Маллори, в которых коллагеновые волокна окрашиваются ортохроматически анилиновым синим после предварительной обработки фосфорномолибденовой или фосфорновольфамовой кислотой. Кроме данного реагента, известно использование трипанового синего для витального окрашивания соединительной ткани. На современном этапе указанный краситель широко используется в цитологических исследованиях для оценки выживаемости клеток, а также в хирургии глаза.

Цель данного исследования состояла в оценке применимости трипанового синего в качестве заменителя анилинового синего для выявления коллагеновых волокон при окраске гистологических срезов.

Объектом исследования было сердце человека (n=10). Срезы с парафиновых блоков фиксированных в формалине и цинк-этанол-формальдегиде образцов были получены из архива отдела общей и частной морфологии «ИЭМ». После удаления парафина и регидратации срезы обрабатывали в течение 15 минут 1% водным раствором фосфорномолибденовой кислоты и, далее, окрашивали 2% водным раствором анилинового синего (Unisource Chemicals, Индия) или 1% водным раствором трипанового синего (Panreac, Испания) в течение 5 минут. После удаления красителей срезы промывали в двух порциях воды, дегидратировали, просветляли в ксилолах и заключали в перманентную монтажную среду.

Результат окрашивания коллагеновых волокон трипановым синим сравним с таковым при окрашивании анилиновым синим. Оба красителя окрашивают коллагеновые волокна синим цветом, в то время как цитоплазма кардиомиоцитов остаётся неокрашенной. Оба красителя позволяют выявлять как коллагеновые волокна в составе адвентициальной оболочки сосудов, так и базальные мембраны кардиомиоцитов. Однако трипановый синий окрашивает волокна менее интенсивно, по сравнению с анилиновым синим, причём с продолжительностью хранения раствора красителя степень интенсивности окрашивания и его селективность снижается. Тип фиксации не влияет на результат окрашивания как анилиновым, так и трипановым синим. Заключенные окрашенные срезы хранятся без потери качества не меньше года.

Таким образом, анилиновый синий может быть заменен трипановым синим для выявления коллагеновых волокон.

Работа выполнена за счет средств государственного задания ФГБНУ «ИЭМ» FGWG-2024-0015.

ХИМЕРНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ БЕЛОК SCPA-SPEA - НОВАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ А

Богатырева К.П., Дуплик Н.В., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Суворов А.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
bogat.ksenia.p@gmail.com

Заболевания, вызываемые стрептококком группы А (СГА, *Streptococcus pyogenes*), составляют весомую часть в структуре инфекционных заболеваний России и мира. СГА является причиной тонзиллита, скарлатины, пневмонии и других заболеваний. СГА-инфекция приводит к тяжелым осложнениям, к ним относятся острая ревматическая лихорадка, некротический фасцит и гломерулонефрит. Актуальной задачей является создание эффективной вакцины для профилактики СГА-заболеваний.

Ранее в ФГБНУ «ИЭМ» был получен штамм *E. coli* M15-pQE-30-scpA-speA, продуцирующий рекомбинантный химерный белок scpA-speA – вакцинный кандидат для профилактики СГА-инфекции. Для получения химерного белка штамм выращивали на питательной среде Terrific Broth с антибиотиками, далее проводили выделение и очистку белка из суспензии разрушенных клеток с помощью метода аффинной хроматографии с использованием Ni-сефарозы. Проводили двукратную вакцинацию мышей линии Balb/c химерным рекомбинантным белком с адъювантом Imject Alum. Иммуногенность рекомбинантного пептида определяли с помощью метода прямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для исследования протективой эффективности антител, сформированных после вакцинации, проводили внутрибрюшинное заражение мышей СГА M49 серотипа в дозе 5*10^7 КОЕ/мышь, после чего спустя 3 и 15 часов из животных извлекали селезёнки. Гомогенизированные органы высевали на колумбийский агар с эритроцитами для количественного определения стрептококка.

При анализе гуморального иммунного ответа с помощью ИФА показано, что химерный белок scpA-speA при подкожном введении инициирует накопление IgG в сыворотке крови. Титры антител к химерному белку, выраженные в логарифмической форме, составили 4.5 и 6 для опытной и 3 и 4 для контрольной групп при однократном и двукратном введении соответственно.

Исследование протективной эффективности показало, что через 15 часов после заражения у мышей, вакцинированных химерой, наблюдалось заметное увеличение скорости элиминации бактерий по сравнению с контролем: значения КОЕ/селезёнка, выраженные в логарифмической форме, составили 5.8 и 2.2 для опытной группы и 5.0 и 4.4. для контрольной группы через 3 и 15 часов соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что химерный белок scpA-speA является перспективным кандидатом на роль вакцины для борьбы с инфекциями, вызываемыми *Streptococcus pyogenes*. Планируется проведение дальнейших исследований для подтверждения эффективности химерного белка в отношении различных серотипов СГА.

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ ПРИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Брус Т.В.[1], Васильев А.Г.[1], Баннова А.В.[2]

1 - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

bant.90@mail.ru

Актуальность. В настоящее время жировая болезнь печени (ЖБП) является одним из лидирующих заболеваний печени на планете. Ее основными клиническими формами являются: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени (АБП) и смешанная жировая болезнь печени (СЖБП). Считается, что глобальная распространенность ЖБП составляет 24%. При ЖБП повышается риск тромбообразования, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза. Эндотелиальная дисфункция может быть связующим звеном между печеночной недостаточностью и патологией сердечно-сосудистой системы. По этой причине исследование причин и патогенетических механизмов, приводящих к эндотелиальной патологии, являются чрезвычайно важным.

Цель: выявить ранние маркеры эндотелиальной дисфункции у лабораторных крыс при моделировании жировой болезни печени различной этиологии.

Объектом исследования послужили 40 инбредных половозрелых беспородных белых крыс мужского пола массой 180-200 г. Исследование выполнено в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (протокол № 09/04 от 11.02.2022). Животные были разделены на 4 группы: «Контроль», «НАЖБП», «АБП», «СЖБП».

Материалы и методы. В сериях экспериментов выявлены морфологические и лабораторные изменения при жировой дистрофии печени различной этиологии. Произведена оценка активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, общего холестерина и триглицеридов, а также ранних маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота II (NO) в сыворотке крови животных. Проведено гистологическое (морфометрическое) изучении биоптатов печени.

Результаты. В ходе исследования предложены и отработаны модели жировой болезни печени неалкогольной, алкогольной и смешанной этиологии. Результаты биохимической и гистологической оценки показали отличительные признаки при каждой описанной модели. В группе «СЖБП» при оценке уровня ЭТ-1, выявлено максимальное достоверное его повышение, которое составило 57,1±1,5 пг/мл, что статистически значимо отличалось от показателей контрольной группы ($p<0,05$). Уровень NO у крыс этой групп был достоверно ниже в экспериментальной группе (10,1±1,16 пг/мл) по сравнению с контролем (12,1±0.56 пг/мл) ($p<0,05$).

Заключение. Результаты оценки ранних маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 и оксида азота II при смешанной жировой болезни печени свидетельствуют о целесообразности их определения с целью своевременной коррекции развивающейся дисфункции эндотелия при данной патологии печени.

КЛЕТОЧНАЯ МОДЕЛЬ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА: РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ФИБРОБЛАСТОВ В НЕЙРОНЫ РАЗНЫХ ТИПОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА И ПОИСКА ТЕРАПИИ

Булычев М.А., Парфенова П.С., Михайлова Н.А., Красковская Н.А.
Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
bulychevimmish@gmail.com

Болезнь Хантингтона (БХ) — неизлечимое наследственное нейродегенеративное заболевание, вызванное экспансией CAG-повторов выше порогового значения в гене *HTT*, кодирующем белок хантингтин. Количество повторов определяет возраст манифестации и тяжесть клинических проявлений: чем их больше, тем раньше развивается заболевание, обычно между 35–55 годами. Мутантный хантингтин экспрессируется во всех тканях организма, однако наибольшая уязвимость наблюдается у ГАМКэргических средних шипиковых нейронов стриатума. Характерным гистопатологическим признаком БХ является накопление агрегатов мутантного хантингтина в нейронах головного мозга. Несмотря на известную генетическую причину, молекулярные механизмы селективной токсичности белка остаются неясными.

Целью проекта было создание клеточной модели БХ для изучения патогенеза и поиска терапевтических подходов. Для этого усовершенствован протокол прямого репрограммирования дермальных фибробластов пациентов и здоровых доноров в индуцированные кортикальные и стриатальные нейроны с сохранением эпигенетического «возраста» клеток, что позволяет воспроизводить патологические фенотипы, характерные для стареющего мозга.

Полученные нейроны экспрессировали канонические нейрональные белки MAP2 и β3-тубулин, а также специфические маркеры нейронов стриатума — ГАМК и DARPP32. Их функциональная активность подтверждена экспериментами по кальциевой визуализации.

В результате из одних и тех же фибробластов пациентов были получены как стриатные, так и кортикальные индуцированные нейроны. При этом в кортикальных клетках наблюдалось большее количество агрегатов мутантного хантингтина, чем в стриатных, что соответствует литературным данным (Gutekunst et al., 1999). Агрегаты различались по размеру: в одних клетках присутствовал один крупный, в других — несколько мелких. Это позволяет предположить, что механизмы агрегации белка различаются в зависимости от типа нейронов. Таким образом, разработанная модель даёт возможность изучать не только закономерности агрегации хантингтина *in vitro*, но и уязвимость различных нейрональных популяций к клеточной гибели при БХ.

Индуцированные нейроны воспроизводят ключевые молекулярно-клеточные аспекты патогенеза БХ и могут использоваться для оценки эффективности потенциальных терапевтических стратегий.

Исследование поддержано грантом Минобрнауки России (заявка № 25-075-60608-1-0073-000009).

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЖИВЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА В С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ ЗАЩИТЫ

Вон П.Ф., Степанова Е.А., Баженова Е.А., Крутикова Е.В., Рекстин А.Р., Донина С.А., Руденко Л.Г., Исакова-Сивак И.Н.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

po333222@gmail.com

Вирус гриппа В остаётся важным возбудителем острых респираторных инфекций, ежегодно вызывая сезонные эпидемии и значительную социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Главной проблемой при создании вакцин против вируса гриппа В является сосуществование двух антигенно различных линий — B/Victoria и B/Yamagata, обладающих ограниченной перекрёстной реактивностью. Квадривалентные живые гриппозные вакцины (ЖГВ) не всегда обеспечивает оптимальную защиту из-за возможного снижения иммуногенности при добавлении второй линии вируса. В связи с этим актуальна разработка ЖГВ с расширенным спектром перекрёстной защиты.

В настоящей работе было предложено два перспективных подхода для создания кросс-протективных ЖГВ типа В. Первый основан на экспрессии химерного гемагглютинина (cHA), сочетающего головной домен вируса линии B/Victoria и стеблевой домен линии B/Yamagata. Ген, кодирующий cHA, был встроен в штамм ЖГВ на основе донора аттенуации B/СССР/60/69, используя разработанную нами ранее обратно-генетическую систему для данного штамма. Последовательная иммунизация мышей классическим ЖГВ и рекомбинантным вирусом с химерным HA приводила к выраженному гуморальному иммунному ответу, включая формирование антител к консервативному стеблевому домену, и обеспечивала защиту от гомологичных и гетерологичных штаммов вируса гриппа В.

Второй подход связан с созданием гибридных реассортантных вирусов с перекрёстными комбинациями HA и NA, например HA от вируса линии B/Victoria в сочетании с NA линии B/Yamagata. Гибридные вакцинные штаммы также были получены на основе донора аттенуации B/СССР/60/69 с использованием методов обратной генетики. Полученные вирусы обладали всеми характеристиками, свойственными классическим штаммам ЖГВ, а также обладали высокой иммуногенностью и безопасностью в эксперименте на мышах. Вакцинные кандидаты индуцировали антитела как к гемагглютинину, так и к нейраминидазе, что обеспечивало расширенный спектр перекрёстной защиты.

Таким образом, оба подхода — экспрессия химерного гемагглютинина и использование гибридных штаммов ЖГВ с перекрёстными генами HA/NA — являются перспективными стратегиями разработки живых гриппозных вакцин против вируса гриппа В. Их дальнейшее развитие может не только способствовать созданию универсальных вакцин с широким и длительным защитным эффектом, но и повысить эффективность программ иммунизации, снизить вероятность антигенного несоответствия и обеспечить более надёжную защиту населения в условиях изменчивости вируса.

ИЗМЕНЕНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Горская А.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
anna.v.gorskaya@gmail.com

Обонятельная дисфункция является частым симптомом старения, проявляясь, как потеря чувствительности, снижение способности к различению и идентификации запахов. Также снижение обоняния встречается при сахарном диабете 2 типа (СД2), наличие которого увеличивает риск развития нейродегенеративных заболеваний. При этом данные о развитии гипосмии у грызунов с модельным СД2 немногочисленны и противоречивы. Целью нашей работы было исследование обоняния на модели СД2 у крыс линии Wistar методом ольфактометрии.

В эксперименте участвовало 5 крыс с СД2 и 5 контрольных крыс. СД2 моделировали путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина с предварительным введением никотинамида. В гломерулярный слой обонятельной луковицы (ОЛ) животным вертикально имплантировали 7-электродные матрицы. Не менее, чем через неделю после операции проводили регистрацию локальных полевых потенциалов (LFP) гломерулярного слоя ОЛ на 16-ти клапанной системе с подачей одоранта. В качестве одоранта использовали метилбензоат в 5 концентрациях: 10^{-12}, 10^{-14}, 10^{-16}, 10^{-18}, 10^{-20} г/см^3. Режим подачи одорантов следующий: 5 с – подача стимула (метилбензоат), 10 с – пауза (подача воздуха). Запись каждого животного длилась 90 минут.

Анализировали спектральное распределение в диапазонах 27-40 Гц (низкие γ-частоты или LG), 40-65 Гц (средние γ-частоты или MG), 65-100 Гц (высокие γ-частоты или HG).

По результатам анализа спектральное распределение мощности сигнала LFP у СД2 и контрольной группы не отличается в диапазонах LG и MG при подаче всех концентраций метилбензоата и чистого воздуха.

В диапазоне HG присутствуют различия в спектральном распределении мощности сигнала LFP у СД2 и контрольной группы при подаче метилбензоата в концентрациях 10^{-16}, 10^{-18} и 10^{-20}, что позволяет предположить, что более высокие концентрации (10^{-12} и 10^{-14}) обоняют крысы обеих групп, в то время, как начиная с 10^{-16} запах чувствуют только контрольные крысы.

Таким образом, по результатам проведенной работы, можно предположить, что СД2 влияет на спектральное распределение мощности локальных полевых потенциалов в высокочастотном гамма-диапазоне обонятельной луковицы крыс, что может говорить о влиянии сахарного диабета на обонятельную функцию.

Выполнено в рамках государственного задания 075-00263-25-00 при поддержке Программы стратегического академического лидерства Южного Федерального Университета (“Приоритет 2030”).

ДОЗОЗАВИСИМОЕ, ВРЕМЯЗАВИСИМОЕ И КЛЕТКА-СПЕЦИФИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА КАДМИЯ НА МИТОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА IMR32 И FETMSC

Дергачева Н.И., Сучкова И.О., Сасина Л.К., Баранова Т.В., Паткин Е.Л.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
natalia-9999@mail.ru

Тяжёлые металлы (ТМ) широко используются в промышленности и считаются одними из основных загрязнителей окружающей среды из-за их небиоразлагаемых характеристик и низкой скорости переработки. ТМ имеют тенденцию накапливаться в тканях и органах, что может приводить к хроническому отравлению, вызывая биохимические, морфологические и функциональные изменения в разных системах организма. Например, токсический эффект Cd^{2+} связан с повышенным риском развития опухолевых новообразований, а также широкого спектра заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной и репродуктивной систем. Многочисленные исследования влияния Cd^{2+} на различные клеточные процессы показывают зависимость наблюдаемых негативных биологических эффектов от дозы и продолжительности воздействия, при этом разные типы клеток могут по-разному реагировать на одну и ту же концентрацию Cd^{2+} и/или химическое соединение этого ТМ.

Цель работы - сравнить характер влияния нелетальных доз $CdCl_2$ на митотическую активность (МА) клеток иммортализованных (IMR32 - нейробластома человека) и неиммортализованных (FetMSC- мезенхимные стволовые клетки костного мозга эмбриона человека) линий. IMR32 и FetMSC культивировали в течение 24 ч до достижения 25-30% конфлюентности. Затем добавляли $CdCl_2$ (конечные концентрации 0.5, 1, 2, 5 и 10 мкМ) и культивировали в течение 48 и 72 ч. Вычисляли митотический индекс – процент делящихся клеток от общего числа проанализированных клеток. Статистическую значимость различий между опытом и контролем оценивали с помощью таблицы сопряженности 2x2, используя критерий $Хи^2$-Пирсона.

Обнаружено, что $CdCl_2$ по-разному влияет на МА клеток IMR32 и FetMSC в зависимости от дозы и продолжительности воздействия. В обеих исследованных линиях через 48 ч воздействия дозы 5 и 10 мкМ вызвали повышение МА по сравнению с контролем. Хотя через 72 ч при этих дозах повышение МА сохранялось в FetMSC, но отсутствовало в IMR32. При этом в FetMSC выявлено снижение МА при 2 мкМ через 72 ч и в IMR32 при 0,5 мкМ через 48 ч воздействия, а повышение МА обнаружено в IMR32 при 1 мкМ через 72 ч воздействия.

Предполагается, что разные дозы Cd^{2+} могут иметь разные молекулярные мишени и/или в исследованных линиях клеток существуют разные молекулярные механизмы «противодействия» негативным эффектам $CdCl_2$. Возможно, изменение МА клеток связано с нарушениями в эпигенетической регуляции генов клеточного цикла, которые вызывает Cd^{2+}, что требует дальнейших исследований. Гос. задание FGWG-2025-0019.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ТИПА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Дергачев В.Д.[1], Яковлева Е.Е.[1,2], Бычков Е.Р.[1], Брусина М.А.[1], Пиотровский Л.Б.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

archegurrez@yandex.com

Введение. Ключевым механизмом развития болезни Паркинсона (БП) является дегенерация дофаминергических нейронов чёрной субстанции. Современные исследования также рассматривают роль глутамата в патогенезе заболевания (Freitas and Fox 2016, Mironova et al. 2018).

Глутамат — основной возбуждающий нейромедиатор ЦНС. Аномальная работа глутаматных рецепторов играет ключевую роль в развитии нейродегенеративных процессов (Fernández-Montoya et al. 2017, Márquez et al. 2017).

Предполагается, что антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов эффективны благодаря нескольким механизмам. Производные имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИДК) представляют интерес для изучения глутаматергической передачи. В России для терапии БП зарегистрирован только амантадин (Fernández-Montoya et al. 2017, Márquez et al. 2017).

Материалы и методы исследования. Модель ареколин-индуцированного тремора: оценка латентного периода, продолжительности и интенсивности тремора у мышей (Dergachev et al. 2021).

Методика каталепсии: введение производных ИДК (ИЭМ2295, ИЭМ2296) одновременно с галоперидолом (1 мг/кг), оценка продолжительности каталепсии через 30, 60, 120 минут (Dergachev et al. 2023).

Модель 6-ГОДА-индуцированного паркинсонизма: три группы крыс получали различные комбинации леводопы, бенсеразида и исследуемых веществ. Оценка двигательных функций по трём критериям: дискинезия конечностей, осевая и жевательная дискинезия (Dergachev et al. 2023).

Результаты исследований. Ареколиновый тест: предварительное введение ИДК увеличивало латентный период тремора, уменьшало его интенсивность и продолжительность.

Галоперидоловый тест: значимые различия с контролем при концентрациях ИЭМ-2295 (30 мг/кг) и ИЭМ-2296 (20 мг/кг).

Тест с 6-ГОДА: выявлены статистически значимые различия между контрольной группой и группами с ИЭМ 2295/2296 по всем типам дискинезии.

Заключение. Исследование показало противопаркинсоническую активность ИДК через снижение высвобождения ацетилхолина. Снятие каталепсии происходило за счёт комплексного воздействия на нейромедиаторные системы.

Наибольшая эффективность соединений отмечена в модели с 6-ГОДА. Перспективно комбинирование новых лигандов с существующими препаратами. Дальнейшие исследования могут привести к созданию инновационных средств лечения БП.

СОЗДАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА БЕЛКА С МОТИВОМ ЛЕЙЦИНОВОЙ МОЛНИИ (LZP) STREPTOCOCCUS PYOGENES

Дорошенко Н.А., Карасева А.Б., Бердичевский Г.М.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
nick.doroshencko2016@yandex.ru

Белок с мотивом лейциновой молнии (Lzp) является малоизученным поверхностным белком *Streptococcus pyogenes*, который потенциально обладает способностью связываться с Fc-фрагментами иммуноглобулинов классов A, G, M (Okamoto S. et al., 2008). Расположение Lzp в составе клеточной стенки стрептококков затрудняет выделение этого белка непосредственно из клеток бактерий для исследования его иммунологических свойств. Решением этой проблемы является получение достаточного количества очищенного полипептида с использованием системы гетерологичной экспрессии гена *lzp* в клетках *Escherichia coli*.

На основе анализа последовательности *lzp S. pyogenes* SF370 из базы данных NCBI GenBank (AE004092.2) были разработаны олигонуклеотидные праймеры для амплификации гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Амплификацию целевого фрагмента проводили на ДНК-матрице *S. pyogenes* M12 из коллекции отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ». ПЦР продукт и плазмиду pQE-30 подвергали рестрикции эндонуклеазами KpnI и HindIII. Лигирование фрагментов осуществляли с использованием лигазы фага T4. Рекомбинантным вектором pQE-30-*lzp* трансформировали химически компетентные клетки *E. coli* M15. Результат создания клонов оценивали посредством фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот с последующим электрофоретическим разделением в агарозном геле. Последовательность гена-вставки определяли секвенированием по методу Сэнгера. Индукцию экспрессии гена интереса у клонов проводили изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозидом (ИПТГ). Индуцированные клетки лизировали в ультразвуковом гомогенизаторе. Очистку Lzp из супернатанта проводили на адсорбирующей матрице Ni-Sepharose, ввиду модификации белка His-Tag меткой. Белок элюировали с матрицы натрий-фосфатным буфером с имидазолом. Для оценки чистоты элюатов белка использовали полиакриламидный гель-электрофорез. Линейную структуру белка подтверждали методом типирования с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF.

Фрагмент гена *lzp* длиной 1170 пар нуклеотидов был успешно встроен в сайт множественного клонирования плазмиды pQE-30, не имеет стоп-кодонов и обладает сохраненной рамкой считывания, результатом трансляции с которой является последовательность из 411 аминокислотных остатков. Ген *lzp* экспрессируется при индукции ИПТГ. Размер и последовательность экстрагированного белка Lzp соответствует теоретическим. Таким образом, рекомбинантный белок Lzp возможно использовать для изучения его способности связывать иммуноглобулины с целью определения роли в патогенности стрептококков.

БИОМЕДИЦИНСКИЕ ОСНОВЫ МАГНИТО-ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Еремин Б.М.[1], Коноплянкин И.В.[1], Шекунов Е.В.[1,2]
1 - Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
2 - Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
eremin.pbg@mail.ru

В современной медицине прочно укрепилось медикаментозное лечение различных видов заболеваний, однако в отличие от физиотерапии любое медикаментозное лечение сопровождается значительным количеством нежелательных побочных эффектов.

Цель работы: изучить биомедицинские основы магнито-лазерной терапии (МЛТ), выявить биологически и медицинские закономерности. Выявить клиническую эффективность.

Материалы и методы: проведен сравнительный анализ научных пособий, научных статей, методических рекомендаций и учебников по влиянию МЛТ на клетки и ткани человека.

Результаты: при применении МЛТ наблюдается ускорение процессов деления клеток, транспорта ионов металлов и органических соединений через мембрану, внутриклеточного метаболизма, увеличивается проницаемость плазмалеммы, усиливается кислородосвязывающая способность эритроцитов (Мнихович и соавт., 2013; Giannelli и соавт., 2013; Smith, 2010; Tani и соавт., 2018; Дербенев и соавт., 2014), повышается концентрация кислорода в крови. (Некоркина, 2005) Происходит понижение чувствительности альфа-адренорецепторов сосудов с последующей релаксацией гладкой мускулатуры сосудов и расширением их просвета (Уметов и соавт., 2005; Letizia и соавт., 2021) При применении МЛТ исследователями зафиксировано снижение уровня холестерина на 18.6% и триглицеридов на 33.3% в сравнении с контрольной группой. Общий уровень холестерина в крови в среднем уменьшился с 7.7 ± 0.2 ммоль/л до 6.2 ± 0.1 ммоль/л, а уровень триглицеридов в среднем снизился с 2.5 ± 0.3 ммоль/л до 1.7 ± 0.2 ммоль/л (Юбицкая и соавт., 2013). Применение МЛТ в крови человека, в основном, за счет иммуноглобулинов класса IgM и IgA, концентрация которых может возрастать на 6.5% в сравнении контрольной группой. При применении МЛТ повышается уровень иммуноглобулинов классов С и А, Т-, В- лимфоцитов на 18% в сравнении с группой контроля. (Притулина и соавт., 2009; Surazakov и соавт., 2020)

Заключение: применение МЛТ положительно сказывается на процессах регенерации. Актуально провести клинические исследования влияния МЛТ для подтверждения данных, полученных в результате анализа общедоступной научной литературы.

ВИДЕОАНАЛИЗ, ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ И ТЕНЗОПЛАТФОРМЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ: ОБЗОР ОТЕЧЕСТВЕННОГО И ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА

Еремин Б.М., Танцура Д.С., Коноплянкин И.В.
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
eremin.pbg@mail.ru

Аннотация. Представлен сравнительный обзор инструментов объективной оценки двигательной активности в реабилитации: видеоанализа (ВА), электромиографии (ЭМГ) и тензоплатформ (ТП). Сопоставлены подходы, стандартизация и интеграция. За рубежом доминируют стандартизованные мультимодальные комплексы; в РФ — фрагментарное прикладное использование. Необходимы унификация и единый контур данных.

Введение. Количественные метрики движения, мышечной активации и баланса повышают точность диагностики. ВА, ЭМГ и ТП обеспечивают многоплановую оценку функций ОДА и ЦНС и раннее выявление отклонений; уровень внедрения и стандартизации различается по регионам.

Материалы и методы. Сравнительный обзор рецензируемых публикаций, учебно-методических материалов и клинических руководств по применению ВА, ЭМГ и ТП.

Результаты. За рубежом ВА реализуется преимущественно маркерными/маркерлесс-системами с 3D-реконструкцией и автоматизированной сегментацией, обеспечивая точную аналитику походки и постурального контроля; метод применяют при инсульте, ДЦП и в ортопедии (Tang и соавт., 2024; Uhlrich и соавт., 2023). В РФ используются доступные решения (Kinect/WebRTC, локальные комплексы) для прикладной оценки, но с ограниченным 3D-функционалом (Печурин и соавт., 2021; Булгакова и соавт., 2022). ЭМГ за рубежом — многоканальные системы со стандартизованной разметкой и синхронной записью с видео/GRF для анализа паттернов активации, ко-активации и утомления; интегрируется в лаборатории походки (Afzal и соавт., 2023). В РФ — менее масштабные конфигурации, локальные протоколы, акцент на прикладную диагностику и контроль тренинга. ТП за рубежом — многоосевые силовые платформы и инструментированные дорожки с анализом ЦОД/ЦТД и динамической постурографией, часто в связке с ИМУ; данные синхронизируют с ВА/ЭМГ. В РФ преобладает статическая стабилометрия и оценка устойчивости/симметрии, интеграция ограничена. Интеграция. Зарубежные центры синхронизируют ВА+ЭМГ+GRF в едином контуре данных и формируют стандартизованные отчёты; в РФ чаще раздельное использование модулей с последующей ручной сводкой.

Заключение. Стандартизация и мультимодальная синхронизация повышают диагностическую точность. Российская практика сильна доступностью и адаптацией, но требует унификации методик, расширения числа каналов/сенсоров и развития интегрированных комплексов. Необходимы единые протоколы и отчётность, совместимость модулей и внедрение общего контура данных.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У КРЫС В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Забельникова А.М., Кирик О.В., Мацулевич А.В., Грефнер Н.М., Цикунов С.Г., Коржевский Д.Э., Абдурасулова И.Н.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

zabel.am@yandex.ru

Психоэмоциональные стрессовые воздействия высокой интенсивности приводят к развитию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хотя патогенез хронического стресса описан достаточно подробно, отдалённые последствия острого витального стресса, связанного с угрозой жизни, остаются малоизученными.

Целью работы было изучение структурно-функциональных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у крыс в модели ПТСР.

Методы. Исследование проведено на самцах крыс Wistar, которые подвергались стрессорному воздействию "хищник-жертва". Сформированы контрольная (n=14) и стрессированная (n=14) группы. На 16-е сутки после стресса у крыс оценивали поведенческую активность (двигательная, ориентировочно-исследовательская активность и тревожность) в тесте "Открытое поле". Морфологическое исследование тонкой и толстой кишки проводилось на 18-е сутки с использованием следующих методов: окрашивание альциановым синим для морфометрии ворсинок, крипт и подсчёта бокаловидных клеток, иммуногистохимическое выявление фосфорилированного гистона Н3 для оценки пролиферативной активности, а также электронная микроскопия для анализа ультраструктуры энтероцитов и колоноцитов.

Результаты. У стрессированных животных отмечались поведенческие нарушения, соответствующие признакам ПТСР: повышение тревожности, снижение исследовательской активности, избегание открытых пространств. Морфологическое исследование выявило удлинение ворсинок тонкой кишки, увеличение глубины крипт толстой кишки и возрастание количества бокаловидных клеток в криптах тонкой кишки при одновременном снижении числа клеток, позитивных к фосфорилированному гистону Н3. Электронная микроскопия выявила повреждения митохондрий и микроворсинок энтероцитов и колоноцитов, а также транслокацию бактерий через эпителиальный барьер.

Заключение. Однократный витальный стресс вызывает долговременные изменения в поведении и клеточной организации слизистой оболочки ЖКТ у крыс. Нарушение пролиферации кишечного эпителия, созревания бокаловидных клеток и целостности эпителиального барьера может рассматриваться как важное звено патогенеза постстрессовых расстройств.

Работа выполнена по государственному заданию ФГБНУ «ИЭМ»: ПНИ FGWG-2023-0004.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ГИДРОЛИЗАТА МАТРИКСА ВАРТОНОВА СТУДНЯ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА С ЦЕЛЬЮ ЕГО ДАЛЬНЕЙШЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Закопайко Б.А.[1], Товпеко Д.В.[1], Слижов П.А.[1], Марченко Д.М.[2], Александрова С.А.[2], Калюжная Л.И.[1]

1 - Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

2 - Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

bogdanzakopayko@gmail.com

Дегенеративные изменения хрящевой ткани зачастую приводят к развитию остеоартрита. Гидролизат матрикса Вартонова студня (гМВС) пуповины человека (Патент РФ RU2745995C1) перспективный материал для регенерации гиалинового слоя сустава. Настоящая работа посвящена исследованию биологических эффектов гМВС с целью его дальнейшего использования в лечении травматических дефектов суставного хряща.

Биосовместимость гМВС изучали на клеточных тест-системах – двух линиях мезенхимных стволовых клеток (МСК) из ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» ИНЦ РАН: FetMSC (из костного мозга эмбриона) и MSCWJ-1 (из Вартонова студня пуповины). Выполнены исследования по определению морфологии клеток методом световой микроскопии, количества живых/мертвых клеток проточной цитофлуориметрией, метаболической активности клеток методом МТТ-теста и интенсивности потребления кислорода с помощью анализатора клеточного дыхания Seahorse XFe96. Исследовали образцы гМВС в концентрациях от 1 до 10 мг/мл. Жизнеспособность клеток в опытных образцах и была сопоставима с контролем. При этом был обнаружен дозозависимый эффект роста интенсивности потребления кислорода клетками линии MSCWJ-1 с увеличением концентрации гидролизата.

Влияние гМВС на способность МСК к хондрогенной дифференцировке исследовано двумя способами. Анализ динамики морфометрических показателей в процессе формирования и культивирования клеточных сфероидов показал значимое увеличение площади сфероида, которое происходило за счет активного взаимодействия клеток с матриксом и включения фибрилл матрикса в состав клеточных сфероидов. Методом ПЦР в режиме реального времени показано, что экспрессия генов, ассоциированных с хондрогенезом (Col2α1, Comp, Acan и Tgf-β3), в клеточных сфероидах через 12 сут после добавления гидролизата к питательной среде была сопоставима с положительным контролем (индукционной средой).

Гидролизат МВС показывает отсутствие цитотоксичности, усиление митохондриальной активности, способность к заселению клетками и стимуляцию дифференцировки в хондрогенном направлении для МСК костного мозга и пуповины человека. Возможно рассматривать гМВС в качестве перспективного материала для регенерации гиалинового хряща.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания FMFU-2021-0008 «Регенераторный потенциал мультипотентных мезенхимных стромальных клеток: паракринная секреция и направленная дифференцировка».

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

Искалиева А.Р.[1], Пачулия З.В.[2], Глушаков Р.И.[1]

1 - Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

iskalieva.adelia@mail.ru

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) при злокачественных новообразованиях различных топических локализаций позволяет восстановить эффективность функционирования опухоль-специфичных Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, обеспечивая улучшение способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Однако применение ИКТИ связано с развитием специфической иммуноопосредованной токсичности или иммуноопосредованных нежелательных явлений, в основе которых лежит аутоиммунное воспаление вплоть до развития цитокинового шторма. При этом реактивность развития аутоиммунного воспаления имеет определенные генетические детерминанты.

Целью исследования было изучение превалентности генетических полиморфизмов у пациентов с иммуноопосредованными осложнениями на фоне применения ИКТИ.

Выполнено классическое исследование по типу "случай-контроль", где дискретным фактором было наличие выраженных иммуноопосредованных осложнений. В основную группу вошли пациенты (n = 106), имеющие выраженные кожные проявления, сердечно-сосудистую токсичность, ятрогенный синдром Кларксона, синдром цитокинового шторма, а также поражение легких, опорно-двигательного аппарата и ЖКТ. Степень тяжести симптомов по CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) у пациентов основной группы составила 3-4 степени. Группу сравнения составили пациенты (n = 89) с отсутствием симптомов или с наличием иммуноопосредованных осложнений 1 степени по критериям CTCAE.

Ретроспективно выполняли исследование генетических полиморфизмов: G894T (Glu298Asp, rs1799983) гена эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (NOS3); 1234C>T (p.Leu412Phe, rs3775291), гена толл-подобного рецептора 3-го типа TLR3, 3954C>T (rs1143644) и -511C>T (rs16944) гена интерлейкина-1β (IL1β); полиморфизмы G-308A (rs1800629) и G238A (rs361525) гена фактора некроза опухоли (TNF).

Для исследования полиморфизмов использовали лейкоциты периферической крови. Экстракцию тотальной ДНК с использованием набора для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови.

Для постановки реакции отбирали требуемое количество образца ДНК. ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR) проводили в объеме на детектирующем амплификаторе "ДТ-Прайм" (ООО "ДНК-Технология", Москва, Россия). Сравнивали распространенность аллелей и генотипов по каждому гену в двух группах по критерию хи-квадрат, после чего рассчитывали относительный риск (ОР).

Результаты. На основании сравнительного исследования было установлено, что носительство разных аллелей в полиморфных вариантах генов IL1B (C3954T) и TNF (G238A) по-разному влияет на риск возникновения иммуноопосредованных реакций. Распространенность генотипа C/C и аллеля C гена IL1B (rs16944) была выше (79.2 и 88.2% vs 51.7 и 70.2% соответственно), а генотипа TT и T-аллеля (2.8 и 11.8% vs 11.2 и 29.8% соответственно) гена IL1B была ниже в основной группе по отношению к группе сравнения. Распространенность генотипа G/G и аллеля G гена TNF (rs361525) была ниже (65.1 и 80.7% vs 83.1 и 90.1% соответственно), а генотипа AA и A-аллеля (3.8 и 19.3% vs 1.1 и 9.0% соответственно) гена TNF была выше в основной группе по отношению к группе сравнения. Статистически значимых различий по частоте носительства генотипов и/или аллелей других исследуемых генов не выявлено.

Таким образом, по результатам нашего сравнительного исследования носительство генотипа C/C гена IL1B (C3954T) увеличивает риск возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений на терапию ИКТИ (ОР = 1.9; 95% ДИ 1.33-2.74), с другой стороны, носительство генотипа GG гена TNF(G238A) снижает риск возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений на терапию ИКТИ (ОР = 0.68; 95% ДИ 0.53-0.86).

ИНДИГЕННЫЕ ШТАММЫ ENTEROCOCCUS LACTIS КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АУТОПРОБИОТИКОВ

Карасева А.Б., Милехина А.В., Богатырева К.П., Новикова Н.С., Морозова А.О.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
tarno@list.ru

Ранее считалось, что основная часть энтерококков, составляющих нормальную микробиоту кишечника человека принадлежит к видам *Enterococcus faecium* и *E.faecalis*, причем *E.faecium* считался более безопасным и пригодным для создания пробиотиков и аутопробиотиков. Однако недавно, комменсальные штаммы *E.faecium* было предложено выделить в отдельный вид *E. lactis* (Belloso Daza M.V. и др., 2021). При этом появились инструменты для дифференциации этих двух близкородственных видов (Belloso Daza M.V. и др., 2022). Цель данной работы заключалась в анализе распространенности в составе кишечной микробиоты человека *E.lactis, E.faecium* и энтерококков других видов, а также сравнительной оценке их безопасности. Штаммы энтерококков высевали из образцов кишечной микробиоты добровольцев на плотную питательную среду, содержащую азид натрия. Колонии бактерий, по морфологии соответствующие энтерококкам видовой группы *E.faecium*, отбирали для получения чистых культур. ДНК энтерококков выделяли методом термического лизиса из единичной колонии и затем использовали для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР). Видовую идентификацию штаммов проводили при помощи праймеров, специфичных видам *E.faecium, E.lactis, E.hirae, E.durans* и *E.faecalis*. Наличие генов *asa, efaA, esp, gelE, sprE, fsrB, cylA, vanA*, кодирующих факторы патогенности энтерококков, также определяли методом ПЦР. Всего в рамках работы было выделено 285 штаммов от 101 человека. В результате анализа штаммы вида *E.lactis* были обнаружены у 72% человек, а штаммы вида *E.faecium* – только у 48%. Штаммы *E.durans* встречались у 24% человек и еще у 9% были обнаружены штаммы вида *E.hirae*. При этом у 49 человек можно было встретить несколько видов энтерококков (до трех) одновременно. Во всей коллекции штаммов было идентифицировано всего 4 штамма *E.faecalis*, что связано с отсевом большей части штаммов этого вида на этапе отбора колоний, так как колонии *E.faecalis* значительно отличаются по морфологии от колоний видовой группы *E.faecium*. При исследовании распространенности генов патогенности как минимум один такой ген был обнаружен у 17-ти штаммов, но ни один из этих штаммов не относился к виду *E.lactis*. Таким образом установлено, что штаммы вида *E.lactis* встречаются в составе кишечной микробиоты человека чаще, чем *E.faecium* и другие виды энтерококков. Отсутствие у *E.lactis* генов, кодирующих факторы патогенности, делает их перспективными кандидатами для создания персонализированных аутопробиотических препаратов.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS К/А^{R}-08 НА ЭКСПРЕССИЮ ЦИТОКИНОВЫХ И СИГНАЛЬНЫХ ГЕНОВ В МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛАХ КРЫС С ИНДУЦИРОВАННЫМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ (ЭАЭ)

Ким Е.А., Никитина В.А., Мацулевич А.В., Бынзарь В.В., Абдурасулова И.Н.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
yelizaveta.a.kim@gmail.com

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), сопровождающееся многоочаговым воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. Ведущая роль в его патогенезе принадлежит иммуновоспалительным процессам, включающим активацию аутореактивных Т-лимфоцитов, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и инфильтрацию мозговой ткани иммунными клетками. Предполагается, что инициация патологических процессов происходит в кишечнике при участии ассоциированной с кишечником иммунной системы, частью которой являются мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ). В последние годы растёт интерес к влиянию кишечной микробиоты и пробиотиков на иммунные функции и воспаление. Ранее на модели ЭАЭ – общепризнанной модели РС на животных, было показано протективное действие пробиотического штамма *Lactobacillus* (реклассифицированы в *Lacticaseibacillus*) *rhamnosus* К/А^{R}-08 на течение ЭАЭ и его способность снижать воспаление в кишечнике. Было сделано предположение, что благотворное действие этих бактерий реализуется локально (в кишечнике) путем иммунорегуляции.

Цель исследования. Оценить влияние курсового введения *L. rhamnosus* К/А^{R}-08 на экспрессию генов, ассоциированных с дифференцировкой и регуляцией Т-клеточного ответа в мезентериальных лимфатических узлах крыс с индуцированным ЭАЭ.

Материалы и методы. ЭАЭ индуцировали у самок крыс Вистар с введением гомогената гомологичного спинного мозга в полном адъюванте Фрейнда. *L. rhamnosus* К/А^{R}-08 вводили орогастрально со 2 по 15 день после индукции (д.п.и.) ЭАЭ в дозе 5х10^{8} lg КОЕ/мл (Lr группа). Крысы контрольной группы (КГ) получали вместо пробиотика – физиологический раствор. Забор МЛУ осуществлялся на 9-е (конец индуктивной фазы) и 16-е (пик заболевания) д.п.и. ЭАЭ. Для анализа экспрессии генов использовали метод обратной транскрипции с последующей полимерзной цепной реакцией (RT-qPCR). Оценивали экспрессию генов CCR6, TLR2, Il1b, Il6, Tgfβ, Il10. Уровень экспрессии нормализовали по гену "домашнего хозяйства" (GAPDH) и рассчитывали с использованием метода 2^-ΔΔCt.

Результаты. На 9 д.п.и. не выявлено различий в экспрессии мРНК ни одного из исследованных генов. На 16 д.п.и. у крыс Lr по сравнению с крысами КГ увеличивалась продукция мРНК Tgf2b ($p = 0.0239$), наблюдалась тенденция к снижению продукции мРНК CCR6 относительно 9 суток ($p = 0.0667$). В отношении экспрессии гена TLR2 отмечалась тенденция взаимодействия факторов "время × лечение" ($p = 0.057$), наблюдаемое смещение может указывать на различное влияние *L. rhamnosus* на экспрессию гена в зависимости от стадии воспалительного процесса. Экспрессия генов Il1b, Il10 и Il6 достоверно не различалась между исследованными группами.

Заключение. Введение *L. rhamnosus* оказывает модулирующее действие на экспрессию отдельных генов воспалительного ответа: снижает CCR6, повышает Tgf2b, что согласуется с данными о снижении тяжести заболевания у крыс этой группы.

Работа выполнена в рамках ГЗ ФГБНУ «ИЭМ», тема FGWG-2025-0018.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕКРЕСТНО-РЕАГИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ К НЕЙРАМИНИДАЗЕ N1 ВИРУСОВ ГРИППА ПТИЦ A/H5N1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Копылова Н.В., Майорова И.В., Кударь П.А., Шведова Т.Н., Петрачкова Д.С., Дешева Ю.А.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
ninzinya@mail.ru

Грипп остаётся одной из ключевых угроз для глобального здравоохранения. Особое внимание уделяется птичьим вирусам гриппа, которые, будучи широко распространены, обладают высоким пандемическим потенциалом. Так, вирус гриппа A/H5N1 обладает высокой патогенностью для птиц, а его трансмиссия от птиц к человеку представляет значительный пандемический риск. Примеры вспышек A/H7N9 и зарегистрированные случаи передачи A/H10N3 человеку подчёркивают непредсказуемость вирусной эволюции и постоянный риск зоонозной передачи.

Высокая изменчивость гемагглютинина (HA) требует ежегодного обновления сезонных гриппозных вакцин, что подчёркивает актуальность поиска новых вакцинных стратегий, направленных на формирование более широкого и пролонгированного иммунного ответа. В связи с этим нейраминидаза (NA) рассматривается как перспективная альтернативная мишень для разработки вакцин широкого спектра действия. Хотя антитела, специфичные к NA, не всегда предотвращают заражение, они играют ключевую роль в снижении тяжести заболевания и уменьшении вирусной нагрузки.

Настоящая работа посвящена анализу перекрёстной реактивности антител к NA как одного из возможных факторов перекрёстной иммунной защиты.

Проведен анализ 244 архивных сывороток крови пациентов Медицинского научного центра ФГБНУ «ИЭМ», обследованных в течение эпидемического сезона 2018-2019 гг. Антитела, ингибирующие NA, выявляли в лектиновом иммуноферментном анализе (ELLA, англ.: enzyme-linked lectin assay). Для этого использовали реассортантные вирусы A/H6N1, содержащие NA вирусов гриппа A/Южная Африка/3626/2013 (H1N1)pdm09 и A/индюк/Турция/1/2005 (H5N1) NIBRG-23. Антитела к HA определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА).

В исследуемых сыворотках крови не выявлено антител к HA вируса A/H5N1, но обнаружены перекрёстно-реагирующие антитела к NA вируса A/H5N1. Корреляционный анализ показал среднеположительную корреляцию титров нейраминидазных антител к этим двум штаммам. В группе лиц среднего возраста, родившихся в 1957-1968 гг., то есть в период, когда циркулировали вирусы подтипов A/H2N2 и A/H3N2, обнаружен наиболее низкий уровень антител к NA вирусов A/H1N1pdm09 и A/H5N1. В этой возрастной группе не выявлено достоверной связи между титрами антител к NA вирусов A/H1N1pdm09 и A/H5N1, в то время как в младшей и старшей возрастных группах выявлена корреляционная взаимосвязь средней силы между титрами антител к NA вирусов A/Южная Африка/H1N1pdm09 и A/H5N1. Это может свидетельствовать, что обнаруженные перекрёстные антитела к вирусам A/H5N1, которые никогда не циркулировали в человеческой популяции, являются следствием предыдущих контактов с циркулирующими вирусами A/H1N1.

Таким образом, выявлено присутствие перекрёстно-реактивных антител к NA высокопатогенного гриппа птиц A/H5N1 в сыворотке крови у пациентов разных возрастных групп, что отдельно или в сочетании с другими коррелятами иммунной перекрёстной подтипоспецифической защиты может способствовать невосприимчивости к инфекции.

ЗАВИСИМОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ АЛГОРИТМОВ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ОТ СМЕНЫ ГЕНОВАРИАНТА

Коробова З.Р.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

zoia-korobova@yandex.ru

Введение. Пандемия COVID-19 стала серьезным вызовом для систем здравоохранения во всем мире, потребовав быстрой адаптации диагностических и лечебных протоколов. В условиях высокой нагрузки на медицинские учреждения критически важным было своевременное выявление пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания и осложнений. Для этого учеными по всему миру разрабатывались различные алгоритмы стратификации риска, учитывающие не только клинико-лабораторные маркеры, коморбидный фон и демографические факторы, но и ключевые иммунологические показатели, такие как уровень цитокинов.

Методы исследования. В исследование вошли 289 пациентов с подтвержденным диагнозом «U07.2 – Коронавирусная инфекция COVID-19». У данных пациентов методом мультиплексного анализа оценивали широкий спектр иммунологических маркеров: интерлейкинов (IL-1α, IL-6, IL-10, IL-17A и др.), интерферонов (IFNα2, IFNγ), факторов некроза опухоли (TNFα, TNFβ), хемокинов (CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10 и др.) и ростовых факторов (G-CSF, VEGF-A и др.). Больные были инфицированы следующими геновариантами SARS-CoV-2: оригинальный «Уханьский» штамм (n=56), и вариантами Альфа (B.1.1.7, n=95), Дельта (B.1.617.2, n=78) Омикрон (B.1.1.529, n=57). Для апробации были выбраны два диагностических алгоритма – для определения тяжести течения заболевания (Cabaro и соавт., 2021) и для определения исхода у пациентов в острой фазе COVID-19 (Арсентьева и соавт., 2022).

Результаты. Первый алгоритм включал в себя одномоментное определение IL-6 и IL-8 в плазме для классификации пациентов на легкое и тяжелое течение. При проверке статистически значимых различий в значении точности между четырьмя геновариантами с применением критерия χ^2 , мы получили значимые различия между точностью алгоритмов ($p=0,0065$) в зависимости от геновариантa. Предиктивная способность демонстрировала тенденцию к снижению по мере изменчивости вируса. Второй алгоритм основан на совместном определении двух цитокинов IL-18 и IL-6 для оценки исхода COVID-19. Применение критерия Хи-квадрат вновь показало различия в точности в зависимости от геновариантa ($p<0,0001$).

Заключение. Несмотря на значительный объем накопленных данных, использование цитокинового профиля для прогнозирования тяжести COVID-19, его исхода и осложнений, остается ограниченным. Основные сложности связаны с высокой изменчивостью вируса, ведь каждый новый геновариант формирует уникальный иммунный ответ, что снижает точность ранее разработанных прогностических моделей.

ИНЖЕКТИРУЕМЫЕ ЦЕМЕНТНЫЕ ПАСТЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

Крохичева П.А.[1], Свиридова И.К.[2], Гольдберг М.А.[1], Кирсанова В.А.[2], Керученко М.А.[3], Ахмедова С.А.[2], Фомин А.С.[1], Сергеева Н.С.[2], Комлев В.С.[1]

1 - ФГБУН Институт Металлургии и Материаловедения им. А.А. Байкова Российской Академии Наук, Москва, Россия

2 - ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

3 - ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

polinariakroh@gmail.com

Восстановление костных дефектов, возникающих в результате травм, воспалительных процессов, после оперативных вмешательств и удалений новообразований, остается актуальной задачей. При реконструктивно-восстановительных операциях для восполнения объема утраченной костной ткани применяю алло- и аутографты (фрагменты кости донора или собственной кости пациента, соответственно), считающиеся «золотым стандартом». Однако недостатки такой технологии хорошо известны. Биоматериалы на основе фазы станфилдит $Ca_3Mg_3(PO_4)_4$ продемонстрировали высокую биосовместимость, биорезорбируемоть и механические свойства. Магний (Mg^{2+}) является одним из четырех наиболее распространенных катионов в организме человека и играет решающую роль в метаболизме костей и их структурном развитии. Цементные пасты на основе фазы станфилдит характеризуются повышенными механическими и биологическими свойсвами.

Приведены результаты оценки цитосовместимости и остеогенной дифференцировки мультипотентных мезенхимных клеток костного мозга (МСК КМ) донора in vitro, биосовместимости и остеоконлуктивных потенций in vivo. Показано, что образцы КМФЦ обладают способностью поддерживать адгезию клеток MG-63, их пролиферацию иэкспансию поверхности образцов КМФЦ, а также остеогенную дифференцировку МСК КМ in vitro, стимулируя экспрессию генов ALP, SP7 и RUNX2 и синтез щелочной фосфатазы. Данные образцы продемонстрировали биосвместимость и наличие остеокондуктивных потенций in vivo, согласно данным микроКТ, закрытие костного дефекта у крыс (краевая резекция большеберцовой кости) происходит к 12 неделе эксперимента. Комплекс изученных физико-химических и биологических свойств разработанных цементных паст характеризует их как биосовместимые, биоактивные перспективные биоматериалы для реконструкции костных дефектов.

Исследование фазы станфилдит и влияние катионов магния было выполнено при поддержке Российского Научного Фонда, грант № 25-29-00849, цементная матрица на основе кальциймагний фосфатов и ее биологические испытания были проведены в рамках Государственного задания № 056-03-2024-113 Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

АНТИТЕЛА К НЕЙРАМИНИДАЗЕ ВИРУСОВ ГРИППА А ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ СЕЗОННЫМИ ПРОТИВОГРИППОЗНЫМИ ВАКЦИНАМИ

Кударь П.А.[1], Сергеева М.В.[2], Рекстин А.Р.[1], Романовская-Романько Е.А.[2], Кривицкая В.З.[2], Кудря К.С.[2], Крылова Э.А.[1], Курпяева М.О.[1], Стукова М.А.[2], Дешева Ю.А.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

polina6226@mail.ru

Гуморальный иммунитет, направленный против нейраминидазы (NA) вируса гриппа, может смягчить тяжесть инфекции, вызванной новыми антигенными вариантами вирусов гриппа. Совместная оценка антител, ингибирующих нейраминидазу, с антителами к гемагглютинину (HA) может помочь в исследованиях эффективности вакцин против гриппа.

В исследовании были изучены 64 пары сывороток пациентов, вакцинированных сезонными инактивированными трехвалентными вакцинами против гриппа в 2018 году по формуле, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для сезона гриппа 2018–2019 годов. Антитела против дрейфовых вирусов гриппа A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019(H1N1)pdm09 и A/Brisbane/34/2018(H3N2) изучались до вакцинации и через 21 день после вакцинации. Для оценки антител к NA использовалась реакция ингибирования нейраминидазной активности (РИНА) с реассортантными вирусами A/H6N1 и A/H6N2. Антитела к гемагглютинину были обнаружены с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА).

Сезонные вакцины вызвали повышение уровня антител как к гемагглютинину, так и к нейраминидазе вирусов гриппа A/H1N1pdm09 и A/H3N2. Однако было показано значительное снижение «коллективного» иммунитета к дрейфовым вирусам гриппа A/H1N1pdm09 и A/H3N2 по сравнению с ранее циркулирующими штаммами. Это снижение было наиболее выражено у штаммов, обладающих нейраминидазой N2. Также сезонные вакцины вызывали увеличение антител против гомологичных и дрейфовых вирусов, однако увеличение антител к дрейфовым вирусам наблюдалось чаще среди пожилых пациентов. А уровень антител к нейраминидазе более позднего вируса A/H1N1pdm09 был статистически значимо ниже среди молодых людей.

Таким образом, в ответ на сезонные вакцины уровень серопротекции увеличился, в том числе против дрейфовых вирусов гриппа А, но защитные уровни антител против A/H1N1pdm09 возросли в большей степени. Сниженный иммунный ответ на белок N1 дрейфового вируса A/H1N1pdm09 был получен у лиц моложе 60 лет. На основании результатов выдвинута гипотеза, что в случаях несовпадения гемагглютинина вакцинация против вирусов гриппа, содержащих нейраминидазу N1, может быть необходима для лиц моложе 60 лет, а вакцинация против вирусов, содержащих N2 - для более широких слоев населения.

Финансирование: Исследование поддержано за счет бюджетных средств ФГБНУ «ИЭМ», № FGWG-2023-0002.

ФОРМИРОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МЫШЕЙ, ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ПО ГЕНУ CYFIP1, ПОСЛЕ ЛЕГКОГО НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

Кузьмина Д.М.[1], Павликова Д.Е.[2], Ермолаева Е.А.[2], Тулявко В.Е.[2], Мухина И.В.[1]

1 - Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

2 - Университет Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

kuzmina.daria94@yandex.ru

Хронический стресс отрицательно сказывается на формирование памяти, обучении и познании и вызывает структурные изменения в области CA3 гиппокампа, отвечающих за эти функции. В связи с этим хронический стресс часто называют одним из предикторов развития психических заболеваний, в том числе шизофрении.

При психических заболеваниях, таких как шизофрения, отмечается нарушение в функции перинейрональных сетей, отвечающих за формирование синаптической пластичности нейронов области гиппокампа и префронтальной коры головного мозга. Ген *Cyfip1* отвечает за синаптогенез и ремоделирование синаптических связей, его гипофункция также может быть связана с этиологией шизофрении.

Целью данной работы стало изучить влияние легкого непредсказуемого хронического стресса на формирование когнитивных функций мышей, гетерозиготных по гену *Cyfip1*.

В работе изучено влияние легкого непредсказуемого хронического стресса на память, обучение, двигательную и исследовательскую активность мышей, гетерозиготных по гену *Cyfip1*. А также было изучено влияние стресса на формирование и локализацию внеклеточного матрикса мозга.

Объектом исследования послужили самцы мышей, гетерозиготных по гену *Cyfip1* (далее – *Cyfip1* +/-), n=24. В качестве групп сравнения использовались самцы мышей линии C57Bl/6 дикого типа (далее - WT), n=24. Моделирование легкого непредсказуемого стресса в эксперименте осуществлялось с 17 по 29 дни постнатального развития (ПР). Контроль эксперимента осуществлялся путем использования групп интактных мышей аналогичного возраста и генотипа. Поведенческое фенотипирование проводилось на 31-36 дни ПР с использованием следующих методик: тест «открытое поле», тест социального распознавания, тест объектного распознавания, исследование предстимульного торможения, формирование условного рефлекса пассивного избегания.

Было показано, что легкий непредсказуемый хронический стресс отрицательно сказывается на формирование социальной памяти и способности к обучению, вызывает снижение двигательной и исследовательской активности. А также было выявлено у интактных мышей, гетерозиготных по гену *Cyfip*1, повышенное число аггрекан-положительных нейронов в CA3 области гиппокампа и префронтальной коры. Лёгкий непредсказуемый хронический стресс же вызвал снижение их количества только в области префронтальной коры.

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЗЕЛЕНОГО СИНТЕЗА, НА СТАТУС МЕДИ У МОДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Магазенкова Д.Н.[1,2], Самусева П.Н.[1], Баикина С.А.[2], Искужина Л.И.[3], Рожин А.О.[3]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

3 - Казанский федеральный университет, Казань, Россия

magdash@mail.ru

Наночастицы серебра (НЧС) нашли широкое применение в медицине в качестве противомикробных и терапевтических агентов. Предполагается, что НЧС, полученные методом зеленого синтеза (бНЧС), больше подходят для медицинского использования, чем НЧС, полученные химическими (хНЧС) или физическими методами. Поэтому изучение действия бНЧС на различные организмы является актуальной задачей. В связи с этим целью данного исследования стало сравнение влияния бНЧС и хНЧС на бактерии *E. coli*, нематоды *C. elegans* и мышей.

бНЧС были получены смешиванием водного экстракта мха сфагнума (S. Fallax) с водным раствором $AgNO_3$. хНЧС были синтезированы восстановлением $AgNO_3$ гидразингидратом в присутствии олеата калия. НЧС имели сферическую форму и диаметр 20-40нм. В качестве модельных организмов использовали *E. coli* штамма BL21 DE3, *C. elegans* штамма N2 и мышей линии Balb/c. Действие НЧС на *E. coli* оценивали при концентрациях 1,5-75 мкг/мл через 10 минут, 1 и 24 часа инкубации. Влияния НЧС на нематод оценивали при концентрациях 5-75 мкг/мл после 56 часов культивирования. Динамика перемещения и накопления Ag у мышей изучалась после однократного или семидневного внутрибрюшинного введения НЧС в концентрации 2 мг/кг, а затем через различные интервалы времени собирали образцы крови, мочи и органов. В полученных образцах измеряли содержание Ag и Cu методом ААС.

Сравнение антибактериальной активности хНЧС и бНЧС показало, что при концентрации 25 мкг/мл бНЧС через 10 мин инкубации с *E. coli* достоверно снижали их колониеобразующую способность, в то время как хНЧС не вызывали гибель бактерий. Однако после 24-часовой обработки антибактериальная активность обоих типов НЧС выравнивалась. Для *C. elegans* бНЧС также оказались токсичнее, чем хНЧС. Обработка нематод бНЧС значительно уменьшала длину их туловища, начиная с концентрации 10 мкг/мл, в то время как для хНЧС – начиная с 20 мкг/мл. При обработке нематод НЧС одинаковой концентрации количество движений нематоды в минуту для бНЧС было в 1,5 раза меньше, чем для хНЧС. При введении НЧС мышам было выявлено, что бНЧС имеют более высокую скорость всасывания из брюшной полости в кровоток. При этом серебро бНЧС и хНЧС перемещается в организме мышей по одному и тому же маршруту, а динамика накопления его в органах не зависит от их природы.

Таким образом, бНЧС обладают более выраженным эффектом воздействия на организмы по сравнению с хНЧС, что является перспективным для применения бНЧС в медицине.

Работа выполнена в рамках темы гос. задания FGWG-2025-0021.

ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ САМЦОВ И САМОК КРЫС, ПЕРЕЖИВШИХ ВИТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Матвеевская П.А., Абсалямова М.Т., Апраксина Н.К., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
matveevskaya2000@mail.ru

Психическая травма, связанная с угрозой жизни (витальный стресс, ВС) вызывает психоэмоциональные нарушения, особенности проявлений которых могут быть обусловлены половыми различиями. Вазопрессин (ДДАВП) оказывает модулирующее влияние на ЦНС и может рассматриваться как потенциальный способ коррекции последствий ВС.

Цель исследования состояла в оценке поведенческих показателей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) у стрессированных самцов и самок крыс с последующей коррекцией ДДАВП.

Опыты выполнены на половозрелых самках и самцах крыс породы Wistar (200-320 г, n=90). Группа «С» - интактные, «VS» – ВС, «VS+Vas» – ВС + интраназальное введение ДДАВП (2 мкг/сут, 14 дней). ВС моделировали ситуацией угрозы жизни в течение 40 минут. На 16 сутки после стресса оценивали поведение в тесте «ПКЛ». Статистическая обработка полученных данных: непараметрические критерии Краскела-Уоллиса, Данна, а также Манна-Уитни для попарного сравнения.

В тесте «ПКЛ» у самок крыс в группе «VS» выявлено уменьшение длительности нахождения в закрытом рукаве (ЗР) по сравнению с контролем ($p=0,023$). Для самцов группы «VS» показано снижение длительности нахождения в ЗР и ОР по сравнению с контролем ($p=0,015$ и $p=0,026$), повышение длительности выглядываний из ЗР и нахождения в центре по сравнению с контролем ($p=0,004$ и $p=0,015$).

У самок группы «VS+Vas» наблюдалось понижение нахождения в ЗР на фоне повышенного суммарного числа входов в ЗР по сравнению с контролем ($p=0,046$, $p=0,015$), а также повышение выглядываний по сравнению с контролем ($p=0,002$) и «VS» ($p=0,015$).

Для самцов «VS+Vas» показано повышение нахождения в центре и понижение нахождения в ЗР по сравнению с контролем ($p=0,0005$ и $p=0,0002$), также наблюдалось повышение нахождения в ОР по сравнению с «VS» ($p=0,024$). Выявлено также повышение числа входов в центр, в ЗР и выглядываний по сравнению с контролем ($p=0,0001$, $p=0,007$ и $p=0,005$).

Таким образом, у крыс после витального стресса проявляется нарушение адекватной оценки и обработки стимулов в ПКЛ, в большей степени характерное для самцов. Кроме того, показаны анксиолитические эффекты курсового применения вазопрессина на самцах и самках, переживших витальный стресс.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА АУТОФАГИЮ И ВОСПАЛЕНИЕ В ГИППОКАМПЕ ПОТОМСТВА В РАННИЙ ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Михель А.В.[1,2], Милютина Ю.П.[1], Щербицкая А.Д.[2], Залозняя И.В.[1], Васильев Д.С.[2], Горбова А.В.[1], Дудина В.А.[1], Арутюнян А.В.[1]

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

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

anastasia.michel39@gmail.com

Связь между гипергомоцистеинемией (ГГЦ), воспалительными процессами и аутофагией является ключевой в понимании патогенеза многих заболеваний. Цитокины, такие как TNF-α, IL-1β, IL-6, как было показано, оказывают эффект индукции аутофагии, в то время как противовоспалительные цитокины, например, IL-10 вызывают ее ингибирование. Аутофагия также сама способна влиять на секрецию цитокинов. Показано, что гомоцистеин (ГЦ) провоцирует системное хроническое воспаление и нарушает нормальный процесс аутофагии. Особое внимание следует уделить последствиям пренатальной ГГЦ, поскольку она может оказывать негативное влияние на когнитивный функции потомства. Однако вопрос о влиянии пренатальной ГГЦ на аутофагию и воспаление в мозге потомства в период раннего постнатального развития остается открытым.

Цель работы изучить отставленные эффекты пренатальной ГГЦ на уровень воспалительных маркеров и процесс аутофагии в гиппокампе мозга потомства 5-го и 20-го дня жизни (P5 и P20). Самки крыс линии Wistar были разделены на две группы: контрольной группе с 4-го дня беременности и до дня родоразрешения *per os* вводили воду, подопытной – раствор метионина (0,6 г/кг массы). Крысят доращивали до P5 и P20, после чего декапитировали. Выделяли гиппокамп. Уровень маркеров аутофагии (Atg13, Beclin-1, LC3B, p62, LAMP-2) и его регулятора (p-mTOR, mTOR), а также нижестоящих белков (4EBP1, p-4EBP1, rpS6, p-rpS6) исследовали методом иммуноблота. Содержание цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10) определяли с использованием тест-систем Quantikine Rat согласно протоколу производителя.

Материнская ГГЦ не способствовала изменению уровней маркеров mTOR-системы на всех сроках исследования. При этом наблюдалось повышение содержания убиквитин-связывающего белка p62 и снижение уровней таких маркеров аутофагии, характеризующих формирование аутофагосомы, как LC3B-I и LC3B-II в гиппокампе крысят только на P5. Наряду с этим повышение провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6, а также снижение противовоспалительного цитокина IL-10 показано только на P20 в исследуемой структуре.

Таким образом, ГГЦ матери вызывает отсроченные изменения в гиппокампе потомства, выражающиеся в изменении уровней маркеров финальной стадии аутофагии и развитии нейровоспаления, но на более позднем сроке.

Поддержано Российским научным фондом (№22-15-00393-П).

РОЛЬ APOA-I В МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Некрасова Е.В., Орлов С.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
katherina.nekrasova@gmail.com

Введение. Аполипопротеин A-I (ApoA-I) является главным компонентом липопротеинов высокой плотности, проявляет противовоспалительные, антиоксидантные и атеропротекторные свойства. В предыдущих исследованиях мы показали, что помимо основного места синтеза ApoA-I в печени и тонком кишечнике, ApoA-I также синтезируется в моноцитах и макрофагах. Одним из механизмов регрессии атеросклеротической бляшки является эмиграция макрофагов, нагруженных окисленными липипротеинами низкой плотности (оксЛПНП), из атеромы в лимфоузлы для дальнейшего катаболизма холестерола в печени. Одним из факторов подавления эмиграции макрофагов из атеросклеротической бляшки является нейроиммунная молекула нетрин-1.

Материалы и методы. Рекомбинантный нетрин-1 человека, C5a человека. Выделение и окисление ЛПНП, выделение, дифференцировака и культивирование первичной культуры макрофагов человека, РНК-интерференция, RT-qPCR, проточная цитометрия, иммуно-ферментный анализ, миграционные тесты

Результаты. Нокдаун по гену ApoA-I, но не ABCA1 подавляет миграцию макрофагов, опосредованную C5a. Нетрин-1 ингибирует хемотаксис макрофагов. SiRNA против ApoA-I приводит к увеличению уровня мРНК и белка нетрина-1, и его рецептора UNC5B. Инкубация человеческих макрофагов с нетрином-1 уменьшает экспрессию белка ApoA-I.

Выводы. В данной работе мы демонстрируем участие ApoA-I, синтезированного в макрофагах, в миграционной активности этих клеток в присутствии хемокина C5a через подавление секреции нетрина-1 и его рецептора UNC5B. ApoA-I стимулирует миграцию макрофагов ABCA1 независимо. Было обнаружено существование отрицательной обратной связи между нетрином-1 и ApoA-I.

ФОРМИРОВАНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К РЕКОМБИНАНТНОМУ ШТАММУ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ, НЕСУЩЕМУ АКТУАЛЬНЫЙ ГЕН НУКЛЕОПРОТЕИНА И ЧЕТЫРЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ЭПИТОПА М2Е

Новицкая В.В., Исакова-Сивак И.Н., Матюшенко В.А., Прокопенко П.И., Степанова Е.А., Рак А.Я., Костромитина А.Д., Чистякова А.К., Руденко Л.Г.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

novitskaya.vv@iemspb.ru

В связи с антигенной изменчивостью вируса гриппа возникает необходимость ежегодного обновления штаммового состава противогриппозной вакцины. При этом в случае несовпадения прогнозируемого вакцинного состава с реально циркулирующим эффективность вакцины снижается. Решение этой проблемы представляется возможным путём создания универсальной гриппозной вакцины, например, на основе лицензированной живой гриппозной вакцины (ЖГВ). Ранее было показано, что включение четырёх консервативных фрагментов эктодомена белка М2 (4М2е) в молекулу НА ЖГВ обеспечивает индукцию кросс-протективных антител. В данной работе мы акцентировали внимание на изучении особенностей формирования Т-клеточного иммунного ответа к химерному штамму ЖГВ+4М2е, несущему в составе генома NP ген от эпидемического штамма (т.е. формула генома 5:3).

Методом обратной генетики на основе донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57 были сконструированы штаммы ЖГВ с формулой генома 5:3, содержащие либо химерный ген НА+4М2е, либо немодифицированный НА. Гены NP, НА и NA заимствованы от актуального эпидемического штамма подтипа H1N1. В качестве контроля использован соответствующий классический штамм ЖГВ 6:2. Изучение вирусспецифических Т-клеток памяти, формирующихся у иммунизированных полученными штаммами мышей C57BL/6J, осуществлялось на системном уровне (в селезёнках) и в тканях лёгких с помощью проточной цитометрии. Изолированные клетки стимулировали либо пептидом NP_{366}, либо цельным очищенным вирусом H1N1. Вирусспецифические популяции выявлялись путем связывания флуоресцентно меченых антител с соответствующими поверхностными маркерами CD4 и CD8 Т-клеток, а также с помощью внутриклеточного окрашивания цитокинов.

В ходе анализа спленоцитов было обнаружено, что вакцинные штаммы 5:3 индуцировали у мышей формирование полифункциональных ($IFN\gamma^+TNF\alpha^+IL\text{-}2^+$) CD8+ Т-клеток эффекторной памяти (T_{EM}), специфичных к пептиду NP_{366} эпидемического варианта и цельному вирусу H1N1, в отличие от ЖГВ 6:2, стимулировавшей образование T_{EM}, распознающих преимущественно NP_{366} Лен/17. Сходная ситуация наблюдалась в тканях лёгких мышей, иммунизированных ЖГВ+4М2е 5:3, где уровень ответа вирусспецифических тканерезидентных CD8+ Т-клеток (CD69+CD103+) на стимуляцию современным NP_{366} и цельным H1N1 был статистически достоверно более высоким, чем в группе ЖГВ 6:2.

Включение в состав ЖГВ современного NP, то есть замена формулы 6:2 на 5:3, обеспечивает актуализацию эпитопного состава вакцинных штаммов, способствуя формированию более релевантных циркулирующим штаммам цитотоксических Т-лимфоцитов. Независимо от наличия 4М2е в молекуле НА, ЖГВ 5:3 как на системном уровне, так и в тканях лёгких стимулирует образование Т-клеток памяти, специфичных к актуальному эпидемическому штамму H1N1.

Работа выполнена в рамках проекта Минобрнауки FGWG-2022-0001.

ПРИМЕНЕНИЕ БЫСТРОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ В ФАРМАКОЛОГИИ

Пестерева Н.С., Черкассова Р.Д., Трактиров Д.С., Сизов В.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
pesterevans@yandex.ru

Метод БСЦВА (Goyal etal., 2024) один из наиболее эффективных подходов для in vivo детекции электрохимически активных биомолекул, в частности дофамина. Данная методика обеспечивает временное разрешение до 10 измерений в секунду. Для регистрации дофамина в мозг крысы имплантировались два электрода: регистрирующий электрод – углеволоконный микроэлектрод (CFM), размещаемый в прилежащем ядре; референсный электрод – дискообразный Ag/AgCl-электрод диаметром 3 мм - на поверхности черепа. Для индукции выброса дофамина в вентральную область покрышки (ВОП) имплантировался стимулирующий электрод.

Цель данного исследование – исследование влияние галоперидола на динамику уровня дофамина методом БСЦВА.

Экспериментальный протокол. Исследование проводилось на 9 самцах крыс линии Wistar. Животные анестезировались уретаном (1.5 г/кг, внутрибрюшинно) с последующей стереотаксической имплантацией электродов. Стимуляция ВОП повторялась каждые 3 минуты. После 2 часов регистрации базового сигнала вводился галоперидол (1 мг/кг). Эвтаназия осуществлялась подачей CO_2.

Нормальность распределения подтверждена критерием Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. Использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для зависимых выборок.

Нами было показано, что введение галоперидола приводит к 3-х кратному увеличению уровня дофамина относительно базового уровня ($p=0.012$).

Время латенции — время от стимула до максимального регистрируемого сигнала. В норме это 1-1.5 с после стимула. Увеличение времени латенции говорит о возможных вторичных реакциях, таких как торможение и самовозбуждение, происходящих в системе ВОП-прилежащее ядро. Было показано, что введение галоперидола увеличивает это время в 1.3 раза ($p=0.023$).

Полученные нами данные согласуются с работой наших коллег (Budygin etal., 2017), в которой было показано увеличение дофамина до 250%, которое длилось 90 минут, затем уровень падал до 150% относительно базового (до введения галоперидола). Эти и наши данные подтверждают гипотезу S. Hirschbichler etal. (2022), что количество дофамина не уменьшается ввиду заблокированных галоперидолом D2 рецепторов и возможно он начинает активнее связывается с D1.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-00036.

РАЗЛИЧИЯ В ГЛИКОПРОТЕИНАХ И ВОЗМОЖНОСТЬ РАННЕГО ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЖГВ НА ОСНОВЕ ДРЕЙФОВЫХ ВАРИАНТОВ ВИРУСА ГРИППА A/H1N1PDM09

Петрачкова Д.С., Майорова И.В., Рекстин А.Р., Соколовский Д.С., Кударь П.А., Гузенков Д.С., Копылова Н.В., Трулев А.С., Дешева Ю.А.

ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

ya.dashook@ya.ru

В условиях распространения SARS-CoV-2 наблюдается снижение циркуляции вирусов гриппа, что может приводить к возникновению новых антигенных вариантов. Эволюция вируса гриппа тесно связана с процессом антигенного дрейфа, который приводит к постепенным изменениям в структуре ключевых гликопротеинов, таких как гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA). Штамм A/H1N1pdm09, появившийся в 2009 году, претерпел значительные антигенные изменения, вызывая необходимость обновления вакцинных штаммов. Живые аттенуированные вакцины (ЖГВ) представляют собой перспективное средство профилактики, стимулирующее комплексный иммунный ответ. В отличие от инактивированных вакцин, ЖГВ способны прерывать передачу инфекционного вируса, что было неоднократно показано в масштабных исследованиях.

В работе изучены вакцинные штаммы на основе двух вариантов дрейфового вируса A(H1N1)pdm09: A/South Africa/3626/13 (A/17/SA/2013) и A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (A/17/GDM/2019). Методами структурной биологии изучены паттерны гликозилирования HA вакцинных штаммов. *In vitro* оценена продукция IFN-I и MX1 белка. Раннюю защиту изучали на мышах через 6 дней после интраназальной иммунизации.

Вакцинные вирусы A/17/SA/2013 и A/17/GDM/2019 показали разные паттерны гликозилирования HA. При равной множественности инфекции в клеточной культуре A549 вирус A/17/SA/2013 вызывал повышенную продукцию IFN-I и белка MX1 по сравнению с A/17/GDM/2019, хотя различия не были статистически значимыми. В дыхательных путях мышей репродуктивная активность штамма A/17/GDM/2019 была не ниже, а иногда выше, чем у A/17/SA/2013. Иммунизация штаммом A/17/SA/2013 стимулировала значимый прирост IgM и IgG уже на в 1-й неделе и обеспечивала 70% защиту мышей от летальности при заражении гомологичным вирусом гриппа, адаптированным к мышам.

Различия в гликозилировании поверхностного гликопротеина HA обладают существенным значением, оказывая прямое влияние на характер цитокинового и антительного ответов организма, а также на общую эффективность применяемых вакцин. Особую важность приобретают штаммы вируса гриппа, которые способны вызывать более выраженный интерфероновый ответ и более ранний синтез антител, поскольку именно они демонстрируют лучшую защитную способность против гомологичного вируса. Эти особенности важны при выборе вакцинных штаммов для повышения эффективности иммунопрофилактики.

Финансирование: Исследование поддержано за счет субсидии Минобрнауки, тема № FGWG-2023-0002.

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ МИННО-ВЗРЫВНЫХ ОЖОГОВ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Петросова С.А.[1], Дегтярёва А.П.[2], Стрельченко Ю.И.[1]
1 - ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
2 - ГБУ ДНР «Республиканский центр травматологии, ортопедии и нейрохирургии»
petrosovasofia@yandex.ru

Локальный военный конфликт на Донбассе, а в последующем и Специальная военная операция существенно изменили характер и тяжесть получаемых при вооруженных столкновениях минно-взрывных ожогов открытых участков тела и органа зрения (в последнее время – это последствия атаки дронов).

Нами разработан способ, позволяющий моделировать дозированный взрывной «мгновенный» ожог органа зрения и вспомогательных органов глаза. Под лёгкой седацией депилируют шерсть вокруг глаз, где планируется моделировать ожог. Далее животное помещают в специальный домик с вырезанным отверстием, совпадающим с нужным участком кожи. Экспозиция регулируется автоматическим временным контроллером, синхронизированным с системой подачи пламени, что позволяет дозировать ожог, который длится секунды, и даже миллисекунды.

В качестве термического агента мы используем открытое пламя горения горючего газа (пропан) в смеси с кислородом (температура до 2000 градусов С). Время экспозиции устанавливаем в зависимости от необходимой степени повреждения. Для равномерного распределения языка пламени, перед ним устанавливается мелкоячеистая сетка. Способ позволяет точно дозировать тяжесть и площадь полученных ожогов, что является преимуществом, по сравнению с существующими в литературе.

Нами могут быть нанесены ожоги 1-3-5-7-10 % площади тела. Расстояние от источника пламени до кожи – 15 мм. Время экспозиции составило 1-3 секунды. При этих параметрах мы получали эпидермальные и поверхностные дермальные ожоги, характерные для минно-взрывной травмы.

Необходимо отметить, что минно-взрывная травма, включает в себя механическое (контузионное) и химическое (щёлочи, кислоты аккумуляторов, порох) воздействия. Для их воспроизведения мы планируем использовать баллистический ударный импульс (поршень или баллистическая капсула) по глазнице или глазному яблоку. Возможно создание бароударной волны (низкоэнергетический импульс воздушного давления), например, с помощью миниатюрной воздушной пушки. Для моделирования химического компонента мы планируем контролируемое нанесение щёлочного раствора (например, 1-2 % NaOH) или кислот (HCl, H_2SO_4) на зону травмы. Подача реактива будет осуществляться через туманообразующий спрей или смоченную салфетку. Компоненты комбинированной минно-взрывной травмы будут взаимно согласованы по времени воздействия, не препятствуя фиксации ожога.

АКТИВНОСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ТКАНЯХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА, ПРОИЗВОДНОГО ТИЕНО[2,3-D]-ПИРИМИДИНА, ПРИ ВВЕДЕНИИ САМКАМ КРЫС

Печальнова А.С., Шпакова Е.А., Деркач К.В., Романова И.В., Шпаков А.О.
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
pechalnova.alena@gmail.com

В клинике для стимуляции овуляции используют хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), но они имеют ряд побочных эффектов и вызывают гиперстимуляцию яичников. К тому же наиболее часто используемые рекомбинантные ХГЧ и ЛГ отличаются от эндогенных гонадотропинов, в том числе по N-гликозилированию. Альтернативой им могут стать аллостерические агонисты рецептора ЛГ/ХГЧ, в том числе разработанное нами соединение 5-амино-N-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид (ТР03). Цель работы – изучить его влияние на овариальный стероидогенез и овуляцию у самок крыс, а также исследовать фармакокинетику ТР03 в крови и его распределение в тканях. Неполовозрелым самкам крыс Вистар, которых предварительно обрабатывали Фоллимагом (п/к, 15 МЕ/крысу), вводили ТР03 в дозе 15 мг/кг (в/б), после чего в течение 24 ч оценивали динамику уровней эстрадиола и прогестерона в крови, через 16 и 24 ч проводили морфологический анализ яичников, определяя в них число предовуляторных фолликулов и желтых тел. С помощью ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией измеряли содержание ТР03 в образцах плазмы крови, яичников и печени. ТР03 повышал уровень прогестерона (максимум через 8 ч) и вызывал образование желтых тел (через 16 и 24 ч), что указывает на его способность стимулировать продукцию прогестерона и овуляцию. Фармакокинетические исследования показали, что максимальная концентрация ТР03 в плазме крови (C_{max}) составила 3530 нг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – 15 мин. Это свидетельствует в пользу быстрой абсорбции ТР03. Константа элиминации, характеризующая скорость выведения ТР03 из организма (K_{el}), составила 0.24 $ч^{-1}$, период, за который выводится половина введенной дозы ТР03 ($t1/2_{el}$) – 2.94 ч, среднее время удерживания в организме – 4.18 ч. Это указывает на то, что ТР03 является «долгоживущим» в кровяном русле. Показано накопление ТР03 в яичниках и печени через 1 ч после введения с последующим его перераспределением из яичников в печень. Таким образом, ТР03 вызывает овуляцию у неполовозрелых самок крыс, что обусловлено его способностью стимулировать рецептор ЛГ/ХГЧ, повышать продукцию прогестерона, обеспечивающего образование желтых тел, а также быстрой абсорбцией ТР03 в яичниках и сравнительно долгим временем полужизни в кровотоке.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (№ 19-75-20122).

СНИЖЕНИЕ КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЕДАНИЯ У КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ В ОНТОГЕНЕЗЕ, С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО АНТАГОНИСТА ГРЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АГРЕЛАКСА

Садыкова Д.Р.[1,2], Надбитова Н.Д.[1], Пюрвеев С.С.[1,2], Сергеева А.Д.[1,2], Орлова Э.Б.[1,2], Шамаева С.А.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

diana.sadykova.08@mail.ru

Введение. Факторы, вызывающие эпизоды компульсивного (приступообразного) переедания, включают психические и физические стрессы, ограничения в питании высококалорийной пищи. Компульсивное переедание — наиболее распространенное расстройство пищевого поведения, характеризующееся повторяющимися эпизодами переедания, во время которых человек потребляет чрезмерное количество еды при отсутствии голода. Эти эпизоды переедания обычно сопровождаются чувством отсутствия контроля с неспособностью воздержаться от еды или остановиться после ее начала. В модели компульсивного переедания на грызунах показано, что прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывает компульсивное переедание независимо от увеличения массы тела.

Методы исследования. Эксперименты проведены на 32 самцах и 5 самках крыс линии Вистар. Животных со 2 по 12 день после рождения на 180 мин отлучали от матери, в опытах использовали самцов в возрасте 90-100 дней. Для выработки компульсивного переедания животные в течение 1 ч получали шоколадную смесь на основе пасты «Нутелла» 3 раза в неделю при сохранении свободного доступа к стандартному брикетированному корму и воде. Высококалорийное питание проводили в течение 1,5 месяцев. За 15 мин до кормления шоколадную пасту помещали в 5 см вне досягаемости при визуальном контакте. Компульсивность в поведении оценивали с помощью теста закапывания шариков. Агрелакс, новый антагонист рецепторов грелина, вводили интраназально 1мкг/1мкл, 20 мкл в течение 7 дней.

Результаты. Опытная группа животных, получающая высококалорийное питание, закапывала большее количество шариков, чем контрольная ($p<0,01$), что говорит о повышенном компульсивном поведении и подтверждает выработку компульсивного переедания у крыс. Материнская депривация вызывала компульсивное переедание высококалорийной пищи у половозрелых крыс. При выдаче шоколада 3 раза в неделю в группе с материнской депривацией его потребление увеличивалось ($p<0,001$) относительно контрольной группы. После курса Агрелакса потребление шоколада достоверно снижалось до показателей контрольной группы. Суточное потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса Агрелакса, так и после его введения.

Заключение. Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами в онтогенезе.

ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ГЛИОМЫ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНДУКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕТРА(АРИЛ)ТЕТРАЦИАНОПОРФИРАЗИНОВ

Слепцова Е.Е.[1], Редькин Т.С.[1], Хузина А.Р.[1], Клапшина Л.Г.[2], Балалаева И.В.[3], Турубанова В.Д.[1,3]

1 - Университет Сириус, ФТ Сириус, Россия

2 - ИМХ им. Г.А.Разуваева РАН, Нижний Новгород, Россия

3 - ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

turubanova.vd@talantiuspeh.ru

Глиобластома — наиболее распространённая первичная злокачественная опухоль головного мозга у взрослых с медианной выживаемости 12.1–14.6 месяца. Стандартная терапия (хирургия, лучевая и химиотерапия) обладает ограниченной эффективностью. Иммунотерапия направлена на преодоление опухолевой иммунорезистентности и обеспечивает длительный клинический эффект. Перспективным методом является вакцинация дендритными клетками, при которой пациенту вводят ex vivo активированные дендритные клетки, нагруженные опухолеспецифическими антигенами, что стимулирует цитотоксические Т-лимфоциты, вызывая селективную деструкцию опухолевых клеток и формирование иммунологической памяти для снижения риска рецидива.

Индукция иммуногенной смерти раковых клеток (ICD) является важным компонентом иммунотерапии. Многочисленные данные свидетельствуют о способности глиом к ICD под воздействием фотодинамической терапии.

Исследована кинетика накопления потенциально иммуногенного фотосенсибилизатора тетра(арил)тетрацианопорфиразина с боковым заместителем в клеточных линиях человеческих глиом. Субклеточная локализация фотоагента оценивалась на моделях различных гистологических типов опухолей, включая астроцитомы, олигодендроглиомы и глиобластомы. В работе проведён сравнительный анализ динамики клеточной гибели, индуцированной фотосенсибилизацией, в культурах in vitro.

Исследование проведено с использованием денежных средств гранта Российского научного фонда (грант РНФ № 24-75-10060, https://rscf.ru/project/24-75-10060/).

МЫШИ ЛИНИИ C57BL/6 КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Торкунова Е.В.[1,2], Родионова К.Н.[1], Матюшенко В.А.[1], Бродская А.В.[2,3], Исакова-Сивак И.Н.[1]

1 - ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

2 - Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

torkunova2000@mail.ru

Ротавирусная инфекция представляет собой широко распространенное заболевание, характеризующееся развитием тяжелого острого гастроэнтерита преимущественно среди детского населения. Использование мышиных моделей ротавирусной инфекции позволяет оценить эффективность потенциальных терапевтических и вакцинных препаратов.

Цель исследования. Создание и оптимизация нелетальной мышиной модели ротавирусной инфекции на мышах линии C57BL/6.

Материалы и методы. В работе использовали ротавирус человека штамм 568, генотип G3P[3], полученный из Государственной коллекции вирусов (номер в ГКВ - 2288). Вирус нарабатывали с использованием культуры клеток эмбриональной почки макаки-резуса (МА-104), полученной из коллекции клеточных культур ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева» Минздрава России. Для опытов *in vivo* были отобраны самцы мышей линий C57BL/6 массой 7-21 г в возрасте 4-8 недель. Заражение животных производили однократно интрагастрально с помощью зонда в количестве 10^7 БОЕ в объеме 100 мкл. Животных наблюдали в течение 3 дней после заражения, фиксируя клинические признаки заболевания: диарею, потерю веса и физическую активность. Для определения степени тяжести диареи использовали балльную систему, основанную на оценке цвета и консистенции кала. По окончании эксперимента животных эвтаназировали и забирали тонкий кишечник для дальнейшего анализа. Проводили количественную оценку вирусной нагрузки в кале и тонком кишечнике методами бляшкообразования и ОТ-ПЦР-РВ.

Результаты и обсуждение. Для 4-недельных мышей линии C57BL/6 снижение массы тела в течение эксперимента не наблюдалось. По шкале диареи максимальные баллы зафиксированы на 2–3 день после заражения. Несмотря на то, что на 1-ый день симптоматика в виде диареи не наблюдалась, по результатам метода бляшкообразования вирусный титр в кале и в тонком кишечнике был соизмерим с показателями на 2-ой день и составлял от 1,6 до 2,5 lg БОЕ. Результаты подтверждают восприимчивость молодых мышей C57BL/6 к ротавирусу. Для 8-недельных мышей линии C57BL/6 впервые 3 дня масса тела статистически достоверно не изменялась, симптомы диареи были незначительными (1–2 балла), но вирусная нагрузка была высокой и составляла от 1,0 до 3,4 lg БОЕ.

Выводы. Разработанная модель ротавирусной инфекции на взрослых 8-недельных мышах линии C57BL/6 имеет потенциал для использования в долгосрочных исследованиях вакцинных и противовирусных препаратов.

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ №22-74-10117.

SAHA РЕГУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ MICA И ULBP НА КЛЕТКАХ ТРОФОБЛАСТА И УСИЛИВАЕТ ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К NK-КЛЕТКАМ

Тыщук Е.В.[1,2], Денисова Е.А.[1,2], Гребенкина П.В.[1,2], Сафина А.Р.[1]

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

2 - Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

lisatyshchuk@yandex.ru

Во время беременности клетки трофобласта участвуют в формировании иммуносупрессивного микроокружения. Одним из способов может являться синтез растворимых молекул, блокирующих активацию иммунных клеток. В частности, важными иммунными клетками в зоне плацентации являются NK-клетки. Одним из ключевых активирующих рецепторов NK-клеток является NKG2D, а его лигандами являются молекулы MICA/B и ULBP1-6. Предположительно клетки плаценты секретируют растворимые формы этих молекул, подавляя активность NK-клеток. Экспрессия MIC регулируется внешними факторами и усиливается в условиях теплового и окислительного шока, инфицирования, опухолевой трансформации. На экспрессию MIC также влияют ингибиторы деацетилаз гистонов, например, субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA).

Изучить влияние SAHA на экспрессию молекул MICA/B и ULBPs клетками трофобласта; оценить изменения в NK-клетках при взаимодействии с клетками трофобласта, обработанными SAHA.

Использовали клетки трофобласта линии JEG-3 и клетки линии NK-92. В экспериментах использовали SAHA в различных концентрациях (Macklin, Китай). Фенотип клеток изучали с применением антител с флуоресцентной меткой к маркерам MICA, MICB, NKG2D, ULBP2,5,6. Минимальную токсичную дозу SAHA и цитотоксическую активность NK-клеток в отношении клеток линии JEG-3 оценивали с применением красителя Propidium iodide при помощи проточного цитометра FacsCantoII (BD, США).

Установлена минимальная токсичная доза SAHA в отношении клеток линии JEG-3. В экспериментах использовали различные нетоксичные концентрации SAHA. Клетки линии NK-92 экспрессировали рецептор NKG2D на высоком уровне и сокультивирование с клетками линии JEG-3 не приводило к изменениям в его экспрессии. Клетки линии JEG-3 экспрессировали маркеры MICA, MICB, ULBPs. Различные концентрации SAHA по-разному влияли на экспрессию этих молекул: высокие концентрации SAHA увеличивали процент клеток, экспрессирующих MICA, тогда как низкие - снижали экспрессию ULBPs. Обработка высокими концентрациями SAHA с последующим сокультивированием с NK-клетками возвращало интенсивность экспрессии этих молекул к контрольному уровню. В присутствии высоких концентраций SAHA увеличивалась чувствительность клеток линии JEG-3 к токсическому действию NK-клеток.

SAHA в зависимости от концентрации избирательно регулирует экспрессию лигандов NKG2D на клетках трофобласта, а также повышает их чувствительность к токсическому действию NK-клеток. Полученные результаты открывают перспективы для модуляции взаимодействий трофобласта с NK-клетками, основанных на взаимодействии NKG2D и его лигандов.

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ТЕРМИНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ

Черкассова Р.Д., Пестерева Н.С., Сизов В.В.
ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия
regina.cherkassova@mail.ru

Исследование биоэлектрической активности мозга требует четкого разграничения между физиологическими процессами и сопутствующими шумовыми артефактами. Особый интерес представляет анализ электрохимических изменений, сопровождающих переход организма в терминальное состояние.

В работе проведен комплексный анализ параметров электрохимических сигналов в пре- и постмортальный периоды. Ход работы включал серию острых экспериментов на 12 половозрелых крысах линии Wistar с использованием метода быстросканирующей циклической вольтамперометрии (БСЦВА). Обработка экспериментальных данных включала фильтрацию от низкочастотных артефактов с помощью фильтра Баттерворта; выделение референсного участка записи, предшествующего терминальному состоянию, с последующим усреднением; нормализацию временной шкалы участка нарастания сигнала с приведением к 100 стандартным временным точкам; математическое моделирование кинетики окисления дофамина. В качестве маркера терминального состояния использовался характерный терминальный пик, интерпретировавшийся как массивный выброс нейромедиаторов. Временные параметры пика коррелировали с моментом прекращения жизненных функций.

Анализ экспериментальных данных выявил логарифмическую зависимость положения максимума пика окисления дофамина от нормализованного времени в фазе перехода в терминальное состояние. Регрессионный анализ выявил логарифмическую модель данной зависимости*:* $y = 153.5292 + 4.7003 \cdot \ln(x)$, где y представляет положение пика в условных единицах, а x соответствует нормализованному времени. Высокий коэффициент детерминации (R^2=0.9936) свидетельствует о статистической значимости выявленной закономерности. Анализ шумовых характеристик сигналов продемонстрировал статистически значимое ($p<0.0001$) снижение среднеквадратичного отклонения в постмортальный период в среднем на 27.39% (с 2.8184 до 2.0464). Наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность данного параметра: от минимального снижения на 10.56% до максимального уменьшения на 57.79%. Показатели отношения сигнал/шум (ОСШ) варьировались в диапазоне от 470.96 до 1758.66.

Выявленные закономерности демонстрируют существенную вариабельность электрохимических параметров в терминальной фазе, что имеет важное значение для совершенствования алгоритмов обработки биологических сигналов. Полученные результаты создают основу для разработки новых подходов к диагностике функциональных изменений ЦНС в критических условиях

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА, УРОВНЯ ВИТАМИНОВ B9 / B12 И КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА

Чернявская Е.А.[1], Цымбалова Е.А.[1], Людыно В.И.[1], Скрипченко Е.Ю.[2], Бисага Г.Н.[3], Абдурасулова И.Н.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБНУ "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней" ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

3 - ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

kate-chernjavskaja@yandex.ru

Рассеянный склероз (РС) представляет собой сложное хроническое аутоиммунное заболевание, основным признаком которого является прогрессирующая демиелинизация. Распространенность РС неуклонно растет во всем мире. Точные механизмы патогенеза РС изучены недостаточно, однако известно, что существенную роль в его развитии играют как генетические факторы, например, – носительство полиморфизмов генов фолатного цикла, так и средовые, в том числе – состав микробиоты кишечника (МК). МК участвует в регуляции иммунного ответа и влияет на проницаемость биологических барьеров, что имеет особое значение в контексте аутоиммунных механизмов, лежащих в основе РС. Однако вероятное взаимодействие различных факторов: генетических и средовых на сегодняшний день изучено недостаточно полно. Таким образом целью исследования являлась разработка прогностической модели оценки риска развития РС, основанной на взаимодействии различных факторов. Для прогнозирования риска развития заболевания была сформирована когорта, состоящая из 129 пациентов разных возрастов, а также контрольная группа из 93 здоровых добровольцев, сбалансированная с когортой пациентов по полу и возрасту. Для всех испытуемых проводился анализ состава кишечного микробиома с помощью секвенирования V3-V4 региона гена 16S рРНК на платформе Illumina MiSeq, с помощью ПЦР в реальном времени оценивали носительство полиморфизмов C677T гена MTHFR и A2756G гена MTR, также были оценены уровни витаминов B9, B12 и гомоцистеина.

На основе полученных данных с помощью методов машинного обучения (модели случайного леса) построена модель оценки риска развития РС, продемонстрировавшая достаточную прогностическую способность (AUC=0.8, Precision=0.7, Recall=0.9, F1_score=0.8). Проведенный анализ позволил выявить ключевые предикторы развития РС. Наибольший вклад вносит уровень витамина B9 (31,7%), существенное значение также имеет представленность бактерий филума *Thermodesulfobacteriota* (17,9%) и взаимодействие между уровнем витамина B9 и генотипом полиморфизма MTHFR C677T (17,7%). Умеренный, но статистически значимый вклад продемонстрировали возраст пациентов (15,1%), а также сочетанное влияние уровня витамина B12 и генотипа по полиморфизму MTHFR C677T (14,6%).

Полученные данные свидетельствуют о комплексном влиянии исследуемых факторов на реализацию риска развития РС, а представленная модель может быть полезной для разработки новых подходов диагностики и терапии заболевания.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «ИЭМ» по теме фундаментальных научных исследований: FGWG-2025-0018.

УЧАСТИЕ ГРЕЛИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ВЫБОР ВЕЛИЧИНЫ И ВЕРОЯТНОСТИ ПОДКРЕПЛЕНИЯ В НОВОЙ МОДЕЛИ ИГРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС

Шамаева С.А.[1], Надбитова Н.Д.[1], Пюрвеев С.С.[1,2], Садыкова Д.Р.[2], Сергеева А.Д.[2], Орлова Э.Б.[2], Лебедев А.А.[1], Шабанов П.Д.[1]

1 - ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия

2 - Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

shamaevasofy@gmail.com

Введение. Выбор величины и вероятности подкрепления является основой формирования стратегии целенаправленного поведения. Вероятностное подкрепления при различной значимости подкрепления может применяться для оценки особенностей обучения в инструментальных методах при моделировании игрой зависимости у крыс.

Методы исследования. Крыс в течение трех недель обучали побежкам в лабиринте с тремя рукавами и стартовым отсеком (Ψ-образной формы). В конце каждого рукава лабиринта располагалась автоматическая кормушка. В рукаве 1 подкрепляли каждую побежку к кормушке 1 семечкой (режим fixed ratio 1 – FR1/1), в рукаве 2 – каждую вторую побежку, но 2 семечками (видоизмененный FR2/2), в рукаве 3 – каждую третью побежку, но 3 семечками (FR3/3). Критерием обучения было выполнение не менее 15 правильных ответов (побежек) за 10-минутный период сессии. Продолжительность обучения составила 3 недели. После достижения критерия обучения и стабилизации рефлекса в течение 4-х последовательных дней, животным однократно интраназально вводили 0,9% NaCl раствор 20 мкл (1-я группа, контроль), грелин (20 мкг/20 мкл/крысу, 2-я группа) или антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 (20 мкг/20 мкл/крысу, 3-я группа).

Результаты. Оба исследованных фармакологических агента (грелин и [D-Lys3]-GHRP-6) проявили активность, но разнонаправленную. Грелин увеличивал число заходов в 3-й рукав (FR3/3) на 17% ($p<0,05$), а [D-Lys3]-GHRP-6 увеличивал число заходов в 1-й рукав (FR1/1) на 13% ($p<0,05$). Следовательно, грелин повышает число побежек в рукав с низкой вероятностью, но большей величиной подкрепления (тройное подкрепление), в то время как [D-Lys3]-GHRP-6 увеличивает число побежек в рукав с высокой (100%) вероятностью, но меньшей величиной подкрепления (одинарное подкрепление).

Заключение. В условнорефлекторном пищевом поведении значимы не только вероятностные характеристики, которые исследователи химических видов зависимости выделяют как основные и определяющие, но и мотивационные параметры (сила подкрепления). В нашем случае, вероятность в 33% (1/3) при тройном количестве подкрепляющего агента (вознаграждения) при введении грелина достоверно повышалась, что может рассматриваться как элемент игровой зависимости, или азарта.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА МОЗГА В ФОРМИРОВАНИИ ПИЩЕВОГО И ПИТЬЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС

Юданова А.Д., Романова И.Д., Бакулина Е.И., Инюшкин А.Н.
Самарский университет, Самара, Россия
judanova-nastja@rambler.ru

Нейронная регуляция пищевого и питьевого поведения как важный фактор выживания является значимой областью исследований, поскольку данное поведение играет существенную роль в оптимизации здоровья. Пищевое и питьевое поведение физиологически контролируется посредством процессов, связанных с потребностью в энергии и питательных веществах, а также сохранением водно-солевого баланса. К мозговым структурам, управляющим висцеральными системами организма, относится миндалевидный комплекс, вовлеченный в формирование регуляции целостных поведенческих актов, в свою очередь, определяющих адаптацию организмов, пищевое и питьевое поведение.

Исследование проводилось на самках крыс. Животные экспериментальной группы подвергались процедуре локального электролитического разрушения центральных ядер миндалевидного комплекса (CeA). Контрольной группе проводилось введение электрода без воздействия тока. Исследование влияния CeA на пищевое поведение осуществлялось с помощью Радиального восьмилучевого лабиринта, на питьевое поведение – с помощью замерения объема жидкостей.

В эксперименте в Радиальном лабиринте использовались две пищевые приманки, каждая из которых была пропитана мятным экстрактом или раствором хинина; фиксировались время затраченное на обнаружение приманки и выбор между приманками. При исследовании питьевого поведения сравнивалось предпочтение обеих групп между растворами глюкозы, спирта, физиологическим раствором и водой, а также общее количество выпитой жидкости.

Эксперимент в лабиринте показал, что амигдалэктомированные животные испытывают повышенный интерес к пищевой приманке (особенно с хинином), в отличие от контрольных, предпочитающих исследовательскую деятельность пищевой. Это может быть связано с тем, что простимулированное CeA вызывает равнодушное отношение к пище, соответственно при его разрушении, наоборот, наблюдается повышенный к ней интерес в совокупности с нарушением восприятия вкуса и запаха.

После разрушения CeA у крыс увеличивается потребление жидкостей. Помимо этого при выборе обе группы отдавали предпочтение физиологическому раствору и глюкозе. Это может указывать на значительное контролирующее влияние CeA на питьевое поведение. Что может объясняться повышенным общим потреблением жидкостей носящим восстановительный характер при пониженном артериальном давлении, вызванным разрушением CeA.

Полученные результаты указывают на важную роль CeA в организации пищевого и питьевого поведения крыс в целом, а также вкусовых предпочтений в частности.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СЕССИЯ **5**

РАЗВИТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
Абдурасулова И.Н., Глушаков Р.И. **6**

ФОНДЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУЧНОЙ БИБЛИОТЕКИ ИЭМ – УНИКАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ
Дмитриева О.Л. **7**

ЛИНИЯ ЖИЗНИ АГРИППИНЫ НАКОНЕЧНОЙ И РАФФАЭЛЕ ПИРОНЕ, ВРАЧЕЙ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
Захарова Е.Т., Никандрова О.И. **8**

МУЗЕИ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
Курбатова Ю.А. **9**

МЕТОДЫ УПРАВЛЕНИЯ И ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ ИМПЕРАТОРСКОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
Мазинг З.Ю. **10**

АКАДЕМИК ИОФФЕ - ФЛАГМАНСКИЙ ЭПИДЕМИОЛОГ КРАСНОЗНАМЕННОГО БАЛТИЙСКОГО ФЛОТА
Парфенова Н.С. **11**

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
Птицына И.Б. **12**

РАЗВИТИЕ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
Шабанов П.Д. **13**

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ФИЗИОЛОГИИ **14**

ВЛИЯНИЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА НА УРОВНИ ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА И ЭСТРАДИОЛА В КРОВИ СТРЕССИРОВАННЫХ САМОК КРЫС В ЭСТРУСЕ И МЕТАЭСТРУСЕ
Абсалямова М.Т., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г. **15**

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ
Агапова Е.А., Куропатенко М.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Шабров А.В. **16**

ПОТЕНЦИАЛЬНО ИКТАЛЬНЫЕ ПАТТЕРНЫ РЕАКЦИИ УСВОЕНИЯ РИТМИЧЕСКОЙ ФОТОСТИМУЛЯЦИИ
Александров А.М., Ховпачев А.А., Минасян С.М., Топоркова О.А., Александров М.В., Галагудза М.М. **17**

ВЛИЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ, СВЯЗАННОЙ С УГРОЗОЙ ЖИЗНИ НА ЭПИГЕНОМ МАТЕРИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОТОМСТВА
Апраксина Н.К., Абсалямова М.Т., Матвеевская П.А., Сучкова И.О., Дергачёва Н.И., Паткин Е.Л., Цикунов С.Г. **18**

НЕКОТОРЫЕ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС
Баранова К.А., Осипова М.В. **19**

БАЛАНС ЦЕНТРАЛЬНОГО И АВТОНОМНОГО КОНТУРОВ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В НАЧАЛЬНЫХ КЛАССАХ РАЗНЫХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ
Батенкова И.В., Горбунова В.В., Кучина О.А. **20**

ВЛИЯНИЕ 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В НОРМЕ И В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА
Безнин Г.В., Агафонова Д.С., Деркаева А.А., Сизов В.В., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. **21**

ОЦЕНКА ВКЛАДА СИМПАТИЧЕСКОГО И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛОВ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОРЕАКТИВНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ
Берлов Д.Н., Баранова Т.И., Свечникова П.Г. **22**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ ЛЕТНОГО ТРУДА
Благинин А.А. **23**

КОГНИТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧРЕЗМЕРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ: АНАЛИЗ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА И СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
Бокова Е.М. **24**

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОНАЛЬНЫХ И ГЛИАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ МОЗЖЕЧКА МОЛОДИ КЕТЫ (ONCORHYNCHUS KETA) В УСЛОВИЯХ КОНСТИТУТИВНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА
Быкова М.Е., Пущина Е.В., Пименова Е.Е., Вехова Е.Е. **25**

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ С УРОВНЕМ ЗРЕЛОСТИ У ПОДРОСТКОВ-ФУТБОЛИСТОВ
Веденеева П.А., Еркудов В.О., Лытаев С.А. **26**

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СТРЕССА КРЫС-ОТЦОВ НА ПОВЕДЕНИЕ И ГОНАДОСОМАТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ПОТОМКОВ-САМЦОВ
Вьюшина А.В., Притворова А.В., Акулова В.К. **27**

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ
Глебская С.А., Грибиниченко Т.Н., Рубальская К.С., Олексенко В.Р. **28**

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК НА ПОРОГЕ ШЕСТОГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО УКЛАДА: СМЕНА ПАРАДИГМЫ
Глушаков Р.И. **29**

КИССПЕТИН 10 РЕГУЛИРУЕТ ГИПОТАЛОМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНУЮ СИСТЕМУ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ
Гольц В.А., Лизунов А.В., Лебедев А.А. **30**

РЕАКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР ДЕРМЫ И ГИПОДЕРМИСА ПРИ ОДНОКРАТНОМ РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ
Горбулич М.А., Гайдук В.А. **31**

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТАУРИНА НА ГИППОКАМП КРЫС В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ
Даниелян М.А., Азизян Н.Г., Мкртчян А.А., Небогова К.А., Погосян М.В., Карапетян К.В., Антонян И.В., Маркосян А.М., Саркисян Дж.С. **32**

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ РИТМОВ ЭЭГ У СТУДЕНТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ VR-ТЕХНОЛОГИЙ
Дурнев Н.А. **33**

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ПАСЛЕНА ЧЕРНОГО, ЦЕЛЕКОКСИБА И НИМЕСУЛИДА
Евлахов В.И., Березина Т.П., Пасатецкая Н.А., Лопатин А.И. **34**

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОБЕЛКОВОГО РАЦИОНА НА ОБЩЕЕ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ КРЫС
Заботнова Д.А. **35**

РЕСПИРАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕПТИНА НА УРОВНЕ КОМПЛЕКСА ПРЕ-БЕТЦИНГЕРА
Инюшкина Е.М., Инюшкин А.Н. **36**

ЛАТЕРАЛЬНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ОДНОСТОРОННЕЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У КРЫС
Карпова И.В., Клименко Д.И., Щукина Н.А., Ватаева А.А., Мастерова К.В., Монахова Е.Е., Зернова Е.Б., Лапина Н.В., Белякова Н.А., Шабанов П.Д. **37**

РОЛЬ ГАМК- И ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ НА УРОВНЕ РЕТРОТРАПЕЦИЕВИДНОГО ЯДРА
Конашенкова А.Т., Ведясова О.А., Павленко С.И., Будаев А.И. **38**

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА МОЩНОСТЬЮ 600 МВТ ПРИ РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ
Кононова А.С., Соколова М.Г., Иваненко А.В. **39**

ОСОБЕННОСТИ ГРУМИНГА У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СЕПТОПЛАСТИКИ
Королев А.Г., Кастыро И.В., Иноземцев А.Н. **40**

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТОВ КРЫСЫ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ НАГРУЗКАХ В МОДЕЛИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ
Корф Е.А., Новожилов А.В., Гончаров Н.В. **41**

СОСТОЯНИЕ ВЕНОЗНОГО РУСЛА ПЕЧЕНИ МЫШИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В ДОЗЕ 10 ГРЕЙ
Корчагина В.А., Щербакова Е.С. **42**

ВЛИЯНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ, АРХИТЕКТУРУ И БИОМЕХАНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЫШЦ ПОСЛЕ ТРЕХСУТОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В УСЛОВИЯХ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ
Коряк Ю.А., Томиловская Е.С., Пономарев И.И. **43**

КОМБИНИРОВАННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ ОБЛЕГЧАЕТ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ТАУПАТИИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ TAU P301S
Кохан В.С. **44**

АНТИМИКОТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ПОДАВЛЯЮТ CA^{2+}-ОТВЕТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ ГЛУТОКСИМОМ В МАКРОФАГАХ
Крутецкая З.И., Миленина Л.С., Антонов В.Г., Крутецкая Н.И., Бельтов М.А. **45**

ВЛИЯНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ НА ВНИМАНИЕ СТУДЕНТОВ
Кузнецов В.А., Инюшкина Е.М. **46**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОСОНТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СОН И РИТМЫ СНА-БОДРСТВОВАНИЯ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМИ ХРОНОТИПАМИ
Куров К.А., Инюшкина Е.М. **47**

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПЕРИОД ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
Лемешко Е.В., Тапальский Д.В., Кохан С.Б., Титкова Н.Д., Нагибов А.В. **48**

АНАЛИЗ МЕТИЛИРОВАНИЯ LINE-1 В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
Людыно В.И., Цымбалова Е.А., Чернявская Е.А., Бисага Г.Н., Полушин А.Ю., Лопатина Е.И., Абдурасулова И.Н. **49**

КОМПОЗИЦИИ ХИТОЗАНА С ГИДРОФИЛЬНЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ ЗАЩИЩАЮТ ОРГАНИЗМ ОТ КРОВОТОЧИВОСТИ
Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е., Ляпин Г.Ю. **50**

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ОБЕСТАТИНА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ
Маклакова А.С., Маслова М.В., Граф А.В. **51**

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СОСТАВ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА У ЛИЦ С НАРУШЕННОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ
Мацулевич А.В., Забельникова А.М., Чернявская Е.В., Абдурасулова И.Н. **52**

ИНГИБИТОР ПОЛИМЕРИЗАЦИИ МИКРОТРУБОЧЕК НОКОДАЗОЛ ДОЗОЗАВИСИМО МОДУЛИРУЕТ ТРАНСПОРТ NA^+ В ЭПИТЕЛИИ КОЖИ ЛЯГУШКИ
Мельницкая А.В., Крутецкая З.И., Антонов В.Г. **53**

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АГЕНТЫ МОДУЛИРУЮТ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА МОЛИКСАН НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ CA^{2+} В МАКРОФАГАХ
Миленина Л.С., Крутецкая З.И., Антонов В.Г., Бельтов М.А. **54**

БЫСТРО-СКАНИРУЮЩАЯ ЦИКЛИЧЕСКАЯ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЯ (ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ИНСТИТУТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ)
Мухин В.Н., Боровец И.Р., Терехов А.Ю., Клименко В.М. **55**

ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СОДЕРЖАНИЕ МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ У КРЫС В ПЕРИОДЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА
Никитина А.А., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. **56**

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ПАССИВНЫЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ ПОСТУРАЛЬНЫЕ НАГРУЗКИ КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ ПРИ ГИПОДИНАМИИ
Новикова Т.В., Фроленкова Д.Ю., Яфаров А.З., Сергеев Т.В. **57**

КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ
Новоселова Н.Ю. **58**

ОЦЕНКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В НЕЙРОНАХ РАЗЛИЧНЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ
Окулова К.М., Баранич Т.И., Сухоруков В.С., Воронков Д.Н. **59**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗИДЕНТНЫХ МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛОВ В ЭНДОНЕВРИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ
Петрова Е.С., Колос Е.А. **60**

НОВАЯ ГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ
Попов М.А. **61**

РОЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА В ТЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ АНЕСТЕЗИИ
Привалова С.А. **62**

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
Рыбникова Е.А., Баранова К.А. **63**

ВЛИЯНИЕ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ПАССИВНОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ КРОВИ
Рыжов М.В., Кузнецова Ю.А., Яфаров А.З., Куропатенко М.В. **64**

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЫШИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В ЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЕ
Рябуха А.В. **65**

РОЛЬ ПРАВОГО БАЗОЛАТЕРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛИНЫ В ФОРМИРОВАНИИ ТРЕВОЖНОСТИ У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС
Самсонова Е.А. **66**

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОИСКУ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА ПОДАВЛЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ
Силькис И. **67**

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССА МЕТОДОМ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
Слесаренко М.М., Благинин А.А. **68**

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС КАК ПРЕДИКТОР АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
Смешная В.А., Апраксина Н.К. **69**

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА У СТУДЕНТОВ
Соколова Е.А., Ефимова Д.А., Яфаров А.З., Гусева Н.Л. **70**

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА
Сотников Н.С., Поляков Ю.И., Соколова М.Г. **71**

ПОВЕРХНОСТНОЕ ЭКГ - КАРТИРОВАНИЕ У КРЫС ЛИНИИ SHR И НИСАГ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗИСА
Суслонова О.В., Смирнова С.Л., Рощевская И.М. **72**

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩИХ И ЗАЩИТНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦНС
Тютюнник Т.В., Вильникова В.А., Карпенко М.Н. **73**

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI НА СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕГО БЕЛКА В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА
Уранова В.В., Ломтева Н.А., Теплый Д.Л. **74**

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС
Хабиб С., Новожилов А.В., Алексеева О.С., Ганем А., Гончаров Н.В. **75**

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОДНОКРАТНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕ НА ВРЕМЕННЫЕ И АМПЛИТУДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ
Хабибуллин А.Ф., Лифанова А.С. **76**

АРТЕРИАЛЬНЫЙ РЕСТЕНОЗ. ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ
Хохлов К.А., Доткаев М.Б., Петрова С.Н. **77**

ДНЕВНОЙ СОН И ЕГО ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
Цатурян Л.Д., Радзиевская Н.Г., Карабекян Е.О., Табунщикова М.О., Дробижев В.И. **78**

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР ТЕЛА НА ЭРИТРОЦИТЫ И ИХ МЕМБРАНЫ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR
Чалабов Ш.И., Кличханов Н.К. **79**

ВЛИЯНИЕ АПО-ЛАКТОФЕРРИНА НА УРОВЕНЬ ГИСТОНА H3K9ME3 В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА САМЦОВ КРЫС В МОДЕЛИ ПТСР
Челышева Л.А., Сучкова И.О., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г., Паткин Е.Л. **80**

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ РЕШЕНИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ У САНГВИНИКОВ И ХОЛЕРИКОВ
Чилигина Ю.А. **81**

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНОМ ЗАПОРЕ (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
Чумасов Е.И., Самедов В.Б., Петрова Е.С., Колос Е.А., Коржевский Д.Э. **82**

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ГИПЕРОКСИЯ СТИМУЛИРУЕТ АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ В МОЗГЕ КРЫС
Чурилова А.В., Ветровой О.В., Рыбникова Е.А. **83**

АНТИОРТОСТАТИЧЕСКАЯ И ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОКИНЕЗИЯ КАК НАЗЕМНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПИЛОТИРУЕМОГО ПОЛЕТА НА ЛУНУ
Шпаков А.В., Пучкова А.А., Ставровская Д.М., Катунцев В.П., Баранов М.В., Воронов А.В., Примаченко Г.К. **84**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА ... 85

СНИЖЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ПУТЕМ ПОДАВЛЕНИЯ ОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В КРОВИ ХОЗЯИНА С ПОМОЩЬЮ AGNPS
Аль Фаррух М., Ильичева Е.Ю., Магазенкова Д.Н., Киселева И.В., Пучкова Л.В. ... **86**

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ УЧАСТИЯ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ АПФ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
Белинская Д.А., Гончаров Н.В. ... **87**

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МАКРОФАГОВ ДЕРМЫ В НОРМЕ И НА ЭТАПАХ РЕГЕНЕРАЦИОННОГО ГИСТОГЕНЕЗА
Березовская Т.И., Одинцова И.А. ... **88**

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР ЧЕЛОВЕКА
Вельц О.В., Баранич Т.И., Ануфриев П.Л., Воронков Д.Н., Сухоруков В.С. ... **89**

РОЛЬ ДИНАМИЧЕСКИХ ТУБУЛИНОВЫХ МИКРОТРУБОЧЕК В РЕГУЛЯЦИИ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМОГО ВХОДА КАЛЬЦИЯ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В ДЕНДРИТНЫХ ШИПИКАХ ГИППОКАМПАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ
Волкова Е.И., Раковская А.В., Безпрозванный И.Б., Пчицкая Е.И. ... **90**

ПРОФИЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
Гончаров Н.В., Савельева Е.И., Конева Т.А., Густылева Л.К., Васильева И.А., Беляков М.В., Войтенко Н.Г., Белинская Д.А. ... **91**

ВРЕМЕННАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МОЗАИЧНОЙ ПОТЕРИ Y-ХРОМОСОМЫ И ЕЕ СВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ТЕЛОМЕРАЗЫ У МУЖЧИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Гундобина М.И., Джайн М., Азарова Д.Н. ... **92**

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПОЛНОГЕНОМНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В МИОКАРДЕ И ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫМ АПОЛАКТОФЕРРИНОМ
Захарова Е.Т., Сучкова И.О., Дергачева Н.И., Крылова И.Б., Паткин Е.Л. ... **93**

ТЕСТИРОВАНИЕ ЭТНИЧЕСКОЙ ФИНСКОЙ МУТАЦИИ FH NORTH KARELIA В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (LDLR) У БОЛЬНЫХ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЗ ПЕТРОЗАВОДСКА
Кеба Д.Б., Концевая В.С., Захарова Ф.М. ... **94**

БЕЗМИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ (RHO0) КЛЕТКИ ЛИНИИ HEK293 КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЦИБРИДОВ, НЕСУЩИХ НАЦИОНАЛЬНЫЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ГАПЛОГРУППЫ
Колмаков Н.Н., Богословская Т.Ю., Корчагина Н.М. ... **95**

ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ АНАЛЬНЫХ СИНУСОВ У 17/18 НЕДЕЛЬНЫХ ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА
Комарова А.С., Данилов Р.К., Одинцова И.А. ... **96**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЕЕ НЕИЗУЧЕННЫХ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
Кондакова Е.В., Анисимова П.Е., Филатьева А.Е., Медяник А.Д., Целис Суэскун Х.К., Митина Н.Н., Тарабыкин В.С. ... **97**

СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ПИРНК-33151 В ЭРИТРОЦИТАХ И ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ВЕЗИКУЛАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ
Кондратов К.А., Аронов А.Ю., Никитин Ю.В. ... **98**

ТЕСТИРОВАНИЕ МУТАЦИИ CYS160GLY В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (LDLR) У БОЛЬНЫХ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ
Концевая В.С., Кеба Д.Б., Захарова Ф.М. ... **99**

АПФ-ЗАВИСИМАЯ БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: АНАЛИЗ УРОВНЯ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ - НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИЙ АПФ
Корф Е.А., Гончаров Н.В., Данилов С.М. ... **100**

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЯ ФЕНОТИПА В-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИЗМЕ
Кривова Ю.С., Прощина А.Е., Отлыга Д.А., Савельев С.В. ... **101**

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У БЕРЕМЕННЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СРАВНЕНИИ СО СРЕДНИМИ ЧАСТОТАМИ ПО МИРУ
Лазарева А.Р., Пронина И.В., Заварыкина Т.М. ... **102**

КО-РЕГУЛИРУЕМЫЕ ДНРНК, ВОВЛЕЧЁННЫЕ В ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ
Лукина С.С., Бурденный А.М., Филиппова Е.А., Урошлев Л.А., Казубская Т.П., Логинов В.И., Брага Э.А. ... **103**

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ПЛАЦЕНТУ, МОЗГ ПЛОДА И ПОТОМСТВА
Милютина Ю.П., Залозняя И.В., Васильев Д.С., Горбова А.В., Дудина В.А., Тонян З.Н., Михель А.В., Бочковский С.К., Арутюнян А.В. **104**

ВЛИЯНИЕ IN UTERO ВОЗДЕЙСТВИЯ ХЛОРИДА КАДМИЯ НА МАССУ ТЕЛА 12-ДНЕВНЫХ ЭМБРИОНОВ МЫШИ: ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ЭКОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА В ТРЁХ ПОКОЛЕНИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА РОДИТЕЛЯ
Нониашвили Е.М., Сучкова И.О., Паткин Е.Л. **105**

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИАЛЬНЫМ ПЕРЕХОДОМ, ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО
Пронина И.В., Смирнова А.А., Чехонина О.Б., Лялина И.Ю. **106**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АМИЛИНА И БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА
Прощина А.Е., Мальков А.А., Грушецкая Е.О., Годовалова О.С., Гулимова В.И., Савельев С.В. **107**

ВЛИЯНИЕ ИММУНОНЕЙТРАЛИЗАЦИИ МАРИНОБУФАГЕНИНА НА НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Романова И.В., Пьянков А.А., Морина И.Ю. **108**

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОСТЬ ИНБРЕДНЫХ МЫШЕЙ C57BL/KS–DB+/+M С НАРУШЕННОЙ ЛЕПТИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИЕЙ
Рубаненко Н.С., Недогреева О.А., Степаничев М.Ю. **109**

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОРТОЛОГА ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА ЧЕЛОВЕКА ФЕРРОКСИДАЗЫ F21D5.3 CAENORHABDITIS ELEGANS И ПРЕДСКАЗАНИЕ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ МЕДИ
Самусева П.Д. **110**

ЭФФЕКТЫ ДОФАМИНА И АПОМОРФИНА НА АКТИВНОСТЬ АФФЕРЕНТОВ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА КРЫСЫ И НА КАЛЬЦИЕВЫЕ СИГНАЛЫ В КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ ТРОЙНИЧНОГО ГАНГЛИЯ КРЫСЫ
Свитко С.О., Кабирова А.А., Невский Е.С., Шайдуллова К.С., Ситдикова Г.Ф. **111**

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕЛЕЗЕНКИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЫШИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ОБЛУЧЕНИИ В ДОЗЕ 10 ГР
Слуцкая Д.Р., Булатов А.В., Ильиных Е.А. **112**

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ФИБРИНОГЕНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ
Соболева М.А., Васильева А.Д., Юрина Л.В., Евтушенко Е.Г., Захарова Н.В., Индейкина М.И., Модин А.И., Кононихин А.С., Николаев Е.Н., Розенфельд М.А. **113**

МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ УРОВНЯ ПОЛНОГЕНОМНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ САМЦОВ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НЕПОЛНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ
Сучкова И.О., Щербак Н.С., Дергачева Н.И., Паткин Е.Л. **114**

ПОИСК НАРУШЕНИЙ СИГНАЛЬНОГО ОТВЕТА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ НА ПРИЕМ ПИЩИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА
Якупова Э.И., Подкуйченко Н.В., Смирнов И.П., Згода В.Г., Вавилов Н.Е., Леднев Е.М., Вепхвадзе Т.Ф., Томилова А.О., Шестакова М.В., Воротников А.В., Попов Д.В. **115**

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОГЕНЕЗА **116**

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ У МЫШЕЙ MDX
Абрамова А.П., Поляков Ю.И., Соколова М.Г. **117**

IRE1A И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ И ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В МАКРОФАГАХ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА
Багери Екта М., Елизова Н.В., Антонов С.А., Сухоруков В.Н. **118**

ВЫЯВЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАННЕГО АТЕРОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННЫХ С МИТОФАГИЕЙ, С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКРИПТОМНОГО АНАЛИЗА МОНОЦИТОВ
Бородко Д.Д., Сухоруков В.Н., Орехов А.Н. **119**

АКТИВНОСТЬ ММП В ТКАНЯХ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
Воронкина И.В., Островская А.А., Смагина Л.В., Лукин С.В., Танянский Д.А. **120**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И. **121**

ВКЛАД УЧЕНЫХ ИЭМ В ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА
Денисенко А.Д. **122**

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭСКАЛАЦИЮ ЗАХВАТА МАКРОФАГАМИ ОКИСЛЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ: ЦЕНТРАЛЬНАЯ РОЛЬ СКЕВЕНДЖЕР-РЕЦЕПТОРА LOX-1
Дмитриева А.А., Ларионова Е.Е., Некрасова Е.В., Орлов С.В. **123**

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ПРИВОДИТ К АКТИВАЦИИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК У КРЫС
Ионова Ж.И., Беркович О.А., Власов Т.Д. **124**

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ: РОЛЬ В АТЕРОГЕНЕЗЕ
Метельская В.А. **125**

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСТ-ТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ПЛАЗМИНА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ОКИСЛЕНИИ
Модин А.И., Соболева М.А., Васильева А.Д., Юрина Л.В., Гаврилина Е.С., Индейкина М.И., Кононихин А.С., Николаев Е.Н., Розенфельд М.А. **126**

ИНФЕКЦИОННАЯ МОДЕЛЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ И МОРФОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
Новицкая Т.А., Шапкина В.А., Федоткина Т.В., Яблонский П.П., Чурилов Л.П. **127**

РОЛЬ ЭНДОГЛИНА В СОЧЕТАНИИ С ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-17 В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У ЧЕЛОВЕКА
Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г. **128**

БУТИРАТ НАТРИЯ КАК СРЕДСТВО ОБРАЩЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МОНОЦИТОВ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ
Сухоруков В.Н., Елизова Н.В. **129**

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ТРАНСЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ
Танянский Д.А., Мальцева О.Н., Сагинбаев У.Р., Иванова А.А., Воронкина И.В., Смагина Л.В., Салль Т.С., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Протасова А.А., Трулев А.С., Фирова Э.М., Денисенко А.Д. **130**

ПОИСК ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МАРКЕРОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА IN VITRO
Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Фролов А.В., Юрьева Ю.О., Лазебная А.И., Степанов А.Д., Репкин Е.А. **131**

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ **132**

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСФЕКЦИИ КЛЕТОК HEK293-SLCO1B3 МЕТОДОМ ВЕСТЕРН-БЛОТ
Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В., Ананьева П.Д., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н., Гончаренко А.В. **133**

ВЛИЯНИЕ СТРЕПТОКОККОВОЙ АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ НА ПОТОК АУТОФАГИИ В Т-ЛИМФОЦИТАХ НА ПРИМЕРЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ JURKAT
Абдулкадырова Н.Ш., Маммедова Д.Т., Якупов А.М., Карасёва А.Б., Егидарова Е.Ю., Старикова Э.А. **134**

ВЛИЯНИЕ МАКРОФАГОВ ТИПОВ M1 И M2 НА ФЕНОТИП И ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ NK-КЛЕТОК IN VITRO
Бакулина О.А., Соколов Д.И., Михайлова В.А. **135**

ДИЗАЙН МУЛЬТИЭПИТОПНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА НА ОСНОВЕ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ
Болгар М.Н., Зараменских Н.П., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Вон Пей Фон, Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н. **136**

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕГУЛЯЦИЮ ХАРАКТЕРИСТИК ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ: БАКТЕРИИ КАК МОДУЛЯТОРЫ ИХ ЭФФЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ
Гребенкина П.В., Юхина В.А., Гулина А.М., Краева Л.А., Соколов Д.И. **137**

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПЦР ДЛЯ АМПЛИФИКАЦИИ ФРАГМЕНТА ГЕНА P66 BORRELIA BURGDORFERI SENSU LATO ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАТОГЕНА
Гречишкина Д.И., Баимова Р.Р., Токаревич Н.К. **138**

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА В УСЛОВИЯХ ЦИКЛОФОСФАМИДНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ
Данилова И.М., Павлова С.И. **139**

СОХРАНЕНИЕ ПЕРЕКРЕСТНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ ГРИППА B/ЯМАГАТА ПОСЛЕ ИСЧЕЗНОВЕНИЯ ЛИНИИ: СТРУКТУРНЫЕ И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
Дешева Ю.А., Кударь П.А., Сергеева М.В., Вонг П.-Ф., Курпяева М.О., Крылова Э.А., Кривицкая В.З., Стукова М.А. **140**

ДИЗАЙН МУЛЬТИЭПИТОПНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ МЕТАПНЕВМОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ
Зараменских Н.П., Болгар М.Н., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Вон Пей Фон, Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н. **141**

ЖИВАЯ ГРИППОЗНАЯ ВАКЦИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ВИРУСНЫЙ ВЕКТОР ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА
Исакова-Сивак И.Н., Степанова Е.А., Котомина Т.С., Матюшенко В.А., Вон П.Ф., Рак А.Я., Дешева Ю.А., Руденко Л.Г. **142**

ЭКСПРЕССИЯ ЧЕТЫРЕХ РАЗЛИЧНЫХ БАКТЕРИОЦИН-КОДИРУЮЩИХ ГЕНОВ У ШТАММА ENTEROCOCCUS FAECIUM L3
Коман Ж.В., Карасева А.Б. **143**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ВИРУС-СПЕЦИФИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ У ЛЮДЕЙ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЖИВЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСАМИ
Костромитина А.Д., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Чистякова А.К., Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н. **144**

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА И КИСЛОРОД-ЗАВИСИМОЙ СИСТЕМЫ ФАГОЦИТОВ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ CANDIDA ALBICANS
Кренев И.А., Соколов А.В., Берлов М.Н. **145**

ТИПЫ ТЕМПЕРАМЕНТА ЧЕЛОВЕКА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ФОРМИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
Ле В.Х., Сопова Н.Ю., Панов А.А., Зобов А.Е. **146**

СТРУКТУРА И ФИЗИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ STX-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО БАКТЕРИОФАГА PHI24B
Летаров А.В., Кузнецов А.С., Моисеенко А.В., Бубенчиков М.А., Матюшкина Д.С., Бутенко И.О., Куликов Е.Е., Соколова О.С. **147**

СТРУКТУРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕМАГГЛЮТИНИНА И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ БИВАЛЕНТНЫХ ЖГВ ПРОТИВ ГРИППА И ПНЕВМОКОККА
Майорова И.В., Рекстин А.Р., Копылова Н.В., Петрачкова Д.С., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Матюшенко В.А., Дешева Ю.А. **148**

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ THZ1 И LY3200882 НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРА NKP30 В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК NK-92
Марко О.Б., Зементова М.С., Перевязкина М.А., Беспалова О.Н., Сельков С.А., Соколов Д.И., Михайлова В.А. **149**

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА TGFßR1 НА ЭКСПРЕССИЮ CD56 И NKP30 NK-КЛЕТКАМИ В ПРИСУТСТВИИ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА И ЦИТОКИНОВ
Мкртчян Э.Р., Марко О.Б., Михайлова В.А., Соколов Д.И. **150**

ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА КЛАСТЕРИЗАЦИИ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)
Монахова А.А. **151**

АНТИМИКРОБНЫЕ КАТИОННЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И КРОЛИКА
Оборин Н.Н., Берлов М.Н., Кренёв И.А., Ильюшонок С.К., Бабаков В.Н., Алёшина Г.М., Шамова О.В., Забродская Я.А. **152**

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК EA.HY926 В ПРИСУТСТВИИ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ KLEBSIELLA PNEUMONIAE
Перевязкина М.А., Зементова М.С., Рахметова Д.А., Соколов Д.И. **153**

НОВЫЙ УПРОЩЕННЫЙ МЕТОД ДЛЯ ШТАММ-НЕЗАВИСИМОЙ ДЕТЕКЦИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ В ИНФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ
Рак А.Я., Котомина Т.С., Поляков Д.С., Руденко Л.Г., Исакова-Сивак И.Н. **154**

ФОРМИРОВАНИЕ ЦИТОКИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ В ТКАНЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У МЫШЕЙ В ОТВЕТ НА ИММУНИЗАЦИЮ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ
Родионова К.Н., Торкунова Е.В., Матюшенко В.А., Костромитина А.Д., Кудрявцев И.В., Исакова-Сивак И.Н. **155**

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА
Рубинштейн А.А., Давыдов Д.А., Марченко В.Н., Кудрявцев И.В. **156**

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ
Рубцова Е.В., Жданова Е.В., Рубцова Д.Е. **157**

СОЗДАНИЕ И ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ЗАЩИТЫ ОТ СЕЗОННОГО ГРИППА И COVID-19
Степанова Е.А., Исакова-Сивак И.Н., Матюшенко В.А., Котомина Т.С., Рак А.Я., Прокопенко П.И., Донина С.А., Баженова Е.А., Чистякова А.К., Костромитина А.Д., Новицкая В.В., Кудрявцев И.В., Руденко Л.Г. **158**

НОВЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ ПРИ НАРУШЕНИИ НЕЙРОИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ, ИНФЕКЦИИ, ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ СТАРЕНИИ **159**

ПОИСК И IN SILICO АНАЛИЗ СВОЙСТВ НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ КНИДАРИЙ
Берлов М.Н. **160**

ПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS K/A^{R}-08 В МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЕ У КРЫС
Бынзарь В.В., Мацулевич А.В., Сударенко М.С., Кирик О.В., Абдурасулова И.Н. **161**

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ СРЕДСТВ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ БАКТЕРИЯМИ
Владимирова Е.В., Сухарева М.С., Шамова О.В. **162**

МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МАСТОЦИТОВ ИНФРАКРАСНЫМ ЛАЗЕРОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
Головнева Е.С., Кутиков А.Р., Горбунова О.Ю., Козырева Е.В. **163**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПОЛИТРАВМЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗАХ КРЫС
Дуб Н.И., Протощак В.В., Карпущенко Е.Г., Ховпачев А.А. **164**

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА ПЛОЩАДЬ СОМЫ МИКРОГЛИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИФФУЗНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ
Дятлова А.С., Паршина Ю.С., Серебряная Н.Б. **165**

КЛОНИРОВАНИЕ ГЕНА АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ А И ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ ДАННОГО ФЕРМЕНТА
Егидарова Е.Ю., Филатенкова Т.А., Цапиева А.Н., Соколов А.В., Суворов А.Н. **166**

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДА С3А И ЕГО С-КОНЦЕВЫХ ФРАГМЕНТОВ
Егорова Е.В., Кренев И.А., Берлов М.Н. **167**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОСТОЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НА ГРЫЗУНАХ
Ереско С.О., Романовский А.С., Новикова Н.С., Айрапетов М.И. **168**

МОДИФИКАЦИИ ПРИРОДНЫХ ПЕПТИДОВ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ
Жаркова М.С., Филатенкова Т.А., Рудель А.Е., Дятлова А.С., Олейников А.С. **169**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
Ильина А.Р., Сагитдинова К.А., Сухарева М.С., Владимирова Е.В. **170**

ВЛИЯНИЕ L-ТИРОКСИНА НА МИГРАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ PC3
Искалиева А.Р., Пачулия З.В., Маркова Н.А., Слижов П.А. **171**

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК, СПЕЦИФИЧНОГО ДЛЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, МЕТОДАМИ ЦИФРОВОЙ КАПЕЛЬНОЙ ПЦР И ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ
Кокарев В.И., Анисимова М.А., Инокентьева В.И., Джайн М. **172**

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ
Марченко С.Р., Шхагапсоев А.З. **173**

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ-6-(АЛКИЛТИО)-4-ХЛОР-2H-ПИРАЗОЛО[3,4-D]ПИРИМИДИНОВ
Офицерова Е.С., Шкляренко А.А., Мызников Л.В. **174**

РЕАКТИВНОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПЕРИНЕКРОТИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ КОЖНОЙ РАНЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА
Русакова С.Э., Айсаева С.В., Ховпачев А.А., Салухов В.В. **175**

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОГЛИИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ 5XFAD В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА
Сагитдинова К.А., Ильина А.Р., Коржевский Д.Э., Серебряная Н.Б. **176**

НЕМОНОТОННЫЙ ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО АПОЛАКТОФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА IMR32
Сасина Л.К., Сучкова И.О., Дергачева Н.И., Елизарова А.Ю., Баранова Т.В., Паткин Е.Л. **177**

КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПРЕПАРАТОМ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА IL-1 (IL-1RA)
Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., Новикова Н.С., Дятлова А.С., Фомичева Е.Е. **178**

ИЗУЧЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТИРЕЗОРБТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОСТЬ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРОЛИКА
Сотникова Д.А., Лопатина Е.В., Соколова М.Г. **179**

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КОМБИНАЦИЙ КОМПОНЕНТОВ ПРОТЕОМА СЛЮНЫ НА ДИНАМИКУ ПРОЦЕССА ЗАЖИВЛЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
Сухарева М.С., Владимирова Е.В., Комлев А.С., Кондратьев Е.Т., Шамова О.В. **180**

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В АНАЛИЗЕ ГЕМОГРАММ
Тормышов К.С. **181**

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО IL-1RA, РЕКОМБИНАНТНОГО IL-2 И ДЕРИНАТА КАК КОРРЕКТОРОВ НАРУШЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ
Филатенкова Т.А., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Серебряная Н.Б. **182**

ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ
Чернов А.Н., Галимова Э.С., Иванов С.Д., Шамова О.В. **183**

РЕГУЛЯЦИЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ IN VITRO С ПОМОЩЬЮ ФАКТОРОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Якупов А.М., Маммедова Д.Т., Абдулкадырова Н.Ш., Старикова Э.А. **184**

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ **185**

РАЗРАБОТКА МЕТОДА И ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЙ АЗАРТА И РИСКА У ГРЫЗУНОВ ПРИ ВНУТРИМОЗГОВОЙ САМОСТИМУЛЯЦИИ
Балаганский И.А., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Радеева А.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. **186**

ПРИМЕНЕНИЕ DAPHNIA MAGNA STRAUS В КАЧЕСТВЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ СКРИНИНГА ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ
Бондаренко А.А. **187**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Брусина М.А., Кубарская Л.Г., Пиотровский Л.Б., Литасова Е.В. **188**

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ВИОЛУРОВОЙ КИСЛОТЫ
Григорьева Н.Ю., Клименко Д.И., Мелихова М.В., Папп В.Т., Краснова А.А., Феклистова К.А., Абдрахманова А.Р., Краснов К.А. **189**

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА НА УРОВЕНЬ ДЕПРЕССИИ И ОБМЕН МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У КРЫС
Далиев Б.Б., Карпова И.В., Мызников Л.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. **190**

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА AMPA-РЕЦЕПТОРОВ «ИЭМ-1460» В КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Демьянов М.А., Тарасенко Е.И., Куфтырев И.К., Ионов С.Д., Косякова Г.П. **191**

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА DIHEXA НА МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК PC-12
Дергилёв М.Н., Ованесов К.Б. **192**

СТИМУЛЯЦИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ГОЛОДА ВЫЗЫВАЕТ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МУКОИДНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА
Дробленков А.В., Лебедев А.А., Пюрвеев С.А., Балаганский И.А., Эргашев О.Н. **193**

ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА И ПИРАЦЕТАМА НА ПОВЕДЕНИЕ DANIO RERIO В МОДЕЛИ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ
Ереско С.О., Лысаковский А.В., Запорожец Р.Р., Романовский А.С., Айрапетов М.И., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. **194**

ЦИНГУЛЯРНАЯ КОРА КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ
Ереско С.О., Бурмакина П.Г., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д. **195**

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА МОЗГОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОЕКЦИОННЫХ МЕТОДОВ ХЕМОМЕТРИКИ И ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ
Ефимов В.А., Марных Д.В., Демьянов М.А., Косякова Г.П. **196**

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Камалова М.Т., Яковлева Е.Е. **197**

РОЛЬ HIF-1A И ЛАКТАТА В АНТИГИПОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА
Каширин А.О., Селина Е.Н., Родионова О.М., Крылова И.Б., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. **198**

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОЭТАНОЛА И ИНТЕРМЕДИАТОВ КИСЛОТ ЦИКЛА КРЕБСА
Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П., Болотова В.Ц. **199**

ГИПОТЕРМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ
Клименко Д.И., Демидова Е.О., Монахова Е.Е., Зернова Е.Б., Карпова М.Б., Лапина Н.В., Белякова Н.А., Карпова И.В. **200**

НЕЙРОТРОФИНЫ - ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ЗАВИСИМОСТИ И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ОПИОИДАМ. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ
Константинопольский М.А. **201**

ЭФФЕКТЫ ЭКЗОГЕННОГО ПЕПТИДА KISS1 DANIO RERIO НА ДИНАМИКУ ПРОГЕСТЕРОНА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ
Костина М.И., Глебская С.А., Нужнова А.А., Блаженко А.А. **202**

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КИССПЕПТИНА 10 НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ KISS1 И KISS1R В ГОЛОВНОМ МОЗГУ КРЫС НА ФОНЕ РЕСТРИКЦИОННОГО СТРЕССА
Лизунов А.В., Гольц В.А., Лебедев А.А. **203**

КОМПЛЕКСЫ АДДУКТОВ ФУЛЛЕРЕНА C_{60} КАК ВОЗМОЖНЫЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ
Литасова Е.В., Крылова И.Б., Ильин В.В., Пиотровский Л.Б. **204**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ГЭБ РАЗЛИЧНЫМИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ IN SILICO, IN VITRO С ПОДТВЕРЖДЕНИЕМ РАСЧЕТНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАМИ IN VIVO
Литвинова М.В., Андреев М.А., Ильин В.В., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. **205**

ФОРСИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КАК МОДЕЛЬ АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС
Лихтман Я.Б., Шабанов П.Д. **206**

ОЦЕНКА ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТОВ ГИПОКРЕТИНА И ГРЕЛИНА
Лукашкова В.В., Шабанов П.Д. **207**

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АМТИЗОЛА НА ЭКСПРЕССИЮ НЕЙРОГЛОБИНА В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Маркова Н.А., Пачулия З.В., Ганапольский В.П., Глушаков Р.И. **208**

НОВЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АГЕНТ CMP2 ПРОЯВЛЯЕТ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА
Мелентьева Д.М., Зернов Н., Камарян В.С., Макичян А.Т., Унанян Л.С., Попугаева Е.А. **209**

КОМБИНИРОВАННАЯ ОСТРАЯ ГИПОКСИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Мосин О.А., Евсеев А.В., Беленький А.Э., Степанов Д.В., Евсеева М.А., Переверзев В.А., Семененя И.Н., Павлюченкова О.В. **210**

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ КИССПЕПТИНА-10 НА ПОВЕДЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС
Мосолова С.Н., Пшеничная А.Г., Лебедев В.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. **211**

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АНТАГОНИСТА ГРЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АГРЕЛАКСА НА СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС
Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Шамаева С.А., Нетеса М.А., Сергеева А.Д., Орлова Э.Б., Садыкова Д.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. **212**

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ ГРЕЛИНА YIL 781 И [D-LYS3]-GHSR-6 НА ИГРОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СТРЕССА ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ КОНЕЧНОСТЕЙ
Нетеса М.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. **213**

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ПЕПТИДА KISS1 У ЭМБРИОНОВ DANIO RERIO
Нужнова А.А., Костина М.И., Глебская С.А., Блаженко А.А. **214**

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИГИПОКСАНТА 2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ С ТРЕВОЖНОСТЬЮ
Ованесов К.Б., Горбачев В.А., Юмагулов Д.А., Левковский В.О., Дадашов М.Л., Шабанов П.Д. **215**

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КОМПУЛЬСИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС
Орлова Э.Б., Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Садыкова Д.Р., Сергеева А.Д., Шамаева С.А., Шабанов П.Д. **216**

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАВМЫ БОЕВОГО ВРЕМЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ГРЫЗУНАХ И ПОИСК ПУТЕЙ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ
Полоусов В.Д., Ереско С.О., Ал Лабед А., Крамскова М.А., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д. **217**

АНТАГОНИСТЫ ГЛУТАМАТНЫХ GLUA1 AMPA РЕЦЕПТОРОВ СНИЖАЮТ АДДИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ
Потапкин А.М., Лебедев А.А., Анисимов Д.В., Шабанов П.Д., Пюрвеев С.С., Небеса М.А., Гмиро В.Е. **218**

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НЕЙРОТОКСИКАНТАМИ
Потапов П.К., Шустов Е.Б., Мельникова М.В., Бельская А.В., Шемаев М.Е. **219**

ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРНОГО АЛГОРИТМА ДЛЯ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА СТРУКТУР ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Придворов Г.В. **220**

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ КАК ФАКТОР ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА У КРЫС
Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сизов В.В., Шабанов П.Д. **221**

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МОДУЛЯТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ CK2
Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. **222**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ У КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ
Сергеева А.Д., Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Садыкова Д.Р., Орлова Э.Б., Шамаева С.А., Шабанов П.Д. **223**

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ НЕОКОРТЕКСА И ГИППОКАМПА НА ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНГИБИТОРА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЕЛЕНИЯ MDIVI-1
Скворцова К.А., Романенко А.С., Рябова М.С., Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Сухоруков В.С. **224**

ГАЗИРОВАНИЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ПУТЬ ИХ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ В НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Ураков А.Л. **225**

МОДЕЛЬ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АКВАРИУМНЫХ РЫБ ДЛЯ СКРИНИНГА АНТИГИПОКСАНТОВ
Уракова Н.А., Ураков А.Л., Шабанов П.Д. **226**

КИССПЕПТИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ. ФУНДАМКЕНТАЛЬНЫЙ И ПРИКЛАДНОЙ АСПЕКТЫ
Хохлов П.П., Блаженко А.А. **227**

ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ИНСУЛИНА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ У КРЫС ПОСЛЕ ДВУХСОСУДИСТОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
Черненко Е.Е., Печальнова А.С., Зорина И.И., Деркач К.В., Шпаков А.О. **228**

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА НЕЙРОГЕНЕЗ ПРИ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ
Щулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В., Кружалов Н.А., Якушева Е.Н. **229**

ИССЛЕДОВАНИЕ АДДИКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА НОВОГО ЛИГАНДА NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА – ПРОИЗВОДНОГО ИМИДАЗОЛ-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИИ У КРЫС
Яковлева В.Г., Фасхутдинова А.Р., Яковлева Е.Е. **230**

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ 231

ВЛИЯНИЕ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ ПОСТУРАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА
Агапова Е.А., Куропатенко М.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Шабров А.В. **232**

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ
Бакалкина Е.М. **233**

УСИЛЕНИЕ ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕГО ЭФФЕКТА СЕМАГЛУТИДА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ЕГО КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ
Басова Н.Е., Деркач К.В., Зорина И.И., Шпаков А.О. **234**

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНОГО РИТМА СОПРОВОЖДАЕТ СОЦИАЛЬНУЮ АВЕРСИЮ У КРЫС ЛИНИИ КМ, С ЛАТЕНТНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И СНИЖЕННОЙ СОЦИАЛЬНОЙ МОТИВАЦИЕЙ
Бирюкова Л.М., Ребик А.А., Мидзяновская И.С. **235**

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МЫШЦЫ ГОЛЕНИ У МЫШЕЙ
Борзых А.А., Другова С.В., Машкин М.А., Орлова М.А., Курочкина Н.С., Андреев-Андриевский А.А., Попов Д.В. **236**

ОПЫТ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЗА 2025 ГОД: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ. «ВСТАНЬ И ИДИ». КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ПАЦИЕНТ С. 45 ЛЕТ
Воейков И.М., Кучуркин М.А., Рашидова С.Н., Смирнова Л.О. **237**

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ СОВРЕМЕННОГО ВРАЧА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА
Воробьева А.В. **238**

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ ПО ДАННЫМ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ
Гимадиев Р.Р., Губина Е.В., Коваленкова Е.И., Ракитина К.А., Щеголев О.Б., Вареха Л.А., Артемьева О.А., Макарчев А.И., Вареха Н.В. **239**

ПРИМЕНЕНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ИЗ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТЫХ ПОЛЫХ ОРГАНОВ НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛИ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА
Глазьева В.С., Водопетова М.А., Шершнева А.В., Каргалинина К.Г., Ахаладзе Д.Г., Макаревич П.И., Александрушкина Н.А. **240**

ВОЗРАСТНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ДИСФУНКЦИИ: ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ
Гончарова Н.Д., Чигарова О.А., Ермолаева А.М., Оганян Т.Э., Тимошенко Н.В. **241**

К ВОПРОСУ О РЕАКТИВНОСТИ ТКАНЕВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ
Горбулич А.В., Одинцова И.А., Миргородская О.Е., Мурзина Е.В. **242**

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЦИФРОВИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Гранатович О.В. **243**

ВЛИЯНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ ИССЛЕДУЕМОЙ СУБСТАНЦИИ НА МОДЕЛИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ
Дорошенко А.С., Лифанов Д.А., Слижов П.А. **244**

НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЦИТИКОЛИНОМ
Зуева И.Б., Ким Ю.В., Березин Н.С. **245**

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАТУСА МЕДИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА
Ильичева Е.Ю., Муружева З.М., Тихомиров А.Д., Карпенко М.Н., Пучкова Л.В. **246**

ОЦЕНКА ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВЫ МЫШЕЙ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД
Кадукова Е.М., Гончаров С.В. **247**

ОРГАНИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
Карачунский В. **248**

СИСТЕМА ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ДАВЛЕНИЯ ВО ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ В ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД
Касьянова Я.С., Семенова Е.А., Сигуа Б.В. **249**

ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПЕРИТОНИТА И ВЕРОЯТНОСТИ РЕЛАПАРОТОМИИ
Котков П.А., Петров С.В., Бакалкина Е.М., Сигуа Б.В. **250**

БИОХИМИЧЕСКОЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТА ДЛЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Лазебная А.И., Кондратьев Е.А., Тюрина А.Е. **251**

ОПЫТ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЗА 2025 ГОД: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Кучуркин М.А., Воейков И.М., Смирнова Л.О. **252**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРИСТАЛЛОСКОПИИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ПАТОЛОГИЮ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
Логунова А.А., Кукава А.О., Кисурина А.С., Садовникова И.В., Мартусевич А.К., Айзенштадт А.А. **253**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОФЛАВИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Лопатин А.И., Пасатецкая Н.А., Андреев В.В., Лопатина Е.В. **254**

СПОСОБ ЛАЗЕРНОЙ ВАПОРИЗАЦИИ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ
Майоров Н.В., Терентьев Д.А., Цатинян Б.Г., Белоусов И.С. **255**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ. ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ "ЦВМТ" ФГБНУ "ИЭМ"
Майоров Н.В., Терентьев Д.А., Цатинян Б.Г., Белоусов И.С. **256**

ПРЕИМУЩЕСТВА ЭТАПНОГО ПОДХОДА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ
Майоров Н.В., Терентьев Д.А., Цатинян Б.Г., Белоусов И.С. **257**

РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПОСЛЕ КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АПРОТИНИНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Матвеев В.А. **258**

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 В НАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПАНДЕМИИ И В НАЧАЛЕ ЭРЫ ОМИКРОН
Матвеев Г.А., Шведова Т.Н., Коптева О.С., Кударь П.А., Гузенков Д.С., Леонтьева Г.Ф., Королева И.В., Дешева Ю.А. **259**

РЕАКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА ПРИ РАДИАЦИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ
Миргородская О.Е. **260**

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОЗРАСТА И ОЖИРЕНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ТИРОЛИБЕРИНОМ И АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ АГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПИНА
Назаров И.Р., Деркач К.В., Зорина И.И., Шпаков А.О. **261**

ВЛИЯНИЕ МИФЕПРИСТОНА НА ЭКСПРЕССИЮ VEGF В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ
Олексюк А.В., Соломаха С.С., Искалиева А.Р., Резник В.А., Глушаков Р.И. **262**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИСТАНЦИИ МАХАЛАНОБИСА ДЛЯ СРАВНЕНИЯ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
Петров Е.А., Кривошапкин И.В., Дулепова А.И., Семенова А.Д., Никифоров А.А. **263**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ AR-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ПРИ СЛОЖНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
Пономарев А.С., Савченко И.А., Гребеньков В.Г. **264**

ЦИФРОВЫЕ ИНТЕРАКТИВНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ МОДЕЛИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ОБУЧЕНИИ
Савченко И.А., Пономарев А.С. **265**

АФФЕКТИВНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ
Салоухина Н.И. **266**

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ЭТАП РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Сивак К.В. **267**

ОБЪЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
Сигуа Б.В., Петров С.В., Февзиев Р.Р., Котков П.А., Козобин А.А., Бакалкина Е.М., Данилова В.Д. **268**

МИКРОБНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА
Суворов А.Н. **269**

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕЦЕПТОРА TAAR9 НА ПОКАЗАТЕЛИ ИМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС В ТЕСТЕ IGT
Суров Д.В., Лебедев А.А., Жуков И.С., Пюрвеев С.С., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. **270**

АДИПОНЕКТИН В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИБС У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
Танянский Д.А., Фирова Э.М., Денисенко А.Д. **271**

ПЕПТИД, АКТИВИРУЮЩИЙ ПОДВИЖНОСТЬ МОНОЦИТОВ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ СТИМУЛЯТОР ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН
Филатова А.Ю., Радюхина Н.В., Сидорова М.В., Арефьева Т.И. **272**

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШКИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОКСИЛАМИНА СУКЦИНАТА
Чуркова М.Л. **273**

АНТИТЕЛА К ГАПТЕНАМ В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ АМИЛОИДОЗОВ
Шавловский М.М., Мастерова К.В., Поляков Д.С., Егоров В.В., Грудинина Н.А., Антимонова О.И. **274**

ПРИРОДНЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ КАК ПРОТОТИПЫ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Шамова О.В., Жаркова М.С., Владимирова Е.В., Сухарева М.С., Комлев А.С., Елисеев И.Е., Хайдукова М.С., Филатенкова Т.А., Алешина Г.М., Берлов М.Н., Кренев И.А., Гальянова М.В., Кондратьев Е.Т., Егорова Е.В., Орлов Д.С. **275**

ПРЕДИКТОРЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ОТ ФАКТОРОВ РИСКА К ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
Ширай О.В., Асланов Б.И., Рищук С.В. **276**

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА – ПУТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ШИРОКОГО СПЕКТРА ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ
Шпаков А.О. **277**

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ 278

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
Айкашева М.Д., Смагина В.А. **279**

ДИНАМИКА РИТМОВ ЭЭГ ПРИ РЕЧЕВОЙ АКТИВНОСТИ
Александрова С.Е., Павленко В.Б. **280**

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЕ
Андрусенко Е.В., Глушаков Р.И. **281**

РАЗРАБОТКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ КОНСТРУКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ CRISPR/CAS9 ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ГЕНА СЕМЕЙСТВА RBM
Анисимова П.Е., Медяник А.Д., Целис Суэскун Х.К., Тарабыкин В.С., Кондакова Е.В. **282**

CAENORHABDITIS ELEGANS КАК ТЕСТ-СИСТЕМА ХЕЛАТИРУЮЩИХ СВОЙСТВ N-КОНЦЕВОГО ДОМЕНА БЕЛКА CTR1 (NDCTR1)
Баикина С.А., Самусева П.Д., Мехова-Карамалак А.А. **283**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ИДЕБЕНОНА
Бакланов М.А., Крылова Л.С., Гайковая Л.Б., Глушков С.И. **284**

ЗАМЕНА АНИЛИНОВОГО СИНЕГО ТРИПАНОВЫМ СИНИМ ПРИ ОКРАСКЕ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
Бекетова А.А., Коржевский Д.Э. **285**

ХИМЕРНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ БЕЛОК SCPA-SPEA - НОВАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ А
Богатырева К.П., Дуплик Н.В., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Суворов А.Н. **286**

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ ПРИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ
Брус Т.В., Васильев А.Г., Баннова А.В. **287**

КЛЕТОЧНАЯ МОДЕЛЬ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА: РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ФИБРОБЛАСТОВ В НЕЙРОНЫ РАЗНЫХ ТИПОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА И ПОИСКА ТЕРАПИИ
Булычев М.А., Парфенова П.С., Михайлова Н.А., Красковская Н.А. **288**

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЖИВЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА В С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ ЗАЩИТЫ
Вон П.Ф., Степанова Е.А., Баженова Е.А., Крутикова Е.В., Рекстин А.Р., Донина С.А., Руденко Л.Г., Исакова-Сивак И.Н. **289**

ИЗМЕНЕНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR
Горская А.В. **290**

ДОЗОЗАВИСИМОЕ, ВРЕМЯЗАВИСИМОЕ И КЛЕТКА-СПЕЦИФИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА КАДМИЯ НА МИТОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА IMR32 И FETMSC
Дергачева Н.И., Сучкова И.О., Сасина Л.К., Баранова Т.В., Паткин Е.Л. **291**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ТИПА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ
Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Бычков Е.Р., Брусина М.А., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. **292**

СОЗДАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА БЕЛКА С МОТИВОМ ЛЕЙЦИНОВОЙ МОЛНИИ (LZP) STREPTOCOCCUS PYOGENES
Дорошенко Н.А., Карасева А.Б., Бердичевский Г.М. **293**

БИОМЕДИЦИНСКИЕ ОСНОВЫ МАГНИТО-ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ
Еремин Б.М., Коноплянкин И.В., Шекунов Е.В. **294**

ВИДЕОАНАЛИЗ, ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ И ТЕНЗОПЛАТФОРМЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ: ОБЗОР ОТЕЧЕСТВЕННОГО И ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА
Еремин Б.М., Танцура Д.С., Коноплянкин И.В. **295**

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У КРЫС В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА
Забельникова А.М., Кирик О.В., Мацулевич А.В., Грефнер Н.М., Цикунов С.Г., Коржевский Д.Э., Абдурасулова И.Н. **296**

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ГИДРОЛИЗАТА МАТРИКСА ВАРТОНОВА СТУДНЯ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА С ЦЕЛЬЮ ЕГО ДАЛЬНЕЙШЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ
Закопайко Б.А., Товпеко Д.В., Слижов П.А., Марченко Д.М., Александрова С.А., Калюжная Л.И. **297**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА
Искалиева А.Р., Пачулия З.В., Глушаков Р.И. **298**

ИНДИГЕННЫЕ ШТАММЫ ENTEROCOCCUS LACTIS КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АУТОПРОБИОТИКОВ
Карасева А.Б., Милехина А.В., Богатырева К.П., Новикова Н.С., Морозова А.О. **299**

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS К/А^{R}-08 НА ЭКСПРЕССИЮ ЦИТОКИНОВЫХ И СИГНАЛЬНЫХ ГЕНОВ В МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛАХ КРЫС С ИНДУЦИРОВАННЫМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ (ЭАЭ)
Ким Е.А., Никитина В.А., Мацулевич А.В., Бынзарь В.В., Абдурасулова И.Н. **300**

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕКРЕСТНО-РЕАГИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ К НЕЙРАМИНИДАЗЕ N1 ВИРУСОВ ГРИППА ПТИЦ A/H5N1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА
Копылова Н.В., Майорова И.В., Кударь П.А., Шведова Т.Н., Петрачкова Д.С., Дешева Ю.А. **301**

ЗАВИСИМОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ АЛГОРИТМОВ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ОТ СМЕНЫ ГЕНОВАРИАНТА
Коробова З.Р. **302**

ИНЖЕКТИРУЕМЫЕ ЦЕМЕНТНЫЕ ПАСТЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ
Крохичева П.А., Свиридова И.К., Гольдберг М.А., Кирсанова В.А., Керученко М.А., Ахмедова С.А., Фомин А.С., Сергеева Н.С., Комлев В.С. **303**

АНТИТЕЛА К НЕЙРАМИНИДАЗЕ ВИРУСОВ ГРИППА А ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ СЕЗОННЫМИ ПРОТИВОГРИППОЗНЫМИ ВАКЦИНАМИ
Кударь П.А., Сергеева М.В., Рекстин А.Р., Романовская-Романько Е.А., Кривицкая В.З., Кудря К.С., Крылова Э.А., Курпяева М.О., Стукова М.А., Дешева Ю.А. **304**

ФОРМИРОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МЫШЕЙ, ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ПО ГЕНУ CYFIP1, ПОСЛЕ ЛЕГКОГО НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ
Кузьмина Д.М., Павликова Д.Е., Ермолаева Е.А., Тулявко В.Е., Мухина И.В. **305**

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЗЕЛЕНОГО СИНТЕЗА, НА СТАТУС МЕДИ У МОДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ
Магазенкова Д.Н., Самусева П.Н., Баикина С.А., Искужина Л.И., Рожин А.О. **306**

ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ САМЦОВ И САМОК КРЫС, ПЕРЕЖИВШИХ ВИТАЛЬНЫЙ СТРЕСС
Матвеевская П.А., Абсалямова М.Т., Апраксина Н.К., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. **307**

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА АУТОФАГИЮ И ВОСПАЛЕНИЕ В ГИППОКАМПЕ ПОТОМСТВА В РАННИЙ ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД
Михель А.В., Милютина Ю.П., Щербицкая А.Д., Залозняя И.В., Васильев Д.С., Горбова А.В., Дудина В.А., Арутюнян А.В. **308**

РОЛЬ АРОА-I В МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
Некрасова Е.В., Орлов С.В. **309**

ФОРМИРОВАНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К РЕКОМБИНАНТНОМУ ШТАММУ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ, НЕСУЩЕМУ АКТУАЛЬНЫЙ ГЕН НУКЛЕОПРОТЕИНА И ЧЕТЫРЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ЭПИТОПА M2E
Новицкая В.В., Исакова-Сивак И.Н., Матюшенко В.А., Прокопенко П.И., Степанова Е.А., Рак А.Я., Костромитина А.Д., Чистякова А.К., Руденко Л.Г. **310**

ПРИМЕНЕНИЕ БЫСТРОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ В ФАРМАКОЛОГИИ
Пестерева Н.С., Черкассова Р.Д., Трактиров Д.С., Сизов В.В. **311**

РАЗЛИЧИЯ В ГЛИКОПРОТЕИНАХ И ВОЗМОЖНОСТЬ РАННЕГО ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЖГВ НА ОСНОВЕ ДРЕЙФОВЫХ ВАРИАНТОВ ВИРУСА ГРИППА A/H1N1PDM09
Петрачкова Д.С., Майорова И.В., Рекстин А.Р., Соколовский Д.С., Кударь П.А., Гузенков Д.С., Копылова Н.В., Трулев А.С., Дешева Ю.А. **312**

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ МИННО-ВЗРЫВНЫХ ОЖОГОВ ОРГАНА ЗРЕНИЯ
Петросова С.А., Дегтярёва А.П., Стрельченко Ю.И. **313**

АКТИВНОСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ТКАНЯХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА, ПРОИЗВОДНОГО ТИЕНО[2,3-D]-ПИРИМИДИНА, ПРИ ВВЕДЕНИИ САМКАМ КРЫС
Печальнова А.С., Шпакова Е.А., Деркач К.В., Романова И.В., Шпаков А.О. **314**

СНИЖЕНИЕ КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЕДАНИЯ У КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ В ОНТОГЕНЕЗЕ, С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО АНТАГОНИСТА ГРЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АГРЕЛАКСА
Садыкова Д.Р., Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Сергеева А.Д., Орлова Э.Б., Шамаева С.А., Шабанов П.Д. **315**

ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ГЛИОМЫ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНДУКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕТРА(АРИЛ)ТЕТРАЦИАНОПОРФИРАЗИНОВ
Слепцова Е.Е., Редькин Т.С., Хузина А.Р., Клапшина Л.Г., Балалаева И.В., Турубанова В.Д. **316**

МЫШИ ЛИНИИ C57BL/6 КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА
Торкунова Е.В., Родионова К.Н., Матюшенко В.А., Бродская А.В., Исакова-Сивак И.Н. **317**

SAHA РЕГУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ MICA И ULBP НА КЛЕТКАХ ТРОФОБЛАСТА И УСИЛИВАЕТ ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К NK-КЛЕТКАМ
Тыщук Е.В., Денисова Е.А., Гребенкина П.В., Сафина А.Р. **318**

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ТЕРМИНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ
Черкассова Р.Д., Пестерева Н.С., Сизов В.В. **319**

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА, УРОВНЯ ВИТАМИНОВ B9 / B12 И КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА
Чернявская Е.А., Цымбалова Е.А., Людыно В.И., Скрипченко Е.Ю., Бисага Г.Н., Абдурасулова И.Н. **320**

УЧАСТИЕ ГРЕЛИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ВЫБОР ВЕЛИЧИНЫ И ВЕРОЯТНОСТИ ПОДКРЕПЛЕНИЯ В НОВОЙ МОДЕЛИ ИГРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС
Шамаева С.А., Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Садыкова Д.Р., Сергеева А.Д., Орлова Э.Б., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. **321**

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА МОЗГА В ФОРМИРОВАНИИ ПИЩЕВОГО И ПИТЬЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС
Юданова А.Д., Романова И.Д., Бакулина Е.И., Инюшкин А.Н. **322**

АВТОРСКИЙ ИНДЕКС **339**

АВТОРСКИЙ ИНДЕКС

А

Абаленихина Ю.В. ... 133, 229
Абдрахманова А.Р. ... 189
Абдулкадырова Н.Ш. ... 134, 184
Абдурасулова И.Н. ... 6, 49, 52, 161, 296, 300, 320
Абрамова А.П. ... 117
Абсалямова М.Т. ... 15, 18, 307
Агапова Е.А. ... 16, 232
Агафонова Д.С. ... 21
Азарова Д.Н. ... 92
Азизян Н.Г. ... 32
Айзенштадт А.А. ... 253
Айкашева М.Д. ... 279
Айрапетов М.И. ... 168, 194, 195, 217
Айсаева С.В. ... 175
Акулова В.К. ... 27
Ал Лабед А. ... 217
Александров А.М. ... 17
Александров М.В. ... 17
Александрова С.А. ... 297
Александрова С.Е. ... 280
Александрушкина Н.А. ... 240
Алексеева О.С. ... 75
Алешина Г.М. ... 275
Алёшина Г.М. ... 152
Аль Фаррух М. ... 86
Ананьева П.Д. ... 133
Андреев В.В. ... 254
Андреев М.А. ... 205
Андреев-Андриевский А.А. ... 236
Андрусенко Е.В. ... 281
Анисимов Д.В. ... 218
Анисимова М.А. ... 172
Анисимова П.Е. ... 97, 282
Антимонова О.И. ... 274
Антонов В.Г. ... 45, 53, 54
Антонов С.А. ... 118
Антонян И.В. ... 32
Ануфриев П.Л. ... 89
Апраксина Н.К. ... 15, 18, 69, 80, 307
Арефьева Т.И. ... 272
Аронов А.Ю. ... 98
Артемьева О.А. ... 239
Арутюнян А.В. ... 104, 308
Асланов Б.И. ... 276
Ахаладзе Д.Г. ... 240
Ахмедова С.А. ... 303

Б

Бабаков В.Н. ... 152
Багери Екта М. ... 118
Баженова Е.А. ... 158, 289
Баикина С.А. ... 283, 306
Баимова Р.Р. ... 138
Байрамов А.А. ... 211
Бакалкина Е.М. ... 233, 250, 268
Бакланов М.А. ... 284
Бакулина Е.И. ... 322
Бакулина О.А. ... 135
Балаганский И.А. ... 186, 193
Балалаева И.В. ... 316
Баннова А.В. ... 287
Баранич Т.И. ... 59, 89
Баранов М.В. ... 84
Баранова К.А. ... 19, 63
Баранова Т.В. ... 177, 291
Баранова Т.И. ... 22
Басова Н.Е. ... 234
Батенкова И.В. ... 20
Безнин Г.В. ... 21
Безпрозванный И.Б. ... 90
Бекетова А.А. ... 285
Беленький А.Э. ... 210
Белинская Д.А. ... 87, 91
Белокоскова С.Г. ... 21, 56, 307
Белоусов И.С. ... 255, 256, 257
Бельская А.В. ... 219
Бельтов М.А. ... 45, 54
Беляков М.В. ... 91
Белякова Н.А. ... 37, 200
Бердичевский Г.М. ... 293
Березин Н.С. ... 245
Березина Т.П. ... 34
Березовская Т.И. ... 88
Беркович О.А. ... 124
Берлов Д.Н. ... 22
Берлов М.Н. ... 145, 152, 160, 167, 275
Беспалова О.Н. ... 149
Бирюкова Л.М. ... 235
Бисага Г.Н. ... 49, 320
Благинин А.А. ... 23, 68
Блаженко А.А. ... 202, 214, 227
Богатырева К.П. ... 286, 299
Богословская Т.Ю. ... 95
Бокова Е.М. ... 24
Болгар М.Н. ... 136, 141
Болотова В.Ц. ... 199
Бондаренко А.А. ... 187
Борзых А.А. ... 236
Боровец И.Р. ... 55
Бородко Д.Д. ... 119
Бочковский С.К. ... 104
Брага Э.А. ... 103
Бродская А.В. ... 317
Брус Т.В. ... 287
Брусина М.А. ... 188, 292
Бубенчиков М.А. ... 147
Будаев А.И. ... 38
Булатов А.В. ... 112
Булычев М.А. ... 288
Бурденный А.М. ... 103
Бурмакина П.Г. ... 195
Бутенко И.О. ... 147
Быкова М.Е. ... 25
Бынзарь В.В. ... 161, 300
Бычков Е.Р. ... 186, 190, 198, 205, 211, 213, 292

В

Вавилов Н.Е. ... 115
Вареха Л.А. ... 239
Вареха Н.В. ... 239
Васильев А.Г. ... 287
Васильев Д.С. ... 104, 308
Васильева А.Д. ... 113, 126
Васильева И.А. ... 91
Ватаева А.А. ... 37
Веденеева П.А. ... 26
Ведясова О.А. ... 38
Вельц О.В. ... 89
Вепхвадзе Т.Ф. ... 115
Ветровой О.В. ... 83
Вехова Е.Е. ... 25
Вильникова В.А. ... 73
Владимирова Е.В. ... 162, 170, 180, 275
Власов Т.Д. ... 124
Водопетова М.А. ... 240

Воейков И.М. 237, 252
Войтенко Н.Г. 91
Волкова Е.И. 90
Вон П.Ф. 142, 289
Вон Пей Фон 136, 141
Вонг П.-Ф. 140
Воробьева А.В. 238
Воронкина И.В. 120, 130
Воронков Д.Н. 59, 89, 224
Воронов А.В. 84
Воротников А.В. 115
Вьюшина А.В. 27

Г

Гаврилина Е.С. 126
Гайдук В.А. 31
Гайковая Л.Б. 284
Галагудза М.М. 17
Галимова Э.С. 183
Гальянова М.В. 275
Ганапольский В.П. 199, 208
Ганем А. 75
Гарбузова Е.В. 121
Гимадиев Р.Р. 239
Глазьева В.С. 240
Глебская С.А. 28, 202, 214
Глушаков Р.И. 6, 29, 208, 262, 281, 298
Глушков С.И. 284
Гмиро В.Е. 218
Годовалова О.С. 107
Головнева Е.С. 163
Гольдберг М.А. 303
Гольц В.А. 30, 203
Гончаренко А.В. 133
Гончаров Н.В. 41, 75, 87, 91, 100
Гончаров С.В. 247
Гончарова Н.Д. 241
Горбачев В.А. 215
Горбова А.В. 104, 308
Горбулич А.В. 242
Горбулич М.А. 31
Горбунова В.В. 20
Горбунова О.Ю. 163
Горская А.В. 290
Гранатович О.В. 243
Граф А.В. 51
Гребенкина П.В. 137, 318
Гребеньков В.Г. 264
Грефнер Н.М. 296
Гречишкина Д.И. 138
Грибиниченко Т.Н. 28
Григорьева М.Е. 50
Григорьева Н.Ю. 189
Грудинина Н.А. 274
Грушецкая Е.О. 107
Губина Е.В. 239
Гузенков Д.С. 259, 312
Гулимова В.И. 107
Гулина А.М. 137
Гундобина М.И. 92
Гусева Н.Л. 70
Густылева Л.К. 91

Д

Давыдов Д.А. 156
Давыдова Н.Г. 128
Дадашов М.Л. 215
Далиев Б.Б. 190
Даниелян М.А. 32
Данилов Р.К. 96
Данилов С.М. 100
Данилова В.Д. 268
Данилова И.М. 139
Дегтярёва А.П. 313
Демидова Е.О. 200
Демьянов М.А. 191, 196
Денисенко А.Д. 122, 130, 271
Денисова Е.А. 318
Дергачев В.Д. 292
Дергачева Н.И. 93, 114, 177, 291
Дергачёва Н.И. 18
Дергилёв М.Н. 192
Деркаева А.А. 21
Деркач К.В. 228, 234, 261, 314
Дешева Ю.А. 140, 142, 148, 259, 301, 304, 312
Джайн М. 92, 172
Дмитриева А.А. 123
Дмитриева О.Л. 7
Донина С.А. 158, 289
Дорошенко А.С. 244
Дорошенко Н.А. 293
Доткаев М.Б. 77
Дробижев В.И. 78
Дробленков А.В. 193
Другова С.В. 236
Дуб Н.И. 164
Дудина В.А. 104, 308
Дулепова А.И. 263
Дуплик Н.В. 286
Дурнев Н.А. 33
Дятлова А.С. 165, 169, 178

Е

Евлахов В.И. 34
Евсеев А.В. 210
Евсеева М.А. 210
Евтушенко Е.Г. 113
Егидарова Е.Ю. 134, 166
Егоров В.В. 274
Егорова Е.В. 167, 275
Елизарова А.Ю. 177
Елизова Н.В. 118, 129
Елисеев И.Е. 275
Еремин Б.М. 294, 295
Ереско С.О. 168, 194, 195, 217
Еркудов В.О. 26
Ермолаева А.М. 241
Ермолаева Е.А. 305
Ефимов В.А. 196
Ефимова Д.А. 70

Ж

Жаркова М.С. 169, 275
Жданова Е.В. 157
Жуков И.С. 270

З

Забельникова А.М. 52, 296
Заботнова Д.А. 35
Забродская Я.А. 152
Заварыкина Т.М. 102
Закопайко Б.А. 297
Залозняя И.В. 104, 308
Запорожец Р.Р. 194
Зараменских Н.П. 136, 141
Захарова Е.Т. 8, 93
Захарова Н.В. 113
Захарова Ф.М. 94, 99
Згода В.Г. 115
Зементова М.С. 149, 153
Зернов Н. 209

Зернова Е.Б. 37, 200
Зобов А.Е. 146
Зорина И.И. 228, 234, 261
Зуева И.Б. 245

И

Иваненко А.В. 39
Иванов С.Д. 183
Иванова А.А. 130
Ильин В.В. 204, 205
Ильина А.Р. 170, 176
Ильиных Е.А. 112
Ильичева Е.Ю. 86, 246
Ильюшонок С.К. 152
Индейкина М.И. 113, 126
Иноземцев А.Н. 40
Инокентьева В.И. 172
Инюшкин А.Н. 36, 322
Инюшкина Е.М. 36, 46, 47
Ионов С.Д. 191
Ионова Ж.И. 124
Исакова-Сивак И.Н. 136, 141, 142, 144, 154, 155, 158, 289, 310, 317
Искалиева А.Р. 171, 262, 298
Искужина Л.И. 306

К

Кабирова А.А. 111
Кадукова Е.М. 247
Казубская Т.П. 103
Калюжная Л.И. 297
Камалова М.Т. 197
Камарян В.С. 209
Карабекян Е.О. 78
Карапетян К.В. 32
Карасева А.Б. 143, 293, 299
Карасёва А.Б. 134
Карачунский В. 248
Каргалинина К.Г. 240
Карпенко М.Н. 73, 246
Карпова И.В. 37, 190, 200
Карпова М.Б. 200
Карпущенко Е.Г. 164
Кастыро И.В. 40
Касьянова Я.С. 249
Катунцев В.П. 84
Каширин А.О. 198
Каштанова Е.В. 121
Кеба Д.Б. 94, 99
Керученко М.А. 303
Ким А.Е. 199
Ким Е.А. 300
Ким Ю.В. 245
Кирик О.В. 161, 296
Кирсанова В.А. 303
Киселева И.В. 86
Кисурина А.С. 253
Клапшина Л.Г. 316
Клименко В.М. 55
Клименко Д.И. 37, 189, 200
Кличханов Н.К. 79
Коваленкова Е.И. 239
Козобин А.А. 268
Козырева Е.В. 163
Кокарев В.И. 172
Колмаков Н.Н. 95
Колос Е.А. 60, 82
Коман Ж.В. 143
Комарова А.С. 96
Комлев А.С. 180, 275
Комлев В.С. 303
Конашенкова А.Т. 38
Кондакова Е.В. 97, 282
Кондратов К.А. 98
Кондратьев Е.А. 251
Кондратьев Е.Т. 180, 275
Конева Т.А. 91
Кононихин А.С. 113, 126
Кононова А.С. 39
Коноплянкин И.В. 294, 295
Константинопольский М.А. 201
Концевая В.С. 94, 99
Коптева О.С. 259
Копылова Н.В. 148, 301, 312
Коржевский Д.Э. 82, 176, 285, 296
Коробова З.Р. 302
Королев А.Г. 40
Королева И.В. 259
Корф Е.А. 41, 100
Корчагина В.А. 42
Корчагина Н.М. 95
Коряк Ю.А. 43
Костина М.И. 202, 214
Костромитина А.Д. 144, 155, 158, 310
Косякова Г.П. 191, 196
Котков П.А. 250, 268
Котомина Т.С. 136, 141, 142, 144, 154, 158
Кохан В.С. 44
Кохан С.Б. 48
Краева Л.А. 137
Крамская Т.А. 148, 286
Крамскова М.А. 217
Красковская Н.А. 288
Краснов К.А. 189
Краснова А.А. 189
Кренев И.А. 145, 167, 275
Кренёв И.А. 152
Кривицкая В.З. 140, 304
Кривова Ю.С. 101
Кривошапкин И.В. 263
Крохичева П.А. 303
Кружалов Н.А. 229
Крутецкая З.И. 45, 53, 54
Крутецкая Н.И. 45
Крутикова Е.В. 289
Крылова И.Б. 93, 198, 204
Крылова Л.С. 284
Крылова Э.А. 140, 304
Кубарская Л.Г. 188
Кударь П.А. 140, 259, 301, 304, 312
Кудря К.С. 304
Кудрявцев И.В. 136, 141, 144, 155, 156, 158
Кузнецов А.С. 147
Кузнецов В.А. 46
Кузнецова Ю.А. 64
Кузьмина Д.М. 305
Кукава А.О. 253
Куликов Е.Е. 147
Курбатова Ю.А. 9
Куров К.А. 47
Куропатенко М.В. 16, 64, 232
Курочкина Н.С. 236
Курпяева М.О. 140, 304
Кутиков А.Р. 163
Кутихин А.Г. 251
Куфтырев И.К. 191
Кучина О.А. 20
Кучуркин М.А. 237, 252

Л

Лазарева А.Р. 102
Лазебная А.И. 131, 251
Лапина Н.В. 37, 200

Ларионова Е.Е. ... 123
Ле В.Х. ... 146
Лебедев А.А. ... 30, 186, 190, 193, 194, 203, 205, 211, 212, 213, 218, 221, 270, 321
Лебедев В.А. ... 211, 213, 270
Левковский В.О. ... 215
Леднев Е.М. ... 115
Лемешко Е.В. ... 48
Леонтьева Г.Ф. ... 148, 259, 286
Летаров А.В. ... 147
Лизунов А.В. ... 30, 203
Литасова Е.В. ... 188, 204
Литвинова М.В. ... 205
Лифанов Д.А. ... 244
Лифанова А.С. ... 76
Лихтман Я.Б. ... 206
Логинов В.И. ... 103
Логунова А.А. ... 253
Ломтева Н.А. ... 74
Лопатин А.И. ... 34, 254
Лопатина Е.В. ... 179, 254
Лопатина Е.И. ... 49
Лукашкова В.В. ... 207
Лукин С.В. ... 120
Лукина С.С. ... 103
Лысаковский А.В. ... 194
Лытаев С.А. ... 26
Людыно В.И. ... 49, 320
Лялина И.Ю. ... 106
Ляпин Г.Ю. ... 50
Ляпина Л.А. ... 50

М

Магазенкова Д.Н. ... 86, 306
Мазинг З.Ю. ... 10
Майоров Н.В. ... 255, 256, 257
Майорова И.В. ... 148, 301, 312
Макаревич П.И. ... 240
Макарчев А.И. ... 239
Макичян А.Т. ... 209
Маклакова А.С. ... 51
Мальков А.А. ... 107
Мальцева О.Н. ... 130
Мальцева С.В. ... 128, 130
Маммедова Д.Т. ... 134, 184
Марко О.Б. ... 149, 150
Маркова В.Е. ... 131, 251
Маркова Н.А. ... 171, 208
Маркосян А.М. ... 32
Марных Д.В. ... 196
Мартусевич А.К. ... 253
Марченко В.Н. ... 156
Марченко Д.М. ... 297
Марченко С.Р. ... 173
Маслова М.В. ... 51
Мастерова К.В. ... 37, 274
Матвеев В.А. ... 258
Матвеев Г.А. ... 259
Матвеевская П.А. ... 18, 307
Матюшенко В.А. ... 136, 141, 142, 144, 148, 155, 158, 310, 317
Матюшкина Д.С. ... 147
Мацулевич А.В. ... 52, 161, 296, 300
Машкин М.А. ... 236
Медяник А.Д. ... 97, 282
Мелентьева Д.М. ... 209
Мелихова М.В. ... 189
Мельникова М.В. ... 219
Мельницкая А.В. ... 53
Метельская В.А. ... 125
Мехова-Карамалак А.А. ... 283
Мидзяновская И.С. ... 235
Миленина Л.С. ... 45, 54
Милехина А.В. ... 299
Милютина Ю.П. ... 104, 308
Минасян С.М. ... 17
Миргородская О.Е. ... 242, 260
Митина Н.Н. ... 97
Михайлова В.А. ... 135, 149, 150
Михайлова Н.А. ... 288
Михель А.В. ... 104, 308
Мкртчян А.А. ... 32
Мкртчян Э.Р. ... 150
Модин А.И. ... 113, 126
Моисеенко А.В. ... 147
Монахова А.А. ... 151
Монахова Е.Е. ... 37, 200
Морина И.Ю. ... 108
Морозова А.О. ... 299
Мосин О.А. ... 210
Мосолова С.Н. ... 211
Мурзина Е.В. ... 242
Муружева З.М. ... 246
Мухин В.Н. ... 55
Мухина И.В. ... 305
Мызников Л.В. ... 174, 190
Мыльников П.Ю. ... 133

Н

Нагибов А.В. ... 48
Надбитова Н.Д. ... 212, 216, 223, 315, 321
Назаров И.Р. ... 261
Небеса М.А. ... 218
Небогова К.А. ... 32
Невский Е.С. ... 111
Недогреева О.А. ... 109
Некрасова Е.В. ... 123, 309
Нетеса М.А. ... 212, 213
Никандрова О.И. ... 8
Никитин Ю.В. ... 98
Никитина А.А. ... 56
Никитина В.А. ... 300
Никифоров А.А. ... 263
Николаев Е.Н. ... 113, 126
Новикова Н.С. ... 168, 178, 299
Новикова Т.В. ... 57
Новицкая В.В. ... 158, 310
Новицкая Т.А. ... 127
Новожилов А.В. ... 41, 75
Новоселова Н.Ю. ... 58
Ниниашвили Е.М. ... 105
Нужнова А.А. ... 202, 214

О

Оберган Т.Ю. ... 50
Оборин Н.Н. ... 152
Ованесов К.Б. ... 192, 215
Оганян Т.Э. ... 241
Одинцова И.А. ... 88, 96, 242
Окулова К.М. ... 59
Олейников А.С. ... 169
Олексенко В.Р. ... 28
Олексюк А.В. ... 262
Орехов А.Н. ... 119
Орлов Д.С. ... 275
Орлов С.В. ... 123, 309
Орлова М.А. ... 236
Орлова Э.Б. ... 212, 216, 223, 315, 321
Осипова М.В. ... 19
Островская А.А. ... 120
Отлыга Д.А. ... 101
Офицерова Е.С. ... 174

П

Павленко В.Б. ... 280
Павленко С.И. ... 38
Павликова Д.Е. ... 305
Павлова С.И. ... 139
Павлюченкова О.В. ... 210
Панов А.А. ... 146
Папп В.Т. ... 189
Парфенова Н.С. ... 11
Парфенова П.С. ... 288
Паршина Ю.С. ... 165
Пасатецкая Н.А. ... 34, 254
Паткин Е.Л. ... 18, 80, 93, 105, 114, 177, 291
Пачулия З.В. ... 171, 208, 298
Переверзев В.А. ... 210
Перевязкина М.А. ... 149, 153
Пестерева Н.С. ... 311, 319
Петрачкова Д.С. ... 148, 301, 312
Петров Е.А. ... 263
Петров С.В. ... 250, 268
Петрова Е.С. ... 60, 82
Петрова С.Н. ... 77
Петросова С.А. ... 313
Печальнова А.С. ... 228, 314
Пигаревский П.В. ... 128, 130
Пименова Е.Е. ... 25
Пиотровский Л.Б. ... 188, 204, 292
Погосян М.В. ... 32
Подкуйченко Н.В. ... 115
Полоусов В.Д. ... 217
Полушин А.Ю. ... 49
Поляков Д.С. ... 154, 274
Поляков Ю.И. ... 71, 117
Пономарев А.С. ... 264, 265
Пономарев И.И. ... 43
Попов Д.В. ... 115, 236
Попов М.А. ... 61
Попугаева Е.А. ... 209
Потапкин А.М. ... 218
Потапов П.К. ... 219
Привалова С.А. ... 62
Придворов Г.В. ... 220
Примаченко Г.К. ... 84
Притворова А.В. ... 27
Прокопенко П.И. ... 158, 310
Пронина И.В. ... 102, 106
Протасова А.А. ... 130
Протощак В.В. ... 164
Прощина А.Е. ... 101, 107
Птицына И.Б. ... 12
Пучкова А.А. ... 84
Пучкова Л.В. ... 86, 246
Пущина Е.В. ... 25
Пчицкая Е.И. ... 90
Пшеничная А.Г. ... 211
Пьянков А.А. ... 108
Пюрвеев С.А. ... 193
Пюрвеев С.С. ... 186, 212, 216, 218, 221, 223, 270, 315, 321

Р

Рагино Ю.И. ... 121
Радеева А.В. ... 186
Радзиевская Н.Г. ... 78
Радюхина Н.В. ... 272
Рак А.Я. ... 142, 154, 158, 310
Ракитина К.А. ... 239
Раковская А.В. ... 90
Рахметова Д.А. ... 153
Рашидова С.Н. ... 237
Ребик А.А. ... 235
Редькин Т.С. ... 316
Резник В.А. ... 262
Рейхардт Б.А. ... 222
Рекстин А.Р. ... 148, 289, 304, 312
Репкин Е.А. ... 131
Рищук С.В. ... 276
Родионова К.Н. ... 155, 317
Родионова О.М. ... 198
Рожин А.О. ... 306
Розенфельд М.А. ... 113, 126
Романенко А.С. ... 224
Романова И.В. ... 108, 314
Романова И.Д. ... 322
Романовская-Романько Е.А. ... 304
Романовский А.С. ... 168, 194
Рощевская И.М. ... 72
Рубальская К.С. ... 28
Рубаненко Н.С. ... 109
Рубинштейн А.А. ... 156
Рубцова Д.Е. ... 157
Рубцова Е.В. ... 157
Рудель А.Е. ... 169
Руденко Л.Г. ... 142, 154, 158, 289, 310
Русакова С.Э. ... 175
Рыбникова Е.А. ... 63, 83
Рыжов М.В. ... 64
Рябова М.С. ... 224
Рябуха А.В. ... 65

С

Савельев С.В. ... 101, 107
Савельева Е.И. ... 91
Савченко И.А. ... 264, 265
Сагинбаев У.Р. ... 130
Сагитдинова К.А. ... 170, 176
Садовникова И.В. ... 253
Садыкова Д.Р. ... 212, 216, 223, 315, 321
Салль Т.С. ... 130
Салоухина Н.И. ... 266
Салухов В.В. ... 175
Самедов В.Б. ... 82
Самсонова Е.А. ... 66
Самусева П.Д. ... 110, 283
Самусева П.Н. ... 306
Саркисян Дж.С. ... 32
Сасина Л.К. ... 177, 291
Сафина А.Р. ... 318
Свечникова П.Г. ... 22
Свиридова И.К. ... 303
Свитко С.О. ... 111
Сексте Э.А. ... 198
Селина Е.Н. ... 198
Сельков С.А. ... 149
Семененя И.Н. ... 210
Семенова А.Д. ... 263
Семенова Е.А. ... 249
Сергеев Т.В. ... 16, 57, 232
Сергеева А.Д. ... 212, 216, 223, 315, 321
Сергеева М.В. ... 140, 304
Сергеева Н.С. ... 303
Серебряная Н.Б. ... 165, 176, 178, 182
Сивак К.В. ... 267
Сигуа Б.В. ... 249, 250, 268
Сидорова М.В. ... 272
Сизов В.В. ... 21, 221, 311, 319
Силькис И. ... 67
Ситдикова Г.Ф. ... 111
Скворцова К.А. ... 224
Скрипченко Е.Ю. ... 320
Слепцова Е.Е. ... 316
Слесаренко М.М. ... 68
Слижов П.А. ... 171, 244, 297
Слуцкая Д.Р. ... 112

Смагина В.А. 279
Смагина Л.В. 120, 130
Смешная В.А. 69
Смирнов И.П. 115
Смирнова А.А. 106
Смирнова Л.О. 237, 252
Смирнова С.Л. 72
Снегова В.А. 128
Соболева М.А. 113, 126
Соколов А.В. 145, 166
Соколов Д.И. 135, 137, 149, 150, 153
Соколова Е.А. 70
Соколова М.Г. 39, 71, 117, 179
Соколова О.С. 147
Соколовский Д.С. 312
Соломаха С.С. 262
Сопова Н.Ю. 146
Сотников Н.С. 71
Сотникова Д.А. 179
Ставровская А.В. 224
Ставровская Д.М. 84
Старикова Э.А. 134, 184
Степаничев М.Ю. 109
Степанов А.Д. 131
Степанов Д.В. 210
Степанова Е.А. 142, 158, 289, 310
Стрельченко Ю.И. 313
Стукова М.А. 140, 304
Суворов А.Н. 166, 269, 286
Суворов Н.Б. 16, 232
Сударенко М.С. 161
Суров Д.В. 270
Суслонова О.В. 72
Сухарева М.С. 162, 170, 180, 275
Сухоруков В.Н. 118, 119, 129
Сухоруков В.С. 59, 89, 224
Сучкова И.О. 18, 80, 93, 105, 114, 177, 291

Т

Табунщикова М.О. 78
Танцура Д.С. 295
Танянский Д.А. 120, 130, 271
Тапальский Д.В. 48
Тарабыкин В.С. 97, 282
Тарасенко Е.И. 191
Теплый Д.Л. 74
Терентьев Д.А. 255, 256, 257
Терехов А.Ю. 55
Тимошенко Н.В. 241
Титкова Н.Д. 48
Тихомиров А.Д. 246
Товпеко Д.В. 297
Токаревич Н.К. 138
Томилова А.О. 115
Томиловская Е.С. 43
Тонян З.Н. 104
Топоркова О.А. 17
Торкунова Е.В. 155, 317
Тормышов К.С. 181
Трактиров Д.С. 311
Трулев А.С. 130, 312
Тулявко В.Е. 305
Турубанова В.Д. 316
Тыщук Е.В. 318
Тюрина А.Е. 251
Тютюнник Т.В. 73

У

Унанян Л.С. 209
Ураков А.Л. 225, 226
Уракова Н.А. 226
Уранова В.В. 74
Урошлев Л.А. 103

Ф

Фасхутдинова А.Р. 230
Февзиев Р.Р. 268
Федоткина Т.В. 127
Феклистова К.А. 189
Филатенкова Т.А. 166, 169, 178, 182, 275
Филатова А.Ю. 272
Филатьева А.Е. 97
Филиппова Е.А. 103
Фирова Э.М. 130, 271
Фомин А.С. 303
Фомичева Е.Е. 178, 182
Фроленкова Д.Ю. 57
Фролов А.В. 131

Х

Хабиб С. 75
Хабибуллин А.Ф. 76
Хайдукова М.С. 275
Ховпачев А.А. 17, 164, 175
Хохлов К.А. 77
Хохлов П.П. 227
Хузина А.Р. 316

Ц

Цапиева А.Н. 166
Цатинян Б.Г. 255, 256, 257
Цатурян Л.Д. 78
Целис Суэскун Х.К. 97, 282
Цикунов С.Г. 15, 18, 21, 56, 80, 296, 307
Цымбалова Е.А. 49, 320

Ч

Чалабов Ш.И. 79
Челышева Л.А. 80
Черкассова Р.Д. 311, 319
Черненко Е.Е. 228
Чернов А.Н. 183
Черных И.В. 229
Чернявская Е.А. 49, 320
Чернявская Е.В. 52
Чехонина О.Б. 106
Чигарова О.А. 241
Чилигина Ю.А. 81
Чистякова А.К. 144, 158, 310
Чумасов Е.И. 82
Чурилов Л.П. 127
Чурилова А.В. 83
Чуркова М.Л. 273

Ш

Шабанов П.Д. 13, 37, 186, 190, 194, 195, 198, 205, 206, 207, 211, 212, 213, 215, 216, 217, 218, 221, 222, 223, 226, 270, 292, 315, 321
Шабров А.В. 16, 232
Шавловский М.М. 274
Шайдуллова К.С. 111
Шамаева С.А. 212, 216, 223, 315, 321
Шамова О.В. 152, 162, 180, 183, 275
Шанин С.Н. 178, 182
Шапкина В.А. 127
Шахтшнейдер Е.В. 121
Шведова Т.Н. 259, 301
Шекунов Е.В. 294
Шемаев М.Е. 219
Шершнева А.В. 240

Шестакова М.В. 115
Ширай О.В. 276
Шишкова Д.К. 131, 251
Шкляренко А.А. 174
Шпаков А.В. 84
Шпаков А.О. 228, 234, 261, 277, 314
Шпакова Е.А. 314
Шрамко В.С. 121
Шустов Е.Б. 199, 219
Шхагапсоев А.З. 173

Щ

Щеголев О.Б. 239
Щербак Н.С. 114
Щербакова Е.С. 42
Щербицкая А.Д. 308
Щукина Н.А. 37
Щулькин А.В. 133, 229

Э

Эргашев О.Н. 193

Ю

Юданова А.Д. 322
Юмагулов Д.А. 215
Юрина Л.В. 113, 126
Юрьева Ю.О. 131
Юхина В.А. 137

Я

Яблонский П.П. 127
Яковлева В.Г. 230
Яковлева Е.Е. 197, 230, 292
Якупов А.М. 134, 184
Якупова Э.И. 115
Якушева Е.Н. 133, 229
Яфаров А.З. 57, 64, 70

Всероссийская научно-практическая конференция "Экспериментальная медицина", посвященная 135-летию Института экспериментальной медицины

Сборник тезисов докладов

16 – 17 октября 2025 года
Санкт-Петербург

Подписано в печать ____. Формат 148х210 мм.
Печать цифровая. Усл. печ. л. ___. Тираж 50 экз.
Заказ №___.

Отпечатано с готового оригинал-макета, предоставленного оргкомитетом конференции,
в типографии_____. ИНН_____
____, Санкт-Петербург, _____.
Тел.: ___-____.