



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ
им. И.М. СЕЧЕНОВА РАН
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

*XVII Всероссийской конференции с международным участием
«Совещание по эволюционной физиологии имени академика Л.А. Орбели»
и Школы по эволюционной физиологии, посвящённых 70-летию ИЭФБ РАН*

30 сентября – 3 октября 2026 года

Рецензент:

член-корреспондент РАН, директора ИЭФБ РАН Фирсов М.Л.

XVII Всероссийская конференция с международным участием «Совещание по эволюционной физиологии имени академика Л.А. Орбели» и Школа по эволюционной физиологии, посвящённые 70-летию ИЭФБ РАН. Сборник материалов. Санкт-Петербург, 30 сентября – 3 октября 2026 г. / Под общ. ред. Е. И. Гальпериной. — СПб.: Издательство ВВМ, 2026. — 278 с.

ISBN 978-5-9651-1713-0

Настоящий сборник содержит материалы XVII Всероссийской конференции с международным участием «Совещание по эволюционной физиологии имени академика Л.А. Орбели» и Школы по эволюционной физиологии, посвящённых 70-летию Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН). В сборник включены тезисы пленарных, секционных и стендовых докладов, отражающие широкий спектр современных исследований в области эволюционной и сравнительной физиологии, нейробиологии, нейрофизиологии, эндокринологии, биохимии, молекулярной биологии, физиологии сенсорных систем, хронобиологии, механизмов адаптации и экологической физиологии.

Особое внимание в представленных работах уделено эволюционным аспектам функционирования нервной и эндокринной систем, молекулярным основам нейропластичности, патогенезу нейродегенеративных заболеваний, а также механизмам адаптации организма к экстремальным воздействиям – гипоксии, стрессу, космическому полёту и низким температурам. Значительная часть исследований выполнена с применением современных методов: генетического редактирования, оптогенетики, хемогенетики, прижизненной кальциевой визуализации, миниатюрной флуоресцентной микроскопии, электрофизиологии, биоинформатики и машинного обучения.

Сборник адресован физиологам, нейробиологам, биохимикам, врачам-исследователям, преподавателям, аспирантам и студентам биологических и медицинских специальностей, интересующимся фундаментальными проблемами эволюционной физиологии и смежных дисциплин.

Под общей редакцией к.б.н. Гальпериной Е.И.

Конференция проходит в рамках мероприятий, посвящённых 70-летию Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

При поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, СПбО РАН, крупного научного проекта «Применение современных нейротехнологий для исследования механизмов регуляции и компенсации патологий возбудимости нервной системы» (грант № 075-15-2024-548)

Партнеры: АО «БиоХимМак», ООО «АйВиФарма», ООО «БМТ», «ПРОФИЛАБ», ООО «Компания Хеликон», Е-ЛАБ.

Влияние прозерина и ацетилхолина на активность изоформ Na^+/K^+ -АТФазы коры больших полушарий головного мозга крыс при интенсивной физической нагрузке

Айтмухамбетова И.Р.^{1,2,*}, Дубровский В.Н.¹, Шалабодов А.Д.¹

¹ФГАОУ ВО Тюменский государственный университет, Тюмень, Россия

²ФГАОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

*e-mail: ilnara.serikova.01@bk.ru

Na^+/K^+ -АТФаза (КФ 7.2.2.13) – ключевой фермент, обеспечивающий поддержание электрохимических градиентов ионов и потребляющий до 40-70% клеточной АТФ (Kaplan, 2002). Холинергическая система взаимодействует с Na^+/K^+ -АТФазой через РКС-зависимые каскады (Bertorello, Zhu, 2009), однако дифференциальные эффекты прозерина и ацетилхолина на активность и кинетические свойства изоформ фермента при физиологическом стрессе требует дополнительных исследований. Цель: исследовать влияние прозерина и ацетилхолина на активность и свойства изоформ Na^+/K^+ -АТФазы коры больших полушарий мозга крыс в норме и при интенсивной физической нагрузке.

Эксперименты выполнены на крысах Wistar ($n = 32$, масса 150–230 г): контрольная группа и группа «стресс» (принудительное плавание с грузом 10% от массы тела до утомления). Смешанную мембранную фракцию (СМФ) получали гомогенизацией коры в 0.25 М сахарозе с солюбилизацией дезоксихолатом натрия (0.25%). Активность изоформ определяли методом дифференциальной убаиновой блокады: 1 мкМ – $\alpha 2/\alpha 3$ -изоформы, 200 мкМ – суммарная блокада с расчётом $\alpha 1$ -изоформы. СМФ преинкубировали с прозеринном (10^{-5} – 10^{-8} М, 10 мин), затем добавляли ацетилхолин (10 мин). Неорганический фосфат (Фн) определяли колориметрически по методу Чена (Chen et al., 1956) (750 нм); статистику проводили критерием Манна-Уитни.

Базовая активность $\alpha 2/\alpha 3$ -изоформ (13.4 мкмоль Фн/час/мг белка) превышала $\alpha 1$ -изоформу (9.2 мкмоль Фн/час/мг белка). Физическая нагрузка достоверно повышала активность $\alpha 3$ -изоформы до 13.9 мкмоль Фн/час/мг белка (10^{-7} М, $p < 0.05$, здесь и далее критерий Манна-Уитни); этот адаптационный ответ сохранялся в присутствии ацетилхолина, свидетельствуя о его независимости от холинергической системы. $\alpha 1$ -Изоформа проявила высокую чувствительность к ацетилхолину: активность снижалась до 5.7 мкмоль Фн/час/мг белка (~38%, $p < 0.05$); при стрессе наблюдалось её частичное восстановление. Суммарная активность Na^+/K^+ -АТФазы при стрессе превышала контроль на 45% (23.0 мкмоль Фн/час/мг белка, $p < 0.01$). Активность Mg^{2+} -АТФазы не изменялась, подтверждая специфичность эффектов.

Таким образом показано, что в условиях физиологического стресса дифференциальное взаимодействие холинергической системы с изоформами Na^+/K^+ -АТФазы коры мозга крыс: $\alpha 1$ -изоформа является основной мишенью ацетилхолина, тогда как стресс-индуцированная активация $\alpha 3$ -изоформы резистентна к холинергической модуляции. Результаты значимы для понимания нейрональной адаптации и разработки стратегий коррекции ионного транспорта при нейродегенеративных заболеваниях (Lingrel, 2010).

Список литературы

1. Kaplan J.H. 2002. Biochemistry of Na,K-ATPase. Annu Rev Biochem 71:511–535.
2. Lingrel J.B. 2010. The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabain-binding site of the Na,K-ATPase. Annu Rev Physiol 72:395–412.
3. Bertorello A.M., Zhu J.K. 2009. SIK1/SOS2 networks: decoding sodium signals via calcium-responsive protein kinase pathways. Pflugers Arch 458:613–619.
4. Chen P.S., Toribara T.Y., Warner H. 1956. Microdetermination of phosphorus. Anal Chem 28:1756–1758.

Серотонин как возможный индикатор напряжения гипотизарно-тиреоидной оси у женщин Арктической зоны Российской Федерации (г. Архангельск)

Аликина В.А.^{1,*}

¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
им. академика Н.П. Лаверова Российской академии наук, Архангельск, Россия

*e-mail: victoria-porcova@yandex.ru

Актуальность. Для жителей северных территорий характерно воздействие комплекса стрессорных факторов: выраженной сезонной фотопериодики, низких температур и высокой адаптационной нагрузки. У женщин эти условия могут сопровождаться повышенной уязвимостью тиреоидной регуляции. Поиск биомаркеров, отражающих функциональное напряжение гипотизарно-тиреоидной оси до развития явной патологии, является актуальной задачей превентивной эндокринологии.

Цель исследования – изучить взаимосвязь периферического серотонина с показателями тиреоидного статуса как возможного индикатора напряжения гипотизарно-тиреоидной оси у женщин Арктической зоны РФ.

Материалы и методы. В течение года получено 80 образцов сыворотки и плазмы крови от практически здоровых женщин трудоспособного возраста, проживающих в г. Архангельск. Определены концентрации серотонина, дофамина, тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина, общего и свободного трийодтиронина, тиреоидных антител в крови иммуноферментным анализом. Использованы непараметрические методы, корреляционный и дисперсионный анализ.

Результаты. Для дофамина статистически значимых ассоциаций с тиреоидными показателями не выявлено. Для серотонина установлены достоверные связи с параметрами тиреоидного профиля. Наиболее сбалансированное состояние регуляции отмечалось при концентрации серотонина 126–161 нг/мл, при которой регистрировались максимальные значения свободного T₄ и индекса обратной связи гипотиза к св. T₄ (TT4RI). Отклонение уровня серотонина в сторону снижения либо повышения сопровождалось уменьшением свободного тироксина и изменением показателей обратной связи, что может отражать напряжение адаптационных механизмов гипотизарно-тиреоидной оси.

Выводы. Периферический серотонин ассоциирован с функциональным состоянием гипотизарно-тиреоидной системы у женщин г. Архангельск и может рассматриваться как индикатор её регуляторного напряжения. Определение серотонина может рассматриваться как дополнительный подход к выявлению доклинических нарушений нейроэндокринной адаптации в северных условиях.

Регуляция эпилептиформной активности в энторинальной коре: механизмы обратной связи, основанные на динамической возбудимости нейронов

Амахин Д.В.^{1,*}, Соболева Е.Б.¹, Ергина Ю.Л.¹, Синяк Д.С.¹, Зайцев А.В.¹

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

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

Энторинальная кора часто является очагом иктальной активности при височной эпилепсии, однако временная организация иктального разряда до сих пор не имеет исчерпывающего объяснения. Традиционно эпилептиформная активность рассматривается как результат изменений синаптической передачи и обратной связи между ионными концентрациями и нейронной активностью, но этих механизмов недостаточно для описания всей наблюдаемой динамики. В качестве дополнительного фактора предлагается учитывать обратные связи, возникающие при динамической регуляции способности нейронов интегрировать входной сигнал.

В структуре иктальных разрядов *in vitro* выделяются три временных масштаба: масштаб десятков миллисекунд, соответствующий отдельным синхронным популяционным пикам; секундный масштаб, определяющий длительность кластеров спайков; масштаб десятков секунд, связанный с медленной ионной динамикой и терминацией всего события. На каждом из этих уровней идентифицированы конкретные механизмы.

Эффективная суммация пиков глутаматергического тока обеспечивается положительной обратной связью через ко-активацию кальций-зависимой проводимости ICAN (предположительно опосредованной TRPM4) и тоническую активацию NMDA-рецепторов за счет спilloвера глутамата. Промежуточную отрицательную обратную связь формируют кальций-зависимые калиевые каналы IK типа и ГАМК_B-рецепторы. В энторинальной коре влияние IK-каналов на терминацию отдельных клонических разрядов оказалось относительно слабым, однако гиперэкспрессия IK-каналов способна подавлять эпилептиформную активность.

Наибольший временной масштаб регуляции обеспечивается метаболически зависимыми системами. Na⁺/K⁺-АТФаза, нормализуя трансмембранные ионные градиенты, создает мощный электрогенный гиперполяризующий ток, определяющий терминацию иктального разряда. Обнаружена функциональная взаимосвязь между HCN-каналами и Na⁺/K⁺-АТФазой: входящий натриевый ток через HCN-каналы способен пролонгировать период гиперактивации насоса на стадии терминации. Параллельно АТФ-зависимые калиевые каналы участвуют в формировании медленной следовой гиперполяризации.

Модуляция собственной возбудимости нейронов через все эти мишени может обеспечить более избирательный контроль эпилептиформной активности по сравнению с блокадой генерации потенциалов действия или глобальным подавлением синаптической передачи, снижая риск побочных эффектов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (грант № 075-15-2024-548).

Анти-ноцицептивные свойства монооксида углерода в нитроглицериновой модели мигрени крыс

Ананьев А.С.^{1,*}, Гилиждинова К.Р.¹, Шайдуллова К.С.¹, Ситдикова Г.Ф.¹

¹Казанский федеральный университет, Казань, Россия

*e-mail: anton990124@mail.ru

Мигрень – распространенное неврологическое нарушение, характеризующееся односторонней головной болью, которая может сопровождаться головокружением, тошнотой и повышенной чувствительностью к свету, звуку, механическим раздражителям, с возможной предшествующей аурой. Нитроглицериновая модель мигрени позволяет воспроизвести не только симптомы, но и одно из звеньев патогенеза – расширение сосудов в менингеальных оболочках. При мигрени с аурой в мозге развивается кортикальная распространяющаяся депрессия, сопровождающаяся повышением калия в спинномозговой жидкости. Это и другие факторы приводят к сенсibilизации нейронов и активации их афферентов, сопровождающейся выделением CGRP, который в свою очередь приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению провоспалительных агентов. Для измерения этих эффектов были применены электрофизиологическая регистрация активности афферентов, ИФА измерение провоспалительных факторов и окраска менингеальных оболочек толуидиновым синим.

Экспериментальные данные продемонстрировали участие монооксида углерода (CO) в различных моделях боли. Фермент, ответственный за синтез CO, найден во всех структурах, участвующих в восприятии боли. Данные экспериментальных исследований о ноцицептивных свойствах CO показывают неоднозначные результаты. Показано, что CO, продуцируемый NO-1, оказывает противовоспалительные и анальгетические эффекты в различных моделях боли, в то время как CO, продуцируемый NO-2, оказывает про-ноцицептивные эффекты. Однако, нейрональные механизмы вовлечения CO в ноцицептивный процесс остаются, по большей части, неясными. В данном исследовании было изучено влияние CO на активность афферентов тройничного нерва.

Эксперименты проводились на препаратах получерепа крысы Wistar, омываемых модифицированным раствором Кребса, в который добавлялись исследуемые вещества.

Продemonстрировано, что интраперитонеальное введение CORM II и CoPP достоверно предотвратило повышение чувствительности к KCl, вызванное нитроглицерином. В контрольных условиях пороговая концентрация для достоверного повышения активности было 25 mM KCl, при введении НТГ только 5 mM. Введение CORM II понижает CGRP в плазме крови, IL-1B и IL-6 в мозге, а также предотвращает дегрануляцию тучных клеток

Таким образом, предварительное введение донора CO CORM II и стимулятора гемоксигеназы CoPP в модели хронической мигрени, вызванной нитроглицерином, демонстрирует анти-ноцицептивные свойства

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 24-75-00091).

Ориентация в пространстве по слуху при сенсоневральной тугоухости

Андреева И.Г.^{1,*}, Хитрова Э.В.¹, Клишова Е.А.^{1,2}, Пименова В.М.¹, Ситдииков В.М.¹,
Голованова Л.Е.^{1,2}

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской
гериатрический медико-социальный центр», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: ig-andreeva@mail.ru

У каждого третьего пожилого жителя планеты и у каждого второго – в старческом возрасте, выявляется хроническая сенсоневральная тугоухость (СНТ). Снижение слуха нарушает пространственный слух из-за комплексного воздействия на механизмы периферической спектральной обработки и бинаурального слуха, включая центральный временной анализ слуховой информации (Андреева и др., 2023). Разработка методических подходов к исследованию пространственного слуха при разной степени потери тонального и временного слуха и выяснение особенностей работы механизмов пространственного слуха представляется важной задачей. Обследованы 183 пациента Городского сурдологического центра Санкт-Петербурга в возрасте от 43 до 85 лет (средний возраст 67 ± 7 лет) с хронической СНТ I-й и II-й степеней. Потеря слуха определялась по совокупности методов оценки слуха: на основе шепотной и разговорной речи, метода тональной пороговой аудиометрии в стандартном диапазоне частот (использовали клинический аудиометр AC40 (Interacoustics, Дания и наушники TDH 39) и метода регистрации слуховых вызванных потенциалов на постоянные модулированные тоны (ASSR-тест) с использованием прибора НейроАудио (Нейрософт, Россия). Для оценки состояния пространственного слуха при СНТ применяли опросник «Spatial Hearing Questionnaire» (SHQ). Генерация и предъявление звуковых стимулов, а также запись ответов испытуемого происходила автоматически с применением оригинальной компьютерной программы (Андреева и др., 2021). Акустические измерения проводили с использованием калиброванного комплекта акустической аппаратуры фирмы Брюль и Кьер (микрофон 4145, предусилитель 2639 и усилитель 2606). Опросник SHQ оказался информативным для выявления трудностей слухового восприятия у пациентов после перенесенного ОНМК. Разработан аппаратно-программный комплекс для определения количественных показателей пространственного слуха у пациентов с потерей слуха и для создания базы полученных данных. Выполнена оценка показателей локализации по азимутальной и радиальной координате у пациентов с СНТ I-й и II-й степеней. Пациенты с СНТ II-й степени по сравнению с нормой слуха имели более высокие временные пороги как для радиальной, так и для азимутальной координат. В случаях, когда результаты речевых тестов, характеризующее распознавание речи, были успешными, выявляли более низкие временные пороги восприятия движения источника звука.

Работа выполнена при финансовой поддержке госбюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Роль селективной хомогенетической модуляции Gq-сигналинга астроцитов гиппокампа в изменении структуры дендритных шипиков и амилоидной нагрузки у мышей модели болезни Альцгеймера

Андросова Т.А.^{1,*}, Герасимов Е. И.^{1,2}, Берг М.К.¹, Безпрозванный И.Б.^{1,2}, Власова О.Л.¹

¹Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейробиологии, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: taisiaandrosova1524@gmail.com,

Болезнь Альцгеймера (БА) входит в число самых частых нейродегенеративных патологий. Для нее характерно накопление в мозге токсичного β -амилоида, что нарушает работу как нейронов, так и астроцитов. Астроциты не только поддерживают структуру и метаболизм мозга, но и входят в состав «трехчастного синапса», где регулируют синаптическую передачу и возбудимость нейронов (Perea et al., 2009). При БА астроциты приобретают патологическое реактивное состояние, утрачивая способность к нормальному высвобождению нейро- и глиотрансмиттеров, что ведет к разрушению трёхчастного синапса. Поскольку синапсы критически важны для информационного обмена, их деградация напрямую ведёт к когнитивным дисфункциям при болезни Альцгеймера. В последние годы модуляция активности астроцитов рассматривается как многообещающий подход для ослабления патоморфологических проявлений нейродегенераций, в том числе БА (Gerasimov et al., 2025).

Цель работы – оценить эффективность хомогенетической модуляции Gq-сигналинга в астроцитах гиппокампа на уровень β -амилоида, экспрессию белков-мишеней и морфологию дендритных шипиков у мышей линии 5xFAD (генетическая модель БА). Методом вестерн-блоттинга были определены уровни: нейротрофического фактора мозга BDNF (обеспечивает выживание нейронов и синаптическую пластичность), транспортера глутамата EAAT-2 (отвечает за удаление глутамата из синаптической щели) и фермента GLUL (превращает глутамат в глутамин). Количественный анализ показал, что ежедневная модуляция активности гиппокампальных астроцитов положительно влияет на экспрессию этих белков у трансгенных мышей 5xFAD. Накопления β -амилоида были показаны с помощью тιοфлавина-Т. Анализ конфокальных изображений гиппокампальных срезов выявил: у трансгенных мышей после ежедневной активации Gq-опосредованного сигналинга в астроцитах уровень β -амилоида достоверно снижается по сравнению с контрольными однопометниками. Кроме того, была оценена морфология дендритных шипиков в гиппокампе. Модуляция активности астроцитов у трансгенных мышей 5xFAD привела как к росту плотности дендритных шипиков, так и к восстановлению их морфотипов до показателей, характерных для дикого типа.

Работа выполнена при поддержке гранта № 075-15-2024-548 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Изучение влияния инактивации нового гена на миграцию нейронов коры головного мозга мыши

Анисимова П.Е.^{1,*}, Кустова А.О.¹, Тарабыкин В.С.^{1,2}, Кондакова Е.В.^{1,2}

¹НИИ нейронаук ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

²Научный центр генетики и наук о жизни Университета Сириус, Сочи, Россия

*e-mail: polina.adyasova@yandex.ru

Кора головного мозга является венцом эволюции головного мозга, и нарушение любого из этапов её развития (пролиферации, миграции, дифференцировки и других) приводит к серьёзным патологическим состояниям. К ним относятся расстройства аутистического спектра, интеллектуальная недостаточность, микро/макροцефалия, лиссэнцефалия, эпилепсия, агенезия мозолистого тела и т.д. Ранее на основе анализа данных секвенирования экзона у пациентов с врождёнными аномалиями развития головного мозга нами был отобран ген семейства *Rbm*. У пациентов были выявлены биаллельные мутации в данном гене. Был проведён анализ экспрессии гена в коре головного мозга мыши, в результате которого была показана экспрессия в эмбриональном периоде на стадиях E15 и E18. Целью настоящей работы явилась оценка роли данного гена в процессах миграции кортикальных нейронов при его инактивации.

Для подавления экспрессии исследуемого гена был применён метод РНК-интерференции с использованием коротких шпилечных РНК (shRNA), доставляемых в клетки-мишени методом *in utero* электропорации. shRNA-конструкт, таргетирующий мРНК исследуемого гена (400 нг/мкл), вводили в боковые желудочки эмбрионов мышей на 13-й день эмбрионального развития в смеси с репортерными плазмидами: GFP (150 нг/мкл) и Venus (50 нг/мкл). В качестве контроля использовали плазмиду pSUPER.retro.neo, не содержащую таргетной последовательности. Мозг мыши выделяли на 17-й день эмбрионального развития. После фиксации образцов с помощью 4%-ного параформальдегида, их погружали в раствор сахарозы (15% и затем 30%). После этого готовили срезы коры головного мозга мыши толщиной 50 мкм и проводили иммуногистохимическое окрашивание с использованием первичных антител против GFP (rabbit, 1:800) с последующей инкубацией с вторичными антителами (anti-rabbit, 1:1000), конъюгированными с флуорофором Alexa Fluor 488, для визуализации электропорированных клеток и оценки их распределения по слоям коры. Ядра клеток визуализировали с помощью окрашивания DAPI.

В результате локальной инактивации гена наблюдалось нарушение распределения клеток по слоям коры: электропорированные клетки достигали верхних слоёв коры быстрее, чем контрольные. Наши данные указывают на роль гена семейства *Rbm* в регуляции скорости миграции кортикальных предшественников и на необходимость дальнейшего изучения его функции.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-10148, <https://rscf.ru/project/25-75-10148/>

Нейрофизиологические механизмы обработки согласования по роду, числу и падежу у взрослых и подростков: исследование ССП на материале русского языка

Антропова Д.В.^{1,*}, Шумилова С.А.¹, Слюсарь Н.А.¹, Гальперина Е.И.^{1,2}, Кручинина О.В.²

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
Москва, Россия

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

*e-mail: dantropova@hse.ru

Мы представляем два исследования методом ССП, посвященные обработке согласования по роду, числу и падежу у русскоязычных взрослых и подростков. В некоторых предыдущих исследованиях ошибки согласования по роду вызывали более выраженные эффекты (Barber & Carreiras 2005), в то время как в других исследованиях то же было обнаружено для ошибок по числу (Popov & Bastiaanse 2018; Muralikrishnan & Idrissi 2021). Падеж никогда не сравнивался с родом и числом при обработке. Механизмы обработки согласования у подростков ранее практически не исследовались. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в этом возрасте грамматическая обработка еще может не вполне соответствовать взрослой (Courteau et al. 2023; Blais et al. 2024).

В первом исследовании приняли участие носители русского языка ($n = 49$) 18–36 лет ($M = 23$ года). Во втором исследовании приняли участие русскоязычные подростки ($n = 26$) 14–17 лет ($M = 15$ лет). Дизайн, стимульный материал и процедура исследований были одинаковы. Участникам пословно в центре экрана предъявлялись предложения (160 целевых с согласованием причастия с существительным (1), 160 целевых с согласованием глагола с существительным (2) и 80 филлеров), пока велась непрерывная запись ЭЭГ. Предложения могли быть грамматически правильными или содержать ошибку в роде, числе или падеже. Для 25% стимулов участники выносили суждения о грамматической правильности.

(1) Ученый наткнулся на статью, *содержащ-ую/-ий/-ие/-ей* интересные факты.

(верно/род/число/падеж)

(2) Ива *стоял-а/-Ø/-и* у пруда, украшавшего тенистый парк. (верно/род/число)

Мы анализировали амплитуды ССП для причастий и глаголов, усредненные по 4 областям интереса (F3+FC3, CP3+P3, F4+FC4, CP4+P4) и по выбранным временным окнам. У взрослых амплитуда компонента P600 для падежных ошибок была наименьшей, а для ошибок по числу и роду значимо не различалась. В причастиях обнаружился компонент N400 лишь для ошибок по числу, в то время как в глаголах он обнаружился и для ошибок по роду (в более раннем временном окне, чем для числа). У подростков ошибки по числу вызывали больший эффект P600, тогда как ошибки по роду вызывали более выраженный P300.

У взрослых ошибки по числу и роду были более затратными, чем ошибки по падежу. Для ошибок по роду и числу были обнаружены различные паттерны детекции в зависимости от конструкции. У подростков ошибки по роду и числу также оказались более затратными. При этом ошибки по числу оказались наиболее затратны, а ошибки по роду привлекали наибольшее внимание.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-28-02601).

Список литературы

1. Barber, H., & Carreiras, M. 2005. Grammatical gender and number agreement in Spanish: an ERP comparison. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(1), 137–153.
2. Blais, G., Courteau, É., Steinhauer, K., & Royle, P. (2024). ERP evidence for early and late grammar consolidation of gender agreement in French-speaking adolescents. In H. A. A. AlThagafi & J. Ray (Eds.), *BUCLD 48: Proceedings of the 48th annual Boston University Conference on Language Development* (Vols. 1-2, pp. 73-86). Cascadia Press.
3. Courteau, É., Royle, P., & Steinhauer, K. (2023). Number agreement processing in adolescents with and without developmental language disorder (DLD): Evidence from event-related brain potentials. *Scientific reports*, 13(1), 22836.
4. Popov, S., & Bastiaanse, R. 2018. Processes underpinning gender and number disagreement in Dutch: An ERP study. *Journal of Neurolinguistics*, 46, 109-121.
5. Muralikrishnan, R., & Idrissi, A. 2021. Salience-weighted agreement feature hierarchy modulates language comprehension. *Cortex*, 141, 168–189.

Необычная опосредованная дофамином регуляция фоторецепции у эволюционно-древнего позвоночного – речной миноги

Астахова Л.А.^{1,*}, Николаева Д.А.¹, Ротов А.Ю.¹, Морина И.Ю.¹, Фирсов М.Л.¹, Романова И.В.¹

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

*e-mail: lubkins@yandex.ru

В сетчатке позвоночных животных подстройка многих функций к суточным ритмам происходит при посредстве ряда нейромедиаторов. Среди них дофамин, пожалуй, – один из самых важных. Он выделяется дофаминергическими амакриновыми клетками сетчатки и оказывает свое регулирующее воздействие в том числе и через цАМФ-опосредуемые сигнальные пути. Наряду с другими типами клеток в сетчатке мишенью регулирующего воздействия дофамина являются фоторецепторы. Было показано, что дофамин влияет на каскад фототрансдукции в изолированных палочках амфибий. Кроме того, повышение внутриклеточного уровня цАМФ повышает светочувствительность палочек позвоночных и модулирует ответ колбочек позвоночных. Эти эффекты могут быть опосредованы рецепторами дофамина и адаптировать зрение к суточным колебаниям освещенности. Интересно проследить эволюцию опосредованной дофамином регуляции процессов в сетчатке. В этом отношении привлекательным объектом представляется минога – наиболее примитивное позвоночное, глаз и сетчатка которой в то же время имеет общие черты с высшими позвоночными. В настоящем исследовании мы исследовали, могут ли свойства фотоответа длинных (колбочкоподобных) и коротких (палочкоподобных) фоторецепторов речной миноги (*Lampetra fluviatilis*) регулироваться дофамином или цАМФ.

Используя метод регистрации тока одиночных фоторецепторов при помощи всасывающей пипетки, мы продемонстрировали, что дофамин незначительно повышает чувствительность коротких фоторецепторов и замедляет фазы нарастания и спада фотоответов в длинных фоторецепторах, а также увеличивает время интегрирования, не влияя при этом на чувствительность к коротким вспышкам. Наряду с этим, применяя активатор аденилатциклазы форсколин, мы обнаружили, что повышение уровня цАМФ как в коротких, так и в длинных фоторецепторах миноги не приводит ни к каким изменениям фотоответов. Вторая часть исследования – иммуногистохимический анализ сетчатки миноги – показал, что как D₁, так и D₂ дофаминовые рецепторы экспрессируются в обоих типах фоторецепторов.

Наши результаты позволяют предположить, что регуляция функций фоторецепторов дофамином возникла уже на ранних этапах эволюции позвоночных, а именно в кембрийский период. В то же время, отсутствие эффектов повышенного уровня цАМФ в обоих типах фоторецепторов говорит о том, что эффекты дофамина в этом случае реализуются не через цАМФ-опосредованные пути.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Вокализация крыс линии Wistar в онтогенезе от рождения до полутора месяцев

Ахи А.В.^{1,*}, Егорова М.А.¹, Лупанова А.С.¹

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

*e-mail: andrey.akhi@gmail.com

Впервые проведена аудио регистрация вокализации новорожденных крыс линии Wistar в раннем онтогенезе с рождения до полутора месяцев. Крысы являются достаточно удобным и распространенным объектом биоакустических исследований их коммуникационных сигналов. Однако, в отличие от мышей (*Mus musculus*), которые также широко изучаются, на крысах первого месяца жизни не были проведены регистрация и анализ их вокализаций. Вокализация крысят в период раннего онтогенеза относится к врожденной социальной коммуникации и призвана привлекать внимание в первую очередь матери. В первые полторы-две недели жизни они являются глухими и, таким образом, у них нет возможности обучиться сигналам у взрослых крыс. В раннем возрасте вокализации являются важным компонентом поведения, который обеспечивает выживание вида. У новорожденных крысят вокализации бывают низкочастотные, т.н. Wriggling call, крик дискомфорта в гнезде и высокочастотные, проявляющиеся в ситуации покинутого и являющиеся криками о помощи. Такой крик потерянного (покинутого) служит ориентиром и стимулом для его поиска матерью. Крысята рождаются и глухими, и слепыми, и пребывают так почти две недели. В этот период сигналы покинутого в ситуации одиночества для них чрезвычайно важны. После двухнедельного возраста, когда они обретают зрение и слух, это становится не столь критично, но сигналы в ситуации одиночества какое-то время продолжают. Параллельно с ростом детенышей происходит их социализация и развиваются сигналы коммуникативного общения между братьями-сестрами и матерью. В основном, это сигналы низкочастотные.

Запись и регистрация сигналов производились в звукозаглушенной и затемненной акустической камере на высокочастотный микрофон, далее сигнал поступал на высокочастотный усилитель и компьютер с программой записи-регистрации сигналов Cool Edit Pro 2.0. В помете родившей крысы было семь детенышей. Через день после рождения производился первый сеанс записи и далее сеансы следовали через день в течение полутора месяцев. Сеанс записи заключался в помещение каждого крысенка по отдельности в небольшую емкость внутри камеры под микрофон, находящийся в 10 см от детеныша. После индивидуальной записи производилась запись всех детенышей вместе (гнездо) и запись всех детенышей вместе с мамой. Производился спектрально-временной анализ регистраций вокализаций, который показал несколько типов сигналов в звуковом и ультразвуковом диапазонах. Выявлены характеристики сигналов этих основных типов – частота, длительность, интенсивность, стабильность. Так, основные частоты сигналов wriggling call лежат в диапазоне 4–10 кГц, а сигналы покинутого в области 40–45 кГц. Также определен гармонический каркас и число основных формант сигналов, отмечена их частотная модуляция. Изменение и развитие сигналов прослежено во времени от рождения до полутора месяцев, т.е. почти до половой зрелости. Сигналы, существующие как врожденная способность к коммуникации, становятся основой коммуникации взрослых особей.

Полученные данные интересны, как сами по себе, как биоакустические характеристики определенного вида в онтогенезе, так и для сравнительного анализа с данными родственных видов и грызунов в целом.

Работа выполнена при поддержке федерального бюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН на 2026 год (№ 075-00264-26-00).

Мультимодальная модель машинного обучения для анализа нейрональной активности в норме и при болезни Альцгеймера

Баев Д.А.^{1,*}, Ляпустин Е.О.¹, Герасимов Е.И.^{1,2}, Чуканов В.С.¹, Пчицкая Е.И.^{1,2}

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: baev.daniil.2002@yandex.ru

Визуализация нейронной активности *in vivo* является ключевой задачей в современной нейронауке, так как она позволяет глубоко понять изменения в нейронных свойствах и связях как в нормальных условиях, так и при нейродегенеративных заболеваниях (Gerasimov E.I. et al, 2020). Минископ, инструмент для миниатюрной флуоресцентной микроскопии, позволяет записывать нейронную активность у свободно движущихся животных с разрешением до одного нейрона.

Ранее были представлены модели, являющиеся энкодерами для конкретной модальности. NeuRT для нейрональной активности (Raev G. et al, 2026) и две модели на базе архитектуры YOLO для классификации поведения и для детекции мыши в ходе эксперимента (Gerasimov E. et al, 2025).

Новая модель, представленная в данной работе, объединяет модальности нейрональной активности и поведения лабораторных мышей. Набор данных, использовавшийся в экспериментах, был собран в «Лаборатории анализа биомедицинских изображений и данных», и содержит результаты эксперимента «открытое поле» с двумя группами мышей: мышей дикого типа и мышей генетической линии 5xFAD с моделью болезни Альцгеймера.

Набор данных содержит две модальности: нейрональную активность в виде временных рядов кальциевых трейсов, полученных с помощью минископа и данные поведение, полученные с камеры в ходе эксперимента. Модель обучалась на задаче классификации двух групп мышей с одновременным использованием обеих модальностей. Модальности преобразовывались в векторы встраивания с помощью ранее разработанных энкодеров, а затем векторы встраивания объединялись и подавались в классификатор. В работе рассмотрены различные варианты объединения модальностей и различные архитектуры классификатора, что влияет на точность предсказаний модели и на возможность интерпретации на различных уровнях модели. Так же продемонстрированы различные варианты дообучения энкодеров, что существенно влияет на затрачиваемые ресурсы при обучении и на конечное качество модели.

Успешное обучение модели показывает перспективность использования мультимодальных моделей машинного обучения для анализа нейрональной активности с дополнительным контекстом. Интерпретация моделей такого типа может выявить новые биологически значимые признаки, связывающие поведение в когнитивных экспериментах и нейрональную активность, что поможет в исследовании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-0025.

Список литературы

1. Gerasimov E. I. et al. Miniature fluorescent microscope: history, application, and data processing //Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni IP Pavlova. – 2020. – Т. 70. – №. 6. – С. 852-864.
2. Raev G. et al. NEuRT: A Transformer-Based Model for Explainable Neuronal Activity Analysis //bioRxiv. – 2026. – С. 2026.01. 13.699305.
3. Gerasimov E. et al. AI-powered mice behavior tracking and its application for neuronal manifold analysis based on hippocampal ensemble activity in an Alzheimer's disease mice model //International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Т. 26. – №. 15. – С. 7180.

Альфа-1-глобулины как заместители осмотической функции альбумина у безальбуминовых костистых рыб

Базарова З.М.^{1,*}, Торопыгин И.Ю.^{1,2}, Андреева А.М.¹

¹Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина, Ярославская обл., п. Борок, Россия

²Институт Биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия

*e-mail: zinaidabazarova1999@gmail.com

Утрата гена сывороточного альбумина (СА) у значительной части костистых рыб Teleostei вследствие третьей полногеномной дупликации (ПГДЗ) не имела негативных эволюционных последствий. Согласно оригинальной безальбуминовой модели капиллярного обмена (Andreeva, 2020, 2025), роль «потерянного» СА в группе Teleostei взяли на себя α_1 -глобулины как осмотически наиболее активные белки сыворотки крови.

Цель исследования – сравнить вклады α_1 -глобулинов и СА в коллоидно-осмотическое давление сыворотки крови (КОД) на примере безальбуминовых (серебряный карась *Carassius gibelio*, обыкновенная плотва *Rutilus rutilus*) и альбумин-содержащих (обыкновенная щука *Esox lucius*, радужная форель *Oncorhynchus mykiss*) Teleostei. Для этого идентифицировали α_1 -глобулины и СА и рассчитали величины их вклада в КОД сыворотки крови рыб.

Методы: электрофорез в полиакриламидном геле (Gaal et al., 1980); MALDI-масс-спектрометрия; расчет величин КОД в мм рт. ст. и вклада α_1 -глобулинов и СА в КОД сыворотки с помощью уравнения Ландиса-Паппенгеймера (Landis et al., 1963).

Результаты показали, что фракция α_1 -глобулинов рыб содержала гемопексины (Нх), аполипопротеины (Аро) (в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), ингибиторы протеиназ (Inh) (все виды рыб) и СА (щука). В отличие от щуки, СА форели был обособлен в отдельную фракцию, как и у высших позвоночных. Общий вклад α_1 -глобулинов рыб в КОД сыворотки составил ~40–50%. Вклад отдельных α_1 -глобулинов варьировал от ~1.1% (СА щуки) до ~29% (Нх щуки). Высокие величины вклада в КОД отмечены и для других белков, например, для ЛПВП (~20% у карася; ~13–15% у щуки), серпинов (~17% у карася) и СА (~19% у форели). Сравнение вклада СА и α_1 -глобулинов в КОД сыворотки крови у исследованных видов рыб показал более высокие значения не для СА, а для доминирующих α_1 -глобулинов – Нх и ЛПВП. Полученные данные согласуются с положением безальбуминовой модели капиллярного обмена у рыб о замещении осмотической функции СА за счет множественных защитных и транспортных α_1 -глобулинов.

Работа выполнена в рамках государственного задания 124032500015-7.

Список литературы

- Andreeva A.M. 2020. Structural Organization of Plasma Proteins as a Factor of Capillary Filtration in Pisces // Inland Water Biol., V. 13. № 4. P. 664. <https://doi.org/10.1134/S1995082920060036>
- Andreeva A.M. 2025. Criteria for Searching for Proteins with High Osmotic Activity in the Blood of Albumin-Free Teleost // Inland Water Biol., Is. 6. <https://doi.org/10.1134/S1995082925601364>
- Gaal O., Medgyesi G. A., Vereczkey L. «Electrophoresis in the separation of biological macromolecules» (Chichester, John Wiley & Sons, 1980).
- Landis E.M., Pappenheimer J.R. 1963. Exchange of substances through the capillary walls // Hamilton WF, Dow P. eds. Handbook of Physiology. Circulation. Washington: American Physiological Society. P. 961-1034.

Участие полиморфизма C.886C>T в гене тирозингидроксилазы мыши в регуляции когнитивных функций и нейропластичности

Базовкина Д.В.^{1,*}, Адонина С.Н.¹, Рахов И.А.¹, Алсаллум И.¹, Куликов А.В.¹

¹ФГБУН ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: daryabazovkina@gmail.com

Фермент тирозингидроксилаза (ТН, Tyrosine Hydroxylase) является ключевым для синтеза катехоламинов, в том числе дофамина (DA). Недавно нами было показано, что мутация C.886C>T в гене *mTh* приводит к замене R278H в молекуле фермента и значительному снижению активности ТН и содержания DA в среднем мозге. Известно, что моноаминергические системы мозга, включая серотониновую (5-НТ) и дофаминовую системы, находятся в тесном взаимодействии с нейротрофическим фактором мозга BDNF, обеспечивая процессы нейропластичности. Однако влияние мутации C.886C>T в гене *Th* на когнитивные функции и ключевые факторы нейропластичности остается неясным.

Целью работы было исследовать влияние полиморфизма C.886C>T в гене *Th* на а) когнитивные способности, б) метаболизм 5-НТ в структурах мозга в) экспрессию генов, кодирующих ключевые элементы 5-НТ системы мозга, а также BDNF и его рецепторы. Две конгенные линии B6-886C (C/C) и B6-886T (T/T) были созданы путем 8 последовательных возвратных скрещиваний самцов F1[CAST(C/C)xC57BL/6 (T/T)] с самками инбредной линии C57BL/6. Эксперименты были проведены на взрослых самцах мышей генотипов C/C, T/C и T/T, полученных от скрещивания F2[B6-886T(T/T)xB6-886C(C/C)]. Когнитивные функции оценивали в тестах «новый объект» и «водный лабиринт Морриса». Уровни мРНК генов определяли с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени. Уровни 5-НТ и его метаболита 5-Н1АА измеряли с помощью ВЭЖХ. Данные были проанализированы однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с последующим апостериорным LSD тестом.

Динамика обучения в тесте «водный лабиринт Морриса» была лучше у мышей C/C с высокой активностью ТН ($p < 0.05$), что сопровождалось у этих животных повышенным содержанием 5-НТ в среднем мозге по сравнению с мышами T/C и T/T ($p < 0.05$). Уровень мРНК гена 5-НТ1А рецептора был ниже во фронтальной коре и среднем мозге и выше в гипоталамусе у мышей C/C по сравнению с мышами T/C и T/T ($p < 0.05$). Различий в экспрессии генов, кодирующих триптофангидроксилазу (фермент синтеза 5-НТ), транспортер 5-НТ, 5-НТ2 и 5-НТ7 рецепторы, BDNF и его рецепторы TrkB и p75, в структурах мозга мышей генотипов C/C, T/C и T/T не было обнаружено.

Таким образом, мыши конгенных линий B6-886C и B6-886T представляют собой перспективную модель для изучения влияния активности DA системы мозга на поведение и регуляцию нейропластичности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 25-25-00326).

Семаглутид парадоксально подавляет солевой аппетит при натриевом дефиците у крыс

Балботкина Е.В.^{1,*}

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

*e-mail: Liravega@mail.ru

Избыточное потребление соли – значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно сочетающихся с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) применяются для лечения ожирения и СД2. Они способствуют контролю гликемии и снижению массы тела (м.т.), в том числе благодаря анорексигенному эффекту. АР ГПП-1 оказывают влияние на функцию почек и водно-электролитный баланс, вызывая проксимальный натрийурез. Вопрос о том, распространяется ли анорексигенный эффект АР ГПП-1 на потребление NaCl, остаётся открытым. Цель – оценить эффекты пролонгированной активации рецепторов ГПП-1 семаглутидом на солевой аппетит и реакцию почек на солевые нагрузки у здоровых крыс.

Самкам крыс Вистар (2–3 мес) однократно подкожно вводили семаглутид (2 нмоль/100 г м.т.). Затем в течение 6 суток при свободном доступе к корму, воде и 4% NaCl рассчитывали ежесуточное потребление пищи, воды и соли (в пересчёте на 100 г м.т.). Реакцию почек крыс на солевую нагрузку (1.8 мл 2.5% NaCl / 100 г м.т. в/бр) оценивали через 24, 48 и 72 ч после введения семаглутида. В пробах мочи определяли концентрацию Na⁺ и креатинина. В сыворотке крови – концентрацию креатинина, общего белка и альбумина. Измерения проводили до введения и через 8, 24, 48 и 72 ч после инъекции семаглутида. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ GraphPad Prism 8.0.1. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Семаглутид снизил потребление воды в 2.5 раза (первые сутки), пищи – в 2.1–2.7 раза (первые двое суток), а раствора NaCl – в 5–30 раз (в течение трёх суток). В течение первых суток уровень общего белка в сыворотке крови повысился на 7–13%, альбумина – на 7%, а уровень натрия снизился на 4% по сравнению с исходным. Через 24, 48 и 72 ч после введения семаглутида в 2–3 раза снизился натрийуретический ответ почки на нагрузку NaCl.

Таким образом, показано, что семаглутид вызывает гемоконцентрацию (косвенный признак гиповолемии) и формирует у крыс состояние, соответствующее дефициту Na⁺, а подавление центральных механизмов жажды и солевого аппетита препятствует адекватной компенсации потерь жидкости. Парадоксальное подавление солевого аппетита семаглутидом нарушает механизмы гомеостаза Na⁺, создавая риск скрытой гиповолемии, что следует учитывать при клиническом использовании АР ГПП-1.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Адаптация к космическому полету и антарктической экспедиции: сходства и отличия

Баранов М.В.^{1,*}, Орлов О.И.¹

¹*Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия*

*e-mail: baranovm2000@mail.ru

Все функциональные системы в организме человека, в той или иной степени, подвержены влиянию экстремальных факторов внешней среды. Одними из наиболее агрессивных ситуаций, с точки зрения воздействия, являются космический полёт и условия полярных станций, как в Арктике, так и в Антарктиде.

В нашей работе мы провели сравнительный анализ влияния на человека этих, на первый взгляд, отличающихся условий внешней среды. Основными факторами космического полёта являются микрогравитация, ускорения и перегрузки, искусственная среда космического корабля или станции, повышенный уровень ионизирующего излучения и социальная изоляция. На организм полярника действуют экстремальные климатические факторы (низкие температуры, ветер, пониженная или повышенная влажность) и, также как на орбите, нарушения естественной светопериодики, сенсорная депривация, повышенный уровень ионизирующего излучения и изоляция. На основе многолетних наблюдений за состоянием здоровья космонавтов и оценки состояния полярников антарктических экспедиций мы оценили адаптационные процессы, происходящие в различных системах органов и тканей в разные периоды времени.

По нашим данным, и адаптация к космическому полёту и к полярной экспедиции характеризуется фазностью проявлений и отличается на раннем и позднем этапах. На начальном этапе она, в первую очередь, требует напряжения регуляторных механизмов и реализуется через активацию симпатического звена вегетативной нервной системы и сопутствующие этому процессы в сердечно-сосудистой, эндокринной и центральной нервной системах. Таким образом, эти изменения носят не специфический характер и характерны как для космического полёта, так и для полярных зимовок.

В дальнейшем, после завершения периода острой адаптации, уникальный фактор космического полёта – невесомость, вызывает специфические изменения в костно-мышечной системе, нервно-мышечном проведении и процессах в ЦНС. Этап поздней адаптации к условиям космического полёта характеризуется снижением плотности костной ткани, атрофией мышечного аппарата, в первую очередь постуральных мышц, и изменениями в нервно-мышечном проведении. Также адаптационные изменения затрагивают сердечно-сосудистую и дыхательную системы, сопровождающиеся перестройкой центрального и периферического кровообращения и газообмена.

Условия антарктической зимовки, требуют напряжения регуляторных процессов, но в отличие от космического полёта, это напряжение не уменьшается на протяжении зимовки, полной адаптации не возникает, что зачастую приводит к истощению адаптационных механизмов с повышением риска таких заболеваний как гипертоническая и язвенная болезнь, дерматиты, депрессивные состояния. К специфическим изменениям характерным для полярных (антарктических) экспедиций можно отнести комплекс признаков психической астенизации и хронического стресса, отсутствующий у участников космического полёта.

Эффективность адаптивных реакций нырятельного рефлекса у людей с различными генотипами по полиморфизму гена *ADRB1* Arg389Gly (rs1801253)

Баранова Т.И.^{1,*}, Карпова М.А.¹, Глотов А.С.^{1,2}

¹*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

²*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отта, Отделение геномной медицины им. В.С. Баранова, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: tatiyana.baranova@spbu.ru, baranovati@gmail.com

Понимание природных механизмов защиты от экстремальных факторов открывает возможности для управления физиологическими процессами. Классическим примером служит нырятельный рефлекс (diving reflex, DR) – эволюционно закрепленная адаптация млекопитающих, включая человека, к гипоксии. Его основная цель – переход организма на экономичный режим потребления кислорода при погружении. Реализация DR сопровождается рефлекторным апноэ и усилением парасимпатических влияний: афферентная импульсация от холодовых и тактильных рецепторов кожи лица и слизистой носа поступает в ядра X пары черепно-мозговых нервов, а затем – к синусовому узлу, что индуцирует рефлекторную брадикардию. Степень ее выраженности может нивелироваться сопутствующей симпатической стимуляцией и уровнем циркулирующего адреналина. Параллельно активируются симпатические эфференты сосудодвигательного центра продолговатого мозга, вызывая вазоконстрикцию периферических сосудов и селективное перераспределение кровотока в пользу наиболее чувствительных к гипоксии органов – сердца и нервной системы.

Наши многолетние исследования DR у человека позволили формализовать оценочные критерии, выделить фенотипические типы реализации рефлекса и оценить его протективный эффект в разных группах. Приоритетным направлением остается выявление причин вариабельной чувствительности миокарда и сосудистого русла к холинергическим и адренергическим компонентам DR.

Обследовано 115 человек (18–45 лет) без предшествующей тренировки к нырянию. Генотипирование по полиморфизму *ADRB1* Arg389Gly (rs1801253 C>G) выполнено методом ПЦР-ПДРФ. Характер рефлекторных реакций оценивали с помощью интегральной реографии по Тищенко, ЭКГ и фотоплетизмографии в ходе пробы, имитирующей ныряние. Регистрировались: частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный (УО) и минутный объем кровотока (МОК), а также время распространения пульсовой волны (ВРПВ) – маркера сосудистого тонуса.

Множественные сравнения трех генотипических групп выявили статистически значимые различия адаптивных реакций в ответ на DR. У гетерозигот (генотип C/G) изменения ЧСС и МОК были достоверно более выраженными, чем у носителей гомозиготного варианта C/C; по показателю ВРПВ гетерозиготы значимо превосходили группу G/G.

Таким образом, наибольшая выраженность компенсаторных реакций нырятельного рефлекса характерна для носителей гетерозиготного генотипа *ADRB1* Arg389Gly (C/G), тогда как наименьшую адаптивность демонстрируют гомозиготы по аллели Gly389Gly (G/G).

Новые антагонисты NMDA рецепторов: поиск и исследование молекулярных механизмов действия

Барыгин О.И.^{1,*}, Фурман В.В.¹, Жигулин А.С.¹

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

*e-mail: Oleg_Barygin@mail.ru

Многие соединения, имеющие в своём составе азот-содержащие катионные группировки, способны ингибировать ионотропные глутаматные рецепторы NMDA типа. Наиболее известен из них мемантин – препарат, использующийся для лечения болезни Альцгеймера, – для которого NMDA рецепторы являются основной мишенью. Для многих других препаратов NMDA рецепторы являются мишенью дополнительной. И ингибирование ими NMDA рецепторов может вносить вклад в терапевтическое действие и/или побочные эффекты этих соединений.

В этой работе мы произвели скрининг фармакологических препаратов, имеющих в своём составе азотсодержащие катионные группировки, на активность в отношении NMDA рецепторов. Эксперименты проводились на изолированных пирамидных нейронах гиппокампа крыс линии Вистар с помощью метода фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка».

Нами было впервые показано электрофизиологическими методами, что перспективное новое производное мемантина – фторэтилнормемантин – обладает более слабой активностью ($IC_{50} = 6.6 \pm 0.6$ μ M) и более быстрой кинетикой по сравнению с исходным соединением. Основные черты молекулярного механизма действия на NMDA рецепторы, важные для клинического применения мемантина, – потенциал-зависимый блок открытого канала и частичная ловушка – у фторэтилнормемантина сохранились. А более быстрая кинетика фторэтилнормемантина потенциально может привести к меньшей выраженности побочных эффектов, по сравнению с мемантином.

Помимо этого, нами было продемонстрировано, что бигуанидные препараты алексидин, хлоргексидин, прогуанил, циклогуанил и фенформин ингибируют NMDA рецепторы в субмикромольном и микромольном диапазонах концентраций. Основным молекулярным механизмом для алексидина, хлоргексидина, фенформина и прогуанила было аллостерическое ингибирование, в то время как для циклогуанила – блокада поры канала NMDA рецепторов.

Наконец, NMDA рецепторы был способен ингибировать и атипичный антидепрессант вортиоксетин, продемонстрировавший аллостерическое действие и блокаду поры канала.

Таким образом, наша работа существенно расширила представления о том, какие именно фармакологические препараты способны ингибировать NMDA рецепторы.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-24-01137, Государственного задания ИЭФБ РАН.

Роль нейрональной кальциевой сигнализации в патогенезе нейродегенеративных заболеваний

Безпрозванный И.Б.^{1,2}

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

²Санкт-Петербургский Государственный Политехнический Университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: bezprozvannyib@infran.ru

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА), представляют собой огромную медицинскую, социальную, финансовую и научную проблему. Несмотря на интенсивные исследования причин БА, до сих пор не существует адекватного лечения больных этим заболеванием. Доминантной гипотезой патогенеза БА является «амилоидная гипотеза» и для лечения БА было предложено воздействовать на накопление амилоидных пептидов в мозгу у пациентов. Пока что эти подходы не дали желаемых результатов в клинике. В моем докладе я планирую обсудить перспективы воздействия на нейрональную кальциевую сигнализацию как альтернативного подхода к решению этой сложной проблемы. Уже давно было показано что нарушения нейрональной кальциевой сигнализации играют важную роль при развитии БА и других нейродегенеративных заболеваний. Однако пока что не удалось разработать лекарственных препаратов на основании «кальциевой гипотезы БА», в первую очередь из-за побочных эффектов связанных с использованием блокаторов кальциевой сигнализации. В своем докладе я хотел бы обсудить недавние результаты нашей лаборатории которые напрямую связали нарушение кальциевой сигнализации с дефектом в нейрональной аутофагии при БА. Также я хотел бы обсудить перспективы использования недавно разработанных положительных аллостерических модуляторов (РАМ) кальциевого насоса сарко-эндоплазматического ретикулума (SERCA) как возможного подхода к нормализации нейрональной кальциевой сигнализации при БА и как потенциального нового подхода к разработке нейропротекторных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Науки и Высшего Образования Российской Федерации (грант № 075-15-2024-548).

Список литературы

1. Zhang H, Knight C, Chen SRW, Bezprozvanny I. (2023) A gating mutation in ryanodine receptor type 2 rescues phenotypes of Alzheimer's disease mouse models by upregulating neuronal autophagy. *The Journal of Neuroscience*. vol 43, pp 1441–1454.
2. Anastasiya Rakovskaya, Alexander Erofeev, Egor Vinokurov, Ekaterina Pchitskaya, Russell Dahl, Ilya Bezprozvanny (2023) Positive allosteric modulators of SERCA pump restore dendritic spines and rescue long-term potentiation defects in Alzheimer's disease mice model. *International Journal of Molecular Sciences*. vol 24, p 13973.
3. E. Gerasimov, A. Rakovskaya, E. Pchitskaya, O. Vlasova, R. Dahl, I. Bezprozvanny (2025) A positive allosteric modulator of the SERCA pump rescues hippocampal neuronal circuits dysfunction and cognitive defects in a mouse model of Alzheimer's disease, *The Journal of Neuroscience*, vol 45, e2337242025.

Возраст-ассоциированные изменения уровня регуляторов внеклеточного матрикса и молекул клеточной адгезии в легких

Белова Ю.И.^{1,2,*}, Решетняк В.С.², Зубарева Т.С.², Дробинцева А.О.¹, Кондратенко А.А.^{1,3},
Ляпунова Л.С.¹

¹*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия*

²*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия*

³*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: bi.day@mail.ru

Возрастные изменения легочной ткани – ключевой фактор риска развития идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), ХОБЛ и других интерстициальных заболеваний. Патогенез этих состояний тесно связан с накоплением сенесцентных клеток, утратой регенераторного потенциала тканей, и, критически важным звеном, – дисбалансом между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. Роль молекул-регуляторов фиброобразования и вклад сенесцентных макрофагов в эти процессы остаются не до конца изученными.

Целью нашего исследования стала оценка возрастной динамики экспрессии MMP9, TIMP1, TGF- β , ICAM и интегрин α -5 в ткани легких мышей и макрофагах J774 при моделировании инфламэйджинга, а также определение их связи с процессом фиброобразования. Проводили гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование легких мышей F1(СВАхС57В16) 3, 6, 18 и 24 мес ($n = 5/\text{группа}$). Культуру макрофагов J774 подвергали УФ-облучению для индукции сенесценции, верифицированной по β -галактозидазе. Экспрессию MMP9, TIMP1, TGF- β , ICAM и интегрин α -5 оценивали иммуноцитохимически (ИЦХ) и с помощью вестерн-блоттинга.

У стареющих животных (18–24 мес) гистологически выявлены эмфизематозное расширение альвеол, утолщение перегородок, многочисленные кровоизлияния и лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Целевые белки локализовались преимущественно в макрофагах и альвеолоцитах. Уровень TIMP1 демонстрировал U-образную динамику: максимум у молодых (3 мес), минимум в среднем возрасте (6 мес) и повторный подъем в старости. Содержание MMP9 и TGF- β достоверно нарастало при старении (пик к 18 мес). Соотношение MMP9/TIMP1 сдвигалось в сторону протеолиза у старых особей, указывая на дисбаланс ремоделирования внеклеточного матрикса. Уровень ICAM оставался стабильным. Интегрин α -5 (маркер жесткости матрикса) резко повышался в группе 24 мес. Индукция инфламэйджинга в J774 *in vitro* воспроизвела сходные изменения экспрессии исследуемых молекул, что подтверждает участие макрофагов в запуске фиброобразования через сенесценцию и хроническое воспаление.

Организация сенсомоторной коры, отвечающей за управление задними конечностями, в головном мозге иглистой мыши

Беляев А.¹, Вещицкий А.¹, Михалкин А.¹, Шкорбатова П.¹, Меркульева Н.^{1,*}

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

*e-mail: merkulyevan@infran.ru

Иглистая мышь в силу уникальной способности среди млекопитающих к регенерации нервной системы является перспективной моделью в нейробиологии. При этом подробные данные о нейроанатомическом строении коры её головного мозга в настоящий момент для разных регионов фрагментарны или полностью отсутствуют. Целью настоящего исследования является определение пространственной локализации и описание структуры сенсомоторной коры и, в частности области, контролирующей задние конечности у иглистой каирской мыши. Для решения первой задачи, взрослым животным в поясничный отдел спинного мозга вводили ретроградный трейсер Fast Blue. Меченые таким образом нейроны были обнаружены в слое V коркового региона, идентифицированного нами как сенсомоторная кора, отвечающая за контроль задними конечностями. Затем для выявленной корковой области подробно описали её цитоархитектуру, определенную иммуногистохимической визуализацией разнородных популяций нейронов посредством специфических нейрональных маркеров: NeuN, SMI-32 и кальбиндин 28 кДа. Общая цитоархитектура сенсомоторной коры была определена с помощью маркера общего нейронального белка NeuN, что позволило определить границы всех корковых слоёв. Граница между латеральной и медиальной подзонами четко определялась при иммуногистохимической реакции антителами SMI-32, маркирующими тяжелые домены нейрофиламентов. Так, в латеральной зоне (предположительно, первичной соматосенсорной коре) была выявлена более высокая плотность иммунопозитивной метки по сравнению с медиальной (предположительно, вторичной моторной корой). Далее, в пределах определенных слоев и подзон был проведен подробный анализ популяции интернейронов, экспрессирующих кальбиндин 28 кДа. Так, были выявлены значительные межрегиональные различия в размере сомы и клеточной плотности кальбиндин-иммунопозитивных нейронов исключительно в слоях III-IV. Полученные результаты представляют собой первую подробную карту сенсомоторной коры задних конечностей у иглистой каирской мыши, тем самым создавая важную нейроанатомическую основу для будущих исследований с использованием этой новой модели в сенсомоторных исследованиях.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (регистрационный номер 1021062411653-4-3.1.8).

Влияние модуляторов митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов на нейротоксическое действие тяжелых металлов: кадмия, ртути и меди

Беляева Е.А.^{1,*}, Соколова Т.В.¹

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

*e-mail: alenab61@mail.ru

Тяжелые металлы – стрессорные факторы, поступающие в окружающую среду, из которой они поглощаются живыми организмами, становясь причиной различных патологических состояний и метаболических заболеваний человека. Мозг, печень, почки, эндокринная система и другие органы и ткани, и особенно их митохондрии, являются ключевыми мишенями тяжелых металлов, поэтому необходимо изучать молекулярные механизмы их токсичности, в частности их вмешательство в регуляцию важнейших клеточных процессов, таких как ионный и редокс гомеостаз, энергетический метаболизм и клеточная сигнализация. Ранее, используя изолированные митохондрии печени крысы и клетки асцитной гепатомы AS-30D, мы обнаружили, что гепатотоксическое действие таких тяжелых металлов, как Cd^{2+} , Cu^{2+} и Hg^{2+} модулируется регуляторами активности митохондриального АТФ-чувствительного K^+ канала (mK(ATP)) (Belyaeva, 2023). Целью настоящей работы было изучение роли mK(ATP) в механизме нейротоксического действия этих металлов. Для этого на трех типах клеток крысы – первичных нейронах и астроцитах, а также клетках феохромоцитомы PC12 были протестированы различные концентрации Cd^{2+} , Cu^{2+} и Hg^{2+} в отсутствие и присутствии mK(ATP) активаторов (диазоксид, малонат) и/или mK(ATP) ингибиторов (5-гидроксидеканоат, глибенкламид). Была осуществлена оценка действия mK(ATP) модуляторов на внутриклеточную продукцию активных форм кислорода (АФК), митохондриальный трансмембранный потенциал ($\Delta\Psi_m$) и клеточную выживаемость в присутствии данных тяжелых металлов.

На PC12 клетках было продемонстрировано, что диазоксид частично защищает от снижения клеточной жизнеспособности и повышения образования АФК, вызванных Cd^{2+} , как это было получено нами ранее для малоната (Belyaeva, 2018); кроме того, на действие диазоксида не влияло наличие mK(ATP) блокаторов в инкубационной среде. На нейронах было показано, что как малонат, так и диазоксид неэффективны в предотвращении гибели клеток, вызванной данными тяжелыми металлами; однако эти препараты частично восстанавливали $\Delta\Psi_m$, снижаемый Cu^{2+} . На астроцитах клеточная выживаемость в присутствии Cd^{2+} или Cu^{2+} не улучшалась при наличии в среде малоната или диазоксида; однако, эти mK(ATP) активаторы частично защищали от снижения $\Delta\Psi_m$, вызываемого Cu^{2+} , и увеличения образования АФК, вызываемого Cd^{2+} . На этих же клетках mK(ATP) модуляторы оказались неэффективными против токсического действия Hg^{2+} . Как результат, были выявлены сходство и различия в механизмах действия mK(ATP) модуляторов на цитотоксические эффекты тяжелых металлов.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. Belyaeva, E.A. 2023. Modulators of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel affect cytotoxicity of heavy metals: Action on isolated rat liver mitochondria and AS-30D ascites hepatoma cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 256:114829.
2. Belyaeva, E.A. 2018. Respiratory complex II in mitochondrial dysfunction-mediated cytotoxicity: Insight from cadmium. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 50:80–92.

Семаглутид и почка: натрийурез в первые часы и потенцирование действия диуретиков у крыс

Беляков Г.В.^{1*}, Кутина А.В.¹

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

*e-mail: grisha010933@gmail.com

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 широко применяются для коррекции ожирения и сахарного диабета 2 типа. Известно, что препараты короткого действия (эксенатид, лираглутид) усиливают натрийурез и диурез. В последние годы все чаще используются пролонгированные формы (дулаглутид, семаглутид) с периодом полувыведения до недели, однако имеется мало данных об их влиянии на водно-солевой обмен. Цель работы – оценить натрийуретическое действие семаглутида и его влияние на эффекты диуретиков (фуросемид, гипотиазид, амилорид).

Исследование выполнено на крысах Вистар (80 самок) в возрасте 4-6 мес, дозы препаратов приведены на 100 г массы тела. На первом этапе работы оценивался эффект однократного подкожного введения семаглутида в дозах 0 (контроль, 0.9% NaCl), 0.5, 2.1, 8.2, 16.5 и 33 мкг на экскрецию натрия. На втором этапе через 4 ч после инъекции семаглутида или 0.9% NaCl крысам вводили диуретик (фуросемид 1 мг, гипотиазид 2.5 мг или амилорид 0.5 мг). Во всех экспериментах крыс помещали в индивидуальные клетки для сбора мочи в течение 2-8 ч. Концентрацию натрия в моче измеряли на пламенном фотометре; экскрецию натрия почками рассчитывали в мкмоль/ч на 100 г массы тела. Сравнение групп проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с порогом $p < 0.05$.

Семаглутид в дозе 8.2 мкг на 100 г массы тела вызвал выраженный рост натрийуреза (155 ± 19 vs 5 ± 1 мкмоль/ч, $p < 0.05$) в первые 2 ч эксперимента; через 4 ч после инъекции натрийурез составлял 50 ± 6 мкмоль/ч, экскреция натрия превышала уровень в контроле все 8 ч наблюдения. Действие фуросемида суммировалось с эффектом предварительного введения семаглутида (экскреция Na составила 293 ± 6 vs 241 ± 21 мкмоль/ч, $p < 0.05$). Для гипотиазида и амилорида выявлена не просто суммация, а потенцирование натрийуреза у крыс с предварительной инъекцией семаглутида. При действии гипотиазида экскреция Na составила 202 ± 31 vs 21 ± 11 мкмоль/ч ($p < 0.05$), а при действии амилорида – 112 ± 16 vs 15 ± 2 мкмоль/ч ($p < 0.05$), соответственно у животных после семаглутида или контрольного воздействия.

Таким образом, пролонгированный миметик ГПП-1 семаглутид повышает выведение натрия у крыс, а также усиливает эффекты диуретиков, особенно тиазидных. Возможные эффекты семаглутида на почки у человека требуют дальнейшего изучения и учета при клиническом применении препарата.

Работа выполнена по государственному заданию ИЭФБ РАН (№ 075–00264–26–00).

Направленная модуляция внутриклеточного кальциевого сигналинга в астроцитах гиппокампа с целью купирования дементного фенотипа у мышей модели болезни Альцгеймера

Берг М.К.^{1,*}, Герасимов Е.И.^{1,2}, Андросова Т.А.¹, Власова О.Л.¹, Безпрозванный И.Б.^{1,2}

¹Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейробиологии, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: bergmarii24@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием и характеризуется прогрессирующим ухудшением памяти и когнитивных функций. Развитие патологии связано с накоплением β -амилоида, приводящим к повреждению нейрональных сетей, нарушению синаптической передачи и активации реактивной формы астроцитов. Астроциты обеспечивают поддержание гомеостаза центральной нервной системы и участвуют в регуляции синаптической активности. При БА они переходят в реактивное состояние, сопровождающееся изменением межклеточной сигнализации и секреции глиотрансмиттеров, что способствует прогрессированию нейродегенеративных процессов. Направленная хомогенетическая модуляция активности астроцитов способствует восстановлению функций гиппокампа и снижению выраженности нейродегенерации, что делает астроциты перспективной мишенью для терапии БА.

Для реализации поставленной цели в работе использовали метод хомогенетики, обеспечивающий контролируемую стимуляцию астроцитов гиппокампа. В клетках экспрессировали метаболитные рецепторы, сопряженные с Gq-белком, а их селективную активацию проводили с помощью клозапин-N-оксида. В результате модуляции внутриклеточного кальциевого сигналинга в астроцитах гиппокампа высвобождались глиотрансмиттеры, регулирующие возбудимость нейронов, синаптическую эффективность и пластические процессы. В рамках исследования этот подход был применен для оценки его потенциала в отношении снижения гиппокамп-ассоциированных нейродегенеративных изменений у трансгенных мышей линии 5xFAD с генетической моделью БА.

Для изучения влияния активации экзогенных Gq-белок связанных рецепторов астроцитов на когнитивные функции у мышей линии 5xFAD были применены тесты на условно-рефлекторное замирание и “водный лабиринт Морриса”, в которых экспериментальная группа трансгенных мышей линии 5xFAD показала восстановление пространственной и контекстной памяти. Ежедневная модуляция активности астроцитов способствовала достоверному восстановлению нарушенного формирования долговременной потенциации и морфологии астроцитов в области гиппокампа у трансгенных мышей линии 5xFAD.

Таким образом, направленная стимуляция активности астроцитов путем селективной активации экзогенных Gq-белок сопряженных рецепторов является потенциально перспективной терапевтической стратегией для купирования дементного фенотипа при болезни Альцгеймера.

Данная работа была выполнена в рамках проекта № 075-15-2024-548 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Создание экзоскелета «Умный ортез» для реабилитации пациентов с моторными нарушениями верхних конечностей

Благовещенский Е.Д.¹, Корякина М.М.^{1,*}, Агранович О.Е.²

¹НИУ ВШЭ, Лаборатория психофизиологии эмоций, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: zhenja@gmail.com

Нарушения двигательных функций после хирургических вмешательств и травм – распространенная проблема нейрореабилитации, характеризующаяся изменением работы мышц, суставов, центральной и периферической нервной системы. Некоторые аспекты формирования новых двигательных паттернов могут быть воспроизведены в условиях клиничко-лабораторных исследований с использованием биомеханических и нейрофизиологических методов. Данные механизмы играют ключевую роль в восстановлении сгибания руки в локтевом суставе при парезах и параличах верхних конечностей, в том числе у детей. Ранее нами было показано, что после хирургического вмешательства или повреждения нервной системы происходит разрушение сенсомоторного паттерна, связанного со сгибанием локтя, нарушается обработка афферентных сигналов и их сравнение с эфферентной копией движения. Физиологическая роль нового обучения при этом остается не до конца ясной. Это может быть как компенсаторный процесс, формирующий новые нейробиомеханические связи, так и патологический процесс, затрудняющий восстановление. Целью данной работы является обоснование подхода к формированию центральных двигательных команд для восстановления сгибания локтя у пациентов с двигательными нарушениями.

Исследование проводилось с использованием разрабатываемого аппаратно-программного комплекса ортеза (экзоскелета). Предлагается использовать электромиограмму с сокращенной мышцы в качестве управляющего сигнала для запуска ортеза, выполняющего механическое сгибание локтя. Таким образом, мы не требуем от пациента самостоятельного выполнения движения, а формируем связь между центральной двигательной командой на механическое сгибание и сокращением необходимой мышцы. Дополнительно применяются цифровая и игровая среда, а также технологии виртуальной реальности (визуальные, слуховые, тактильные интерфейсы). Систематические обзоры показывают, что роботизированная терапия с использованием подобных технологий применяется преимущественно при последствиях инсульта (от 60% до 80% работ) и травмах спинного мозга (17.8%), но редко – у детей с двигательными нарушениями проксимальных мышц руки.

Продemonстрировано, что предложенный подход позволяет учитывать биомеханические особенности восстановления сгибания локтя и использовать стратегию «ассистирование по мере необходимости» (Assist-as-needed), при которой ортез срабатывает только при необходимости, адаптируясь к конкретной ситуации. Фармакологическая или техническая модификация контроля параметров в соответствии с персонализированным протоколом реабилитации показала высокую эффективность при парезах и параличах. Поскольку существующие на мировом рынке ассистивные экзоскелеты для локтевого сустава функционально ограничены и не интегрированы в цифровую игровую среду, а на российском рынке они не представлены, то можно предположить, что разрабатываемый комплекс восполняет этот пробел и расширяет возможности реабилитации за счет моторных и когнитивных аспектов.

Таким образом, предложенная технология, направленная на формирование связи между центральной двигательной командой на механическое сгибание локтя и сокращением соответствующей мышцы, компенсирует разрушенный сенсомоторный паттерн, снижает аномальную афферентную нагрузку на центральную нервную систему и поэтому может рассматриваться как инновационный и уникальный реабилитационный подход, развивающий существующие технологии роботизированной реабилитации в направлении использования у детей с двигательными нарушениями.

Работа выполнена при финансовой поддержке ВШЭ (HSE-BR-2025-078).

Создание и апробация протокола психофизиологического исследования для совместной регистрации fNIRS и айтрекинга

Богатырева А.Д.^{1,2}, Анфалова В.В.^{1,3}, Кручинина О.В.¹, Гальперина Е.И.¹

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

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург,
Россия

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: linamalinamangal@gmail.com

Когнитивная обработка текста включает восприятие, понимание, удержание в памяти и осмысление информации. Чем сложнее текст, тем выше когнитивная нагрузка – объём умственных усилий рабочей памяти. fNIRS измеряет концентрацию оксигемоглобина (HbO) и дезоксигемоглобина (HbR) в коре мозга. Айтрекинг регистрирует движения глаз (фиксации, саккады, регрессии). Цель – оценить когнитивную нагрузку при чтении текстов разной сложности в зависимости от уровня глюкозы по показателям гемодинамического ответа и глазодвигательной активности. Сочетанное использование fNIRS и айтрекинга позволяет сопоставить гемодинамическую активность префронтальной коры с паттерном глазодвигательной активности, что даёт возможность оценить не только интенсивность, но и стратегическую эффективность когнитивной обработки, включая выявление затратных и экономичных стратегий при восприятии текстов разной сложности.

Стимульный материал. Разработано 16 научно-популярных информационных текстов в двух уровнях сложности (по 8 на уровень). Оценка сложности проводилась сервисом «Текстомер» (© Текстомер, 2021-2026): лёгкие – 33-37 баллов, сложные – 80-90. Тексты были выровнены по объёму (190-220 слов, чтение ≈ 2 мин), длине предложения (6-7/15-20 слов), синтаксису и доле служебных слов. Тематика нейтральна (без религии, гендера, еды). Тематика текстов подбиралась так, чтобы исключить знакомость информации.

Апробация. В ходе апробации текстов (18 респондентов, 18–27 лет) второй текст во всех четырёх парах оказался сложнее: средняя разница в точности – 25 п.п., 100% участников отметили его как более трудный. Причины: больший объём, обилие терминов и дат, менее знакомая тематика, длинные предложения, абстрактные концепции («управляемая нестабильность», «парадокс Ангкора»). Были получены субъективные подтверждения объективно различной сложности текстов.

Дизайн. За один сеанс запланировано 2 блока тестов. Блок 1 (натошак): чтение лёгкого и сложного текста, ответы на 10 вопросов на понимание без возможности возврата к тексту. Вопросы сформулированы так, что ответы на них не могут быть получены из априорных знаний. После первого блока испытуемым дают раствор глюкозы (0,5 г/кг), далее через 45 мин регистрируется второй блок, задания в котором схожи с первым блоком.

Регистрация. Нейрогемодинамическая активность регистрируется fNIRS (Cortivision Photon, 25 Гц, 22 канала, префронтальная кора – ключевая область для рабочей памяти, внимания и языковой обработки). Окуломоторные данные – айтрекером Gazepoint GP3 HD (150 Гц): фиксации, саккады, регрессии, диаметр зрачка. Стимулы предъявляются через Neurobureau.Experiment. Запись fNIRS и айтрекинга независимая, синхронизация постобработкой. Экспорт и первичная обработка айтрекерных данных – через модуль Neurobureau.Analyzer.

Заключение. Разработан дизайн исследования, порядок предъявления. Подготовлен стимульный материал, проведена его апробация. Протокол готов к основному сбору данных.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. Текстомер / Textometr. (2021–2026). Анализ сложности текста на русском языке. URL: <https://textometr.ru>
2. Cortivision Photon. Система функциональной ближней инфракрасной спектроскопии. Cortivision Sp. z o. o., Польша. URL: <https://cortivision.com>
3. Gazepoint GP3 HD. Eye Tracker для исследований. Gazepoint, Канада. URL: <https://gazept.com>

Ингибирование натрий-кальциевого обменника трициклическими антидепрессантами

Бойков С.И.^{1,*}, Сибаров Д.А.¹

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

*e-mail: sergei-boickov@mail.ru

Изучение механизмов фармакологической модуляции нейропатической боли остаётся важной задачей современной медицины. Один из ключевых факторов усиления нейропатической боли – гиперэкспрессия NMDA-рецепторов (NMDAR) в нейронах спинальных ганглиев, что приводит к повышению пре- и постсинаптической активности. Антагонисты NMDAR применяются для снижения этой избыточной активности и уменьшения гипералгезии. Трициклические антидепрессанты (ТСА) амитриптилин, дезипрамин, кломипрамин эффективно используются для терапии нейропатической боли. Их действие связано не только с ингибированием обратного захвата моноаминов, но и с воздействием на NMDAR.

Ранее мы показали, что терапевтические концентрации амитриптилина и дезипрамина подавляют NMDA-опосредованные токи за счёт усиления кальций-зависимой десенситизации рецепторов, что может быть связано с влиянием этих препаратов на натрий-кальциевый обменник (NCX), колокализированный с NMDAR. Вероятно, с этим связан противоболевой эффект лития и селективного блокатора обменника KB-R7943.

В настоящем исследовании мы впервые оценили прямое влияние амитриптилина, дезипрамина и кломипрамина (10 мкМ) на транспортные токи NCX в первичной культуре кортикальных нейронов крысы. В условиях блокады других ионных каналов и транспортеров, пэтч-кламп регистрация в конфигурации «целая клетка» показала выраженное подавление выходящего тока NCX: ~70% для амитриптилина, ~60% для дезипрамина и ~40% для кломипрамина.

Для получения значений IC_{50} ингибирования NCX амитриптилином мы регистрировали вольт-амперные характеристики (I–V) NCX с помощью «ступенчатого протокола» (Convery et al., 1999), адаптированного для нейронов (Boikov et al., 2025). Это предполагает фиксацию нейронов при наборе мембранных потенциалов от –120 до +60 мВ (шаг 10 мВ). Значение IC_{50} для ингибирования NCX амитриптилином составило ~10 мкМ.

Учитывая, что модуляция NMDAR ТСА имеет выраженный кальций-зависимый характер, их ингибирование токов рецептора терапевтическими концентрациями амитриптилина и дезипрамина, вероятно, определяется именно действием на обменник. Полученные данные указывают, что NCX может быть важной фармакологической мишенью ТСА, вносящей вклад в их анальгетический эффект при нейропатической боли.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. Convery et al., 1999. Pflugers Arch. doi: 10.1007/s004240050866.
2. Boikov et al., 2025. J. Evol. Biochem. Phys. doi: 10.1134/S0022093025060249.

Получение и очистка AAV2-CAG-Venus хлороформной экстракцией для интравитреальной доставки мышам линии СЗН

Бойченко Ю.-Д.С.^{1,*}

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

*e-mail: danaja01@mail.ru

Векторы на основе аденоассоциированного вируса (AAV) широко используются для доставки генов в сетчатку. Метод очистки влияет на титр, чистоту и безопасность вектора. В этой работе мы получили AAV2-CAG-Venus трансфекцией трех плазмид в клетках HEK293T, очистили хлороформным методом с PEG-осаждением и фильтрацией, провели интравитреальные инъекции мышам и оценили морфологию сетчатки, а также системные показатели.

Три плазмиды (содержащие ген Venus, капсидные белки AAV2 и хелперные гены) трансфицировали в клетки HEK293T. Через 72 часа оценили флуоресценцию Venus на флуоресцентном микроскопе и количественно проанализировали в ImageJ. Клетки собрали, лизировали, вирус очистили хлороформной экстракцией, осадили PEG-8000 и пропустили через фильтр 0.22 мкм. Титр определили методом qPCR. Мышам-самцам линии СЗН (агути) выполнили интравитреальные инъекции (объем 2 мкл, доза 1Е9 vg/мышь). Контрольные группы: PBS с 0.001% Pluronic F-68, ложный прокол (только игла), интактные мыши. Через 4 недели животных эвтаназировали. Глаза заморозили в сахарозе, нарезали на криотоме и окрасили гематоксилином для оценки морфологии сетчатки. Дополнительно взяли кровь для иммуноферментного анализа (ИФА).

Трансфекция HEK293T привела к экспрессии Venus, подтвержденной флуоресцентной микроскопией и количественным анализом в ImageJ. Очистка хлороформом с PEG и фильтрацией позволила получить вектор с титром 1.7Е9 копий/мкл. Гистология сетчатки (окраска гематоксилином) показала сохранность слоёв сетчатки во всех группах, без видимых признаков токсичности.

Хлороформная экстракция с PEG-осаждением и фильтрацией – эффективный и безопасный метод очистки AAV2-CAG-Venus для интравитреальной доставки. Вектор не вызывает патологических изменений морфологии сетчатки. Работа создаёт основу для дальнейших исследований AAV-опосредованной доставки в сетчатку в контексте эволюционной физиологии.

Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00264-26-00).

Список литературы

1. Negrini M., Wang G., Heuer A., Björklund T., Davidsson M. 2020. AAV Production Everywhere: A Simple, Fast, and Reliable Protocol for In-house AAV Vector Production Based on Chloroform Extraction. Current Protocols in Neuroscience 93.

Влияние спортивной специализации на гипоксическую устойчивость организма

Борисенко Н.С.^{1,*}, Максимов А.Л.²

¹Военный институт физической культуры, Санкт-Петербург, Россия

²Институт физиологии ФИЦ Коми УрО РАН, Сыктывкар, Россия

*e-mail: x-box7@mail.ru

В настоящее время исследованиями показано, что гипоксическая устойчивость организма человека определяется, как рядом фенотипических факторов, так и генетических особенностей организма, которые в значительной степени могут влиять на результативность спортсменов. В этой связи целью исследования было изучение взаимосвязи гипоксической устойчивости у спортсменов высоких разрядов, занимающихся лыжными гонками и плаванием на средние и длинные дистанции. Учитывая, что эти оба вида спорта связаны с систематическими длительными и тяжелыми физическими нагрузками, что в определенной степени формирует состояние гипоксии, представляло интерес изучить особенности функционального ответа организма на комбинированное воздействие гипоксии и гиперкапнии во время дыхания в замкнутом пространстве (ререспирация). В исследовании участвовали 20 лыжников и 21 пловец в возрасте 20 ± 1.2 г., имеющих спортивную квалификацию не ниже 1 разряда. Обследуемые выполняли специальную 3-х мин. пробу с ререспирацией при дыхании из мешка типа Дугласа, в который предварительно каждый обследуемый совершал трехкратный выдох объемом равным его ЖЕЛ. По окончании дыхания в мешке анализировался уровень O_2 и CO_2 , пульсоксиметром фиксировалось значение насыщения гемоглобина кислородом и ЧСС, на основании полученной эмпирически формулы рассчитывался индивидуальный индекс гипоксически-гиперкапнической устойчивости (ИГГУ) спортсмена. Оказалось, средние значения изученных показателей в группе лыжников составляли: O_2 – $12.2\% \pm 0.2$; CO_2 – $7.4\% \pm 0.2$; SpO_2 – $94\% \pm 0.5$; ЧСС– 78 уд/мин ± 2.3 ; ИГГУ– 3.9 ед. В группе пловцов аналогичные показатели составляли: O_2 – $13.2\% \pm 0.2$; CO_2 – $6.5\% \pm 0.2$; SpO_2 – $96\% \pm 0.3$; ЧСС– 72 уд/мин ± 1.6 ; ИГГУ– 6.8 ед. Исходя из нормального распределения, уровень статистической значимости между сопоставимыми показателями по группе лыжников и пловцов различался в пределах $p < 0.05$ – 0.001 . Полученные результаты показали, что у пловцов уровень ИГГУ выше, чем у лыжников. Это, по всей видимости, связано с особенностью данного вида спорта, где в процессе тренировок организм систематически адаптируется к специфике дыхания при выдохе в воду, что связано не только с задержками дыхания, но и преодолением сопротивления выдоха в воду на фоне тяжелой физической нагрузки, чего нет у лыжников.

Стратегии эпигенетического перепрограммирования клеток мозга

Бородинова А. А.^{1,2,*}, Балабан П.М.^{1,2}

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

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

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

В основе многих нейропатологий может лежать потеря клеточной идентичности и гибель определенных клеточных популяций. Одним из подходов для коррекции патологического фенотипа является использование малых молекул и/или клеточно-специфичных транскрипционных факторов (TF), регулирующих траектории клеточной дифференцировки и специализации.

В классическом понимании, в основе клеточной специализации лежат определенные транскрипционные программы, стабильность которых обеспечивается работой репрессорных комплексов. Изменение эпигенетического ландшафта может облегчать доступ различных TF в составе активаторных комплексов к определенным участкам генома. В некоторых случаях, это может создавать благоприятные условия для клеточного перепрограммирования благодаря индукции клеточно-специфических транскрипционных программ.

В нашей работе были исследованы возможности клеточного перепрограммирования в нейроглиальных культурах крысы и культурах глиии человека. На первом этапе работы мы исследовали, как деконденсация хроматина, вызванная ингибиторами гистондеацетилаз (HDAC) широкого спектра действия, влияет на дифференцировку клеток в первичных нейроглиальных культурах крысы. По данным РНК-секвенирования, были найдены дифференциально-экспрессируемые мастер-регуляторы – TF и нейротрофины, контролирующие дифференцировку нейронов и глиии. В ходе количественного ПЦР анализа, было обнаружено снижение мРНК экспрессии маркеров глиии (астроцитов, олигодендроцитов) и рост некоторых нейрональных маркеров. Полученные результаты позволяют предположить, что продолжительная деконденсация хроматина под действием ингибиторов HDAC может запускать нейрон-специфичные транскрипционные программы, и, вероятно, способствует клеточному перепрограммированию.

На втором этапе работы было начато исследование роли определенных TF в качестве триггера перепрограммирования глиии в нейроны. В работе использовали вирусные векторы для оверэкспрессии TF в культурах глиии человека. Поскольку эффективность связывания TF с регуляторными областями генов может быть снижена в участках закрытого хроматина, мы дополнительно использовали малые молекулы для ремоделирования хроматина. В ходе пилотных экспериментов было показано, что использование комбинированного подхода, сочетающего декомпактизацию хроматина с действием нейроиндукторных TF, стимулирует перепрограммирование глиии в нейроны. Это открывает новые пути для компенсации патологий нервной системы, связанных с потерей клеточной идентичности.

Циркадианный ритм гормонов и обмена веществ в модели кадмий-индуцированного окислительного стресса у крыс

Будкевич Р.О.^{1,*}, Будкевич Е.В.¹

¹Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь, Россия

*e-mail: rbudkevich@ncfu.ru

Окислительный стресс (ОС) – это нарушение баланса между антиоксидантами и выработкой активных форм кислорода, которые возрастают при действии кадмия. Это эффект связан с белками сульфгидрильных групп и истощением уровня глутатиона (Unsal et al., 2020). Действие кадмия через ОС нарушает нейроэндокринную регуляцию на уровне гипоталамуса с изменением циркадианной ритмичности (ЦР), с изменением ЦР половых гормонов (Lafuente, 2013). Нет данных о возможности моделирования ОС при действии кадмия для изучения ЦР гормонов и метаболических процессов. Целью данной работы является оценить модель кадмий-индуцированного ОС у крыс по показателям ЦР мелатонина, кортизола, пролактина, эстрадиола, тестостерона и ЦР обмена веществ.

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar в стандартных условиях (12С:12Т). Через 1 месяц после употребления хлорида кадмия с питьевой водой (50 ppm) подтверждали ОС по уровню метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ и изменению концентрации антиоксидантных ферментов и глутатиона с использованием ИФА метода, а также оценивали ЦР уровня гормонов в 6 интервалах времени (10 ч, 14 ч, 18 ч, 22 ч, 2 ч, 6 ч). В метаболических клетках (Panlab, Harvard Apparatus) регистрировали расход энергии (ЕЕ) и дыхательный коэффициент (RQ). Результаты обработаны с использованием косинор-анализа и ANOVA (ПО «Statistica 10.0»).

Показано, что пероральное поступление кадмия приводит к снижению синтеза глутатиона, сопровождаясь повышением серосодержащих его предшественников – гомоцистеина и цистина при одновременном снижении концентрации метионина, глицина и глутаминовой кислоты. Нарушалась ферментативная активность со снижением глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и каталазы, что подтверждает формирование ОС. Оценка ЦР выявила амплитудные колебания мелатонина с повышением его уровня днем и снижением в ночное время с разрушением ЦР эстрадиола и кортизола и смещением акрофазы тестостерона на более раннее время. Наблюдалось снижение среднесуточного показателя ЕЕ, со смещением акрофазы ЦР RQ на более раннее время суток.

Таким образом, поступление кадмия с питьевой водой у крыс (50 ppm) 1 месяц вызывает ОС, подтверждаемый нарушением синтеза глутатиона и снижением антиоксидантных ферментов, что приводит к амплитудно-фазовым изменениям ЦР мелатонина и тестостерона, и разрушением ЦР эстрадиола и кортизола, сопровождается смещением ЦР дыхательного коэффициента. Данная модель ОС может использоваться для изучения ЦР гормонов и метаболических процессов.

Исследование частично выполнено за счет гранта РНФ № 25-26-00766.

Список литературы

1. Unsal V, Dalkiran T, Çiçek M, Kölükçü E. 2020. The Role of Natural Antioxidants Against Reactive Oxygen Species Produced by Cadmium Toxicity: A Review. Adv Pharm Bull. 10(2):184
2. Lafuente A. 2013. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. Food Chem Toxicol. 59:395

Центральные механизмы адаптации и дезадаптации при физических нагрузках на выносливость

Бурых Э. А.¹

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

*e-mail: edwb66@mail.ru

Понятие физической выносливости имеет два взаимосвязанных аспекта. Первый относится к способности организма длительно сохранять физическую работоспособность при высоких нагрузках. Второй относится к области психологии и нейрофизиологии и характеризует способность индивидуума преодолевать трудности, возникающие на определенном этапе длительной или/и интенсивной нагрузки. В первую очередь речь идет о чувстве усталости. Оно формируется на фоне периферического (мышечного) и центрального (супраспинального) утомления.

Феномен Орбели–Гинецинского говорит о том, что при утомлении мышц на фоне электрической стимуляции они могут частично увеличивать силу сокращений при стимуляции мышечного симпатического нерва. На основе этого феномена Л.А. Орбели была сформулирована концепция адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы. Механизмы адаптации мышц к нагрузкам, в том числе опосредованные их симпатoadреналовой активацией при утомлении в настоящее время интенсивно изучаются.

Способность к волевому продолжению работы на фоне усталости может иметь разнонаправленные последствия для организма. С одной стороны, более выраженные отклонения гомеостаза, возникающие при продолжении нагрузки на фоне утомления, формируют более выраженный структурно-функциональный след и являются импульсом для суперкомпенсации и роста физической работоспособности в процессе адаптации к периодически повторяющимся нагрузкам. С другой стороны, работа до выраженного истощения мышечного ресурса, поддерживаемая ЦНС, может привести к неблагоприятному воздействию продуктов мышечного метаболизма на ЦНС, т.н. цитокиновому шторму, срыву адаптации, как к физическим нагрузкам, так и к дезадаптации в более широком смысле, проявляющейся в нарушениях физического и психического здоровья.

Таким образом, ЦНС является как центральным управляющим механизмом адаптации к физическим нагрузкам на выносливость, так и мишенью воздействия перегрузок, возникающих вследствие неоптимального управления во время мышечного утомления. Нарушение работы ЦНС при таких перегрузках может приводить к дезадаптации организма.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Влияние новых производных цианотиоацетамида на уровень гликемии при моделировании острого рифампициново-изониазидно-пиразинамидного гепатита у крыс

Бухтоярова Д.Р.^{1,*}, Бибики Е.Ю.¹, Тильченко Д.А.¹, Кривоколыско С.Г.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России, Луганск, Россия

²ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля»
Министерства науки и высшего образования РФ, Луганск, Россия

*e-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

Туберкулёз остаётся одной из ведущих причин смертности от инфекционных заболеваний в мире, что делает необходимым применение комбинированной химиотерапии, включающей рифампицин, изониазид и пиразинамид. Однако сочетанное использование этих препаратов часто приводит к развитию тяжёлых гепатотоксических реакций. Печень играет ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, осуществляя глюконеогенез, гликогенолиз и утилизацию инсулина. Поражение гепатоцитов при приёме туберкулостатиков неизбежно сказывается на углеводном обмене, что клинически может проявляться гипергликемией или, напротив, гипогликемией при тяжёлой печёночной недостаточности. Нами разработана новая модель острого рифампициново-изониазидно-пиразинамидного гепатита у крыс с использованием высоких доз изониазида и пиразинамида (по 1/5 от LD50) и минимальной дозы рифампицина (1/126 от LD50). Такая комбинация позволила индуцировать преимущественно гепатоцеллюлярный тип повреждения и приблизить модель к клиническим ситуациям, когда гепатотоксичность развивается на фоне стандартных режимов противотуберкулёзной терапии.

Эксперимент выполнен на 80 белых крысах-самцах массой 250–300 г. Сформированы 8 групп: интактная, контрольная, референтная (адеметионин в дозе 72 мг/кг) и пять опытных групп (производные цианотиоацетамида с шифрами TD-0331, d02-123, mar-014, mar-037, mar-075) в дозе 5 мг/кг. Для моделирования гепатита всем крысам, кроме интактных, в течение 5 суток внутрижелудочно вводили: рифампицин в дозе 150 мг/кг, изониазид – 240 мг/кг, пиразинамид – 760 мг/кг. С 6 по 12 сутки опытные группы получали производные цианотиоацетамида внутрижелудочно, а референтная группа – адеметионин внутривентрально. На 13-е сутки проводили забой.

В интактной группе средний уровень глюкозы составил 4.0 ммоль/л. В контрольной группе зафиксировано повышение гликемии до 6.23 ммоль/л, что на 55.8% выше интактного показателя. В референтной группе уровень гликемии составил 6.77 ммоль/л, что превышает контрольный показатель на 8.7%. В группе крыс, получавших TD-0331, уровень гликемии составил 4.8 ммоль/л, что лишь на 0.8 ммоль/л выше интактного показателя. В группе mar-014 уровень гликемии снизился до 5.93 ммоль/л, что ниже значений в контрольной группе на 4.8%. Соединения d02-123 и mar-075 показали близкие результаты – 6.09 и 6.10 ммоль/л соответственно, что ниже показателей в контрольной группе на 2.2% и 2.1%.

Соединение **TD-0331** продемонстрировало выраженную способность нормализовать углеводный обмен, приблизив показатель гликемии к значениям интактных животных.

Список литературы

1. Бухтоярова Д.Р., Кривоколыско С.Г., Бибики Е.Ю. 2025. Антиоксидантная и гепатопротекторная активность анальгетических и противовоспалительных производных цианотиоацетамида. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. № 4(61): 5-21.

Влияния локального воспаления на динамику тромбообразования и архитектуру гемостатического сгустка

Быков Г.А.^{1,*}, Никитин Н.С.^{1,2}, Обыденный С.И.^{1,2}, Пантелеев М.А.^{1,2,3}

¹ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Москва, Россия

*e-mail: bygeoall@yahoo.com

При повреждении кровеносной системы запускается формирование гемостатических сгустков. В случае воспаления, компоненты иммунной системы взаимодействуют с системой гемостаза. При системном воспалении моноциты активируют эндотелий, запуская экспрессию тканевого фактора, который активирует свертывание крови. Взаимодействие активированных тромбоцитов с нейтрофилами может приводить к формированию внеклеточных ДНК-ловушек, которые напрямую активируют систему свертывания и защищают сформированный сгусток от тромболитических ферментов.

В данной работе изучалось влияния локального воспаления на динамику тромбообразования и архитектуру гемостатического сгустка.

В модели индуцированного FeCl_3 тромбоза воспаление вызывалось подкожным введением раствора липополисахарида (ЛПС) за 3 часа до введения мыши наркоза. Видеофиксация процесса формирования тромба в сонной артерии производилась с помощью флюоресцентной микроскопии. В модели почечного кровотечения ЛПС вводился внутривенно. После обезболивания на мыши выполняли срединную лапаротомию и изолировали левую почку. С помощью биопсийной иглы в почке создавали раневой канал, а через 60 мин после нанесения ранения почку извлекали для гистологического анализа. Полученные после быстрого замораживания срезы окрашивали методом непрямой иммунофлуоресценции. Для анализа данных использовался статистический критерий Манна-Уитни.

В модели FeCl_3 тромбоза время начала тромбообразования при введении ЛПС не отличалось от контрольного эксперимента (К. 406 ± 189 с vs. ЛПС 522 ± 338 с; $p > 0.05$). Нет различий в максимальной высоте тромба (К. 560 ± 65 мкм vs. ЛПС 650 ± 73 мкм; $p > 0.05$) и в начальной скорости роста тромба (К. $(1 \pm 0.8) \times 10^{-4}$ мм²/с vs. ЛПС $(4 \pm 0.6) \times 10^{-4}$ мм²/с; $p > 0.05$). Остаточная высота тромба была выше при введении ЛПС (К. 250 ± 237 мкм vs. ЛПС 595 ± 107 мкм; $p < 0.05$). В модели почечного кровотечения площади тромбоцитарного сигнала (К. 3900 ± 1800 мкм² vs. ЛПС $47\,000 \pm 44\,000$ мкм²; $p > 0.05$) и сигнала от фибриногена (К. $117\,000 \pm 33\,000$ мкм² vs. ЛПС $120\,000 \pm 120\,000$ мкм²; $p > 0.05$) не различались, тогда как площадь сигнала ядер в эксперименте с ЛПС снижалась относительно контроля (К. $11\,000 \pm 9000$ мкм² vs. ЛПС. 3200 ± 400 мкм²; $p < 0.05$).

Локальное воспаление не ускоряет FeCl_3 -индуцированное тромбообразование, однако приводит к более длительной персистенции тромба. При крупных ранениях локальное воспаление не изменяет фибриновый/тромбоцитарный компонент гемостатического сгустка, но снижает накопление ядерных клеток.

Дезорганизация профиля ко-экспрессии гена катехол-О-метилтрансферазы в мозжечке в животных моделях расстройств аутистического спектра

Ваганова А.Н.^{1,*}, Фесенко З.С.¹, Сылко П.А.¹, Бельская Н.Д.¹, Вольнова А.Б.¹,
Гайнетдинов Р.Р.¹

¹*Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: a.n.vaganova@spbu.ru

Расстройства аутистического спектра (РАС) ассоциированы с нарушениями функций мозжечка, в частности, дофаминового сигналинга в данной структуре. Целью исследования стала оценка ко-экспрессии генов, связанных с дофаминовым сигналингом в мозжечке, и дезорганизации выявленных взаимосвязей в животных моделях РАС.

Для сравнительного анализа были использованы результаты транскриптомных исследований мозжечка в моделях РАС на мышах, депонированные в репозитории GEO под номерами GSE144046 (модель $Cul3^{+/-}$) и GSE144277 (модель $MBD5^{+/GT}$). Взаимосвязь экспрессии генов оценивали с помощью анализа взвешенных сетей ко-экспрессии (WGCNA) на выборке из 5000 наиболее вариабельных генов для каждого набора данных. Анализ проводился с помощью программного пакета BioNERO, функциональная аннотация по классификаторам Gene Ontology – с использованием пакета clusterProfiler.

После отбора 5000 наиболее вариабельных по уровню экспрессии генов в обоих исследованиях, в число генов для дальнейшего анализа был включён только один ген, задействованный в дофаминовом сигналинге, кодирующий катехол-О-метилтрансферазу, *Comt*. Как в контрольных группах, так и у модельных животных ген *Comt* в мозжечке ко-экспрессировался с генами, участвующими в регуляции трансляции, включая трансляцию в синапсах.

Анализ сетей ко-экспрессии подтвердил снижение коэффициентов кластеризации в обеих животных моделях РАС (с 0.34 до 0.23 при гаплонедостаточности $Cul3^{+/-}$ и с 0.64 до 0.59 при гаплонедостаточности $MBD5^{+/GT}$), что свидетельствует о потере взаимосвязей между генами, участвующими в общих биологических процессах с *Comt*. При этом у мышей с $Cul3^{+/-}$ установлена потеря связности и плотности сети из-за утраты корреляций экспрессии между генами, в то время как у мышей $MBD5^{+/GT}$ наблюдалось расширение сети ко-экспрессии за счёт увеличения числа генов с 980 (у дикого типа) до 2100 (в модели РАС). Однако это усложнение сопровождалось снижением числа значимых корреляций в пересчете на отдельный ген. Выявленные изменения затрагивали экспрессию генов, связанных с трансляцией в синапсе.

Таким образом, в двух моделях РАС отмечена общая тенденция к дезорганизации сети ко-экспрессии гена *Comt*, активность которого в мозжечке сопряжена с регуляцией синаптической трансляции. Это указывает на потенциальную вовлеченность продукта гена *Comt*, регулирующего содержание дофамина в тканях, в регуляцию работы мозжечка и нарушение связанных с ним процессов при РАС.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-25-00264).

Морфофункциональные и клинико-лабораторные особенности спортсменов различных специализаций

Ванюков В.В.^{1,*}, Булатова И.А.¹, Сиротин А.Б.²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

²ГБУЗ ПК «Врачебно-физкультурный диспансер», Пермь, Россия

*e-mail: vladvanuykov@mail.ru

Цель. Оценить антропометрические, инструментально-функциональные и лабораторные показатели у спортсменов разных специализаций.

Материалы и методы. В поперечное исследование включены данные 247 спортсменов разных видов спорта: баскетбол ($n = 50$), волейбол ($n = 45$), вольная борьба ($n = 55$), гребля ($n = 24$), лёгкая атлетика ($n = 45$), тяжёлая атлетика ($n = 28$). Проведен ретроспективный анализ медицинских карт с показателями антропометрии, кистевой динамометрии, функциональных проб, нагрузочных тестов, эхокардиографии, общего анализа крови и мочи. Межгрупповые сравнения выполнялись с использованием критерия Краскела-Уоллиса и дисперсионного анализа (ANOVA / критерий Уэлча) с последующими попарными сравнениями (U-критерий Манна-Уитни, t-критерий) и многоуровневой коррекцией р-значений (метод Холма и FDR-коррекция Бенджамини-Хохберга). Взаимосвязи изучались с помощью корреляции Спирмена, а для оценки независимого вклада вида спорта построены множественные линейные регрессионные модели.

Результаты. Выявлены выраженные межгрупповые различия ($p < 0.001$ после коррекции). Наибольшие показатели роста зафиксированы у волейболистов (медиана 1.80 м), массы тела и силы кисти – у тяжелоатлетов (79 кг и 48.5 кг соответственно). Наиболее высокий индекс массы тела характерен для борцов (26.3 кг/м²). Эхокардиография выявила значимые различия в морфологии сердца. У тяжелоатлетов отмечен наибольший конечный диастолический объём (119 мл), у борцов и гребцов – значительно увеличенная толщина миокарда (более 7 мм). Функциональные пробы показали наименее благоприятные значения индекса Руфье, характеризующего реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку, у гребцов (8.8). Статистически значимые различия обнаружены в системе крови. Самый высокий уровень гемоглобина и количество эритроцитов зарегистрированы у тяжелоатлетов (145.6 г/л и $5.17 \times 10^{12}/л$ соответственно), самый низкий – у гребцов (125.9 г/л и $4.47 \times 10^{12}/л$). Корреляционный анализ выявил сильные взаимосвязи ($r > 0.70$) между антропометрическими параметрами и морфофункциональными показателями, а также между силовыми характеристиками.

Заключение. Результаты исследования убедительно демонстрируют, что специфика тренировочных нагрузок формирует дисциплинарно-специфические морфофункциональные профили спортсменов.

Влияние введения низких доз 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксина беременным крысам на формирование коры головного мозга у потомства

Васильев Д.С.^{1,*}, Туманова Н.Л.¹, Дубровская Н.М.¹, Милов С.И.¹, Пахомов К.В.¹

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

*e-mail: dvasilyev@bk.ru

2,3,7,8-Тетрахлордibenзо-п-диоксин (ТХДД) – высокотоксичный загрязнитель окружающей среды с тератогенными эффектами. Пренатальное воздействие высоких доз ТХДД вызывает выраженные структурные аномалии головного мозга. Однако последствия воздействия низких доз, которые не приводят к грубым порокам развития, остаются недостаточно изученными.

Беременным крысам Wistar на 14-й день гестации однократно перорально вводили ТХДД в дозе 0.1 мкг/кг (контролю – оливковое масло). У потомства оценивали: массу тела и выполнение неврологических рефлексов в течение первой недели жизни; ультраструктуру ткани коры с помощью электронной микроскопии на P5, P10 и P20; активность каспаз-3 и -9 и количество пирамидных нейронов в теменной области коры на P20; Когнитивные функции оценивали на P90 в тесте распознавания новых объектов и в водном лабиринте Морриса.

У детёнышей, подвергшихся воздействию ТХДД *in utero*, были выявлены следующие нарушения: снижение массы тела с 1-го по 8-й постнатальный день и уменьшение среднесуточного привеса, нарушение развития неврологических рефлексов, указывающее на дисфункцию сенсомоторной коры. Электронная микроскопия выявила у таких животных признаки задержки формирования нейрона, созревания нейронов и синаптических контактов, задержку миелинизации, а также наличие микротромбоза и деструктивных изменений нейронов. На P20 у них было обнаружено повышение активности проапоптотических каспаз-3 и -9 и снижение количества пирамидных нейронов в коре, что указывает на избыточную активацию апоптоза в постнатальном периоде. На P90 у них отмечалось нарушение пространственной памяти в водном лабиринте Морриса и снижение способности к различению новых объектов.

Таким образом, воздействие ТХДД *in utero* даже в низкой дозе (0.1 мкг/кг) вызывает задержку созревания кортикальной ткани, избыточную активацию апоптоза и долгосрочные когнитивные нарушения у потомства. Полученные данные свидетельствуют о высокой чувствительности развивающегося мозга к действию низких доз диоксина.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Нейрофизиологические корреляты быстрого вербального научения у детей в норме и при нарушении слуховой функции

Васильева М.Ю.^{1,*}, Князева В.М.¹, Дмитриева Е.С.¹, Вершинина Е.А.², Гарбарук Е.С.³,
Бобошко М.Ю.⁴, Александров А.А.¹

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет,
Санкт-Петербург, Россия

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

³ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский
Университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: marinajv@list.ru

Быстрое усвоение новой лексики является критическим звеном в формировании обширного лексикона и необходимо для эффективного овладения родным языком. Показано, что при освоении родного языка критическую роль играет нейрокогнитивный механизм быстрого научения, т.н. «*fast-mapping*», опосредующий формирование репрезентаций новых словоформ при однократном предъявлении языковых единиц (Carey & Bartlett, 1978). В случае патологии слуховой функции, особенно при поздних сроках ее выявления, естественный процесс овладения родным языком в значительной степени нарушен и ограничен. В связи с этим для данной популяции слабослышащих детей вопрос эффективного усвоения новой лексики является чрезвычайно актуальным. Целью настоящего исследования было изучение характеристик вызванных потенциалов мозга при быстром научении новой лексике у детей с нарушением слуха.

Участниками были дети-дошкольники с двусторонней хронической нейросенсорной тугоухостью (НСТ), бинаурально протезированные слуховыми аппаратами (после 3-х лет) и типично развивающиеся дети. Использовали парадигму быстрого научения: однократное предъявление аудиально-визуальных пар «слово-объект» (Vasilyeva et al., 2019). Акустические стимулы: двусложные слова и псевдослова с родной фонологией, выравненные по акустическим характеристикам. Каждой аудиальной словоформе соответствовал визуальный семантический референт. Регистрацию ВП проводили в условиях пассивного прослушивания знакомых и новых словоформ.

Результаты показали значимое увеличение амплитуды ВП на предъявление новых словоформ родного языка, использованных в задаче научения по сравнению с контрольными стимулами в группе детей с НСТ. У типично развивающихся детей получен значимый эффект однократного семантического научения, зарегистрированный как уменьшение амплитуды компонента N400 на вновь выученные словоформы, по сравнению с контрольными стимулами. Изменения амплитуды ВП в ответ на предъявление знакомых слов не выявлено в обеих группах детей.

Полученные результаты позволяют заключить, что наблюдаемая инверсия характеристик ВП на новые словоформы у детей с нарушением слуха отражает различия в механизмах лексико-семантической обработки при усвоении новых слов родного языка у здоровых и слабослышащих детей и может рассматриваться важным маркером специфики формирования нейрональных сетей, вовлеченных в обработку родного языка в развивающемся мозге в условиях патологии слуховой функции. Дальнейшие исследования являются крайне актуальными в плане разработки новых нейро-реабилитационных и образовательных технологий для данной популяции детей.

Список литературы

1. Carey S., Bartlett E. Acquiring a single new word. *Child Lang. Dev.* 1978. V. 15. P. 17–29.
2. Vasilyeva M., Knyazeva V., Aleksandrov A., Shtyrov Y. 2019. Neurophysiological correlates of fast mapping of novel words in the adult brain. *Front Hum Neurosci.* 13:304.

Компьютеризированные методы измерения фузионных резервов

Васильева Н. Н.^{1*}, Рожкова Г. И.¹, Грачева М. А.¹, Белокопытов А. В.¹

¹ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

*e-mail: nn_vasilyeva@mail.ru

Фузионные резервы (ФР) входят в число базовых показателей для оценки состояния бинокулярного зрения и дифференциальной диагностики его нарушений у детей и взрослых. ФР характеризуют совместную работу окуломоторных, аккомодационных и сенсорных механизмов фузии, прочность и помехоустойчивость сфузированных образов.

В функциональной зрительной диагностике задача адекватного измерения ФР приобретает все большую актуальность для создания оптимальных режимов зрительной работы в процессе обучения и профессиональной деятельности, разработки офтальмоэргономических рекомендаций и подходов к тренировке ослабленных зрительных функций.

Общепринятых тестов для оценки ФР в настоящее время нет. К классическим процедурам относят призмный и синоптофорный методы, которые имеют ряд недостатков, ограничивающих возможность стандартизации процедуры измерений: дискретность измерений, высокую субъективность получаемых результатов, недостаточную точность и воспроизводимость и др.

На протяжении более 30 лет в ИППИ РАН разрабатываются и внедряются в практику интерактивные компьютерные программы, предназначенные для измерения ФР в различных режимах: «Клинок» (Рожкова и соавт., 1996), «Фурор», «Фузия» (Большаков, Рожкова, 2013). Программы основаны на том или ином методе сепарации изображений для левого и правого глаза (цветовом или поляризационном), позволяют генерировать на дисплеях разнообразные тест-объекты (геометрические фигуры, изображения животных и предметов, случайно-точечные стереограммы), расширяют временной и скоростной диапазоны традиционных измерительных и тренировочных аппаратных процедур, реализуют возможность объективно контролировать субъективные отчеты испытуемых.

Сравнение результатов, полученных при помощи компьютеризированных методов оценки ФР и традиционных измерений на синоптофоре, продемонстрировало преимущество компьютерных методов в отношении точности и воспроизводимости результатов, что дает возможность стандартизировать процедуру измерений ФР, а также включать программы в коррекционно-развивающий процесс, направленный на тренировку зрительных механизмов.

Список литературы

1. Большаков А.С., Рожкова Г.И. Интерактивная тестовая программа для оценки состояния и тренировки фузионных механизмов бинокулярного зрения ФУЗИЯ. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013610975 от 09.01.2013.
1. Рожкова Г.И. и др. Интегрированный лечебно-диагностический комплекс программ АКАДЕМИК. 1996. Сертификат соответствия «РОСС RU. СП07.Н00035».

Снижение динамической сложности кортикальных сетей как маркер тяжести нарушений при височной эпилепсии

Великоборец Г.С.^{1,*}, Синяк Д.С.¹, Зубарева О.Е.¹

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

*e-mail: velikoborecz90@mail.ru

Эпилепсия – распространенное неврологическое нарушение, характеризующееся возникновением спонтанных припадков. Оно может рассматриваться как нарушение динамики нейронных сетей, при котором мозг переходит между устойчивыми и патологически неустойчивыми состояниями. Интериктальная ЭЭГ отражает не только спектральную мощность, но и траектории активности коры в пространстве состояний. Целью работы было выявить нелинейные ЭЭГ-маркеры сетевой дисфункции при хронической височной эпилепсии и оценить их связь с судорожной готовностью.

Исследование выполнено на крысах в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Эпидуральные электроды имплантировали над билатеральной первичной сенсомоторной и медиальной/задней парietальной ассоциативной корой. Из часовых фоновых записей отбирали безартефактные эпохи спокойного бодрствования вне приступов. В разных диапазонах рассчитывали энтропию Шэннона (mDistEn), многомасштабную энтропию (MSEn), сложность Лемпеля–Зива (Lempel–Ziv complexity) и параметры рекуррентного анализа (RQA).

При эпилепсии выявлено частотно-специфическое упрощение кортикальной динамики. mDistEn снижалась в диапазонах 1–8, 13–32 и 32–80 Гц, а MSEn – в 8–13 и 13–32 Гц, что указывает на потерю геометрического разнообразия и многоуровневой организации активности. Lempel–Ziv complexity также уменьшалась, наиболее выражено в 13–32 Гц (–20.3%) и 32–80 Гц (–21.1%), что сопровождалось сужением символического репертуара. Основной эффект заключался не в широкополосном изменении ЭЭГ, а в потере динамического разнообразия в бета-, и гамма-диапазонах.

Фазово-пространственный и рекуррентный анализ показал сокращение доступной области состояний, рост рекуррентности, детерминизма и ламинарности, что соответствует повторяющимся и «застревающим» траекториям активности. Парный анализ ламинарных состояний выявил снижение доли устойчивых совместно-ламинарных состояний между каналами, особенно в гомологичных сенсомоторных и задних ассоциативных отведениях. Хроническая эпилепсия сочетает локальную динамическую ригидность с ослаблением координации между областями коры. Животные, у которых после введения пентилентетразола развивались судороги, имели более низкие фоновые показатели энтропии и сложности. Полученные данные позволяют рассматривать сжатие пространства состояний кортикальных сетей как интериктальный маркер тяжести сетевой дисфункции и судорожной готовности.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. Moraes, M.F.D., de Castro Medeiros, D., Mourao, F.A.G., Cancado, S.A.V., & Cota, V.R. (2021). Epilepsy as a dynamical system, a most needed paradigm shift in epileptology. *Epilepsy & behavior : E&B*, 121(Pt B), 106838. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106838>
2. Cofré, R., & Destexhe, A. (2025). Entropy and Complexity Tools Across Scales in Neuroscience: A Review. *Entropy* (Basel, Switzerland), 27(2), 115. <https://doi.org/10.3390/e27020115>

Интервальная электростимуляция миотуб воспроизводит эффекты сократительной активности в скелетной мышце

Вепхвадзе Т.Ф.^{1,*}, Якупова Э.И.¹, Махновский П.А.¹, Попов Д.В.¹

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

*e-mail: anegina13@gmail.com

Электростимуляция миотуб является популярной клеточной моделью для изучения эффектов сократительной активности скелетной мышцы. Большинство исследований в этой области используют непрерывную (1-5 Гц) стимуляцию, которая не воспроизводит ритмических сокращений, характерных для скелетной мышцы *in vivo*.

Цель работы – исследовать эффекты интервальной электростимуляции миотуб, моделирующей паттерн активности скелетной мышцы при ритмических сокращениях. Исследование было проведено на мышинных иммортализованных миобластах клеточной линии C2C12. Миотубы C2C12 на 9 день дифференцировки стимулировали 1 ч в непрерывном (1-Гц импульсы с чередующейся полярностью, сила тока 5.8 мА/лунка) или интервальном режиме (500-мс пачки, состоящие из 2-мс 45-Гц импульсов чередующейся полярности, период 1000 мс). для оценки динамики экспрессии генов в течение 3 ч восстановления. Электростимуляцию проводили в 6-луночном планшете: в каждом планшете клетки в пяти лунках стимулировали по одному из протоколов, а одна лунка использовалась в качестве нестимулируемого контроля.

Несмотря на сопоставимое увеличение секреции лактата, интервальная стимуляция вызвала более выраженное увеличение фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы ERK1/2^{T202/Y204} (Вестерн-блоттинг) и экспрессии генов, кодирующих транскрипционные факторы раннего ответа (*Nr4a1*, *Nr4a3*, *Egr1*, *Fos*, *Junb*, *Atf3* и *Ier2*), регуляторы фолдинга, протеостаза (*Hspa1a/b*, *Hspa5*, *Ddit3* и *Dnajb1*), и митохондриального биогенеза (*Ppargc1a*) (количественная ПЦР). Паттерн молекулярных ответов после интервальной стимуляции, в отличие от непрерывной стимуляции, оказался сопоставим с ответом скелетной мышцы на однократную аэробную физическую нагрузку.

Таким образом, предложенный протокол интервальной электростимуляции миотуб является более физиологически релевантным по сравнению с непрерывной стимуляцией и представляется перспективным для исследования эффектов сократительной активности на миотубах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (государственное задание FMFR-2024-0032).

Влияние повышенного уровня цАМФ на фотоответы красночувствительных колбочек *Danio rerio* в целой сетчатке

Веселов Я.С.^{1,*}, Калита А.Д.¹, Астахова Л.А.¹

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

*e-mail: vesjack@eiphb.ru

Палочки и колбочки – фоторецепторы, обладающие разной чувствительностью к свету. В фоторецепторах позвоночных фототрансдукция – процесс преобразования энергии квантов света в электрический сигнал – опосредуется циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ). В последние десятилетия снова особая роль отводится циклическому аденозинмонофосфату (цАМФ) в каскаде фототрансдукции. Для палочек показано, что цАМФ может регулировать чувствительность, кинетику фотоответа, и соотношение сигнал/шум. Информации о модулирующих функциях цАМФ в колбочках значительно меньше, однако регулирование чувствительности и кинетики фотоответа показаны и для них. Известно, что цАМФ влияет на активность протеинкиназы А (ПКА), которая фосфорилирует G-белок-связанную рецепторную киназу (GRK), модулируя скорость выключения фотоответа. Цель работы – исследовать влияние повышения цАМФ, вызываемого введением активатора аденилатциклазы, на параметры фотоответов красночувствительных (long wavelength sensitive, LWS) колбочек в составе целой сетчатки *Danio rerio*.

Эксперименты проводили на изолированных сетчатках методом *ex vivo* электроретинографии. Для выделения фоторецепторного потенциала применяли аспартат натрия, а ответ LWS колбочек выделяли предъявляя световые стимулы красного цвета ($\lambda > 600$ нм). Уровень цАМФ повышали при помощи форсколина.

Показано, что введение форсколина значимо влияет на некоторые параметры фотоответа LWS колбочек в составе целой сетчатки. После 20 минут инкубации увеличивалось время достижения пика фотоответа, а также замедление его выключения, но статистически значимого влияния повышенного уровня цАМФ на чувствительность LWS колбочек выявлено не было.

Наблюдаемые изменения кинетики ответа согласуются с результатами, полученными ранее для синечувствительных и зеленочувствительных колбочек *Danio rerio*, но, в отличие от них, повышения чувствительности при увеличении уровня цАМФ для LWS колбочек (в целой сетчатке) не обнаружено.

Данные согласуются с предположением о модуляции активности GRK через путь цАМФ-ПКА, способной замедлять выключение каскада. Однако по литературным данным мишеней для потенциальной цАМФ модуляции в наружных сегментах фоторецепторов значительно больше. Наблюдаемое изменение кинетики может объясняться как изолированным вкладом одной мишени, так и совокупным влиянием нескольких. Помимо этого, цАМФ может оказывать прямое влияние на элементы каскада фототрансдукции. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Поддержано РФФИ (№ 24-25-00260).

Апробация метода *in vivo* кальциевой визуализации активности мозжечка у мышей

Винокуров Е.К.^{1,*}, Маринина К.С.^{1,2}, Безпрозванный И.Б.^{1,2,3}

¹Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейробиологии, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

³Медицинский университет Внутренней Монголии, Хух-Хото, Внутренняя Монголия, Китай

*e-mail: gjlazik@gmail.com

Спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа (SCA3) относится к наследственным нейродегенеративным заболеваниям, при которых поражение мозжечка приводит к двигательным и когнитивным нарушениям (Klockgether et al., 2019). Одним из ключевых звеньев патогенеза SCA3 считается дисфункция клеток Пуркинье, поэтому особый интерес для анализа ранних функциональных нарушений составляет *in vivo* регистрация клеточной активности. Целью работы была апробация хирургического подхода для последующей *in vivo* кальциевой визуализации активности нейронов коры мозжечка в области LS-Crus I. Важно отметить, что ранее была опубликована всего одна работа (de Groot et al., 2020) с применением однофотонного миниатюрного микроскопа (минископа) на мозжечке у мышей дикого типа (WT), однако не проводились поведенческие тесты и не были исследованы нарушения нейрональной активности при нейродегенеративных процессах.

Эксперименты проводились на мышах WT. Для предварительного подбора координат выполнялась инъекция метиленового синего в мозжечок, после чего выбраны координаты относительно брегмы – AP: –0.54, ML: –0.22, DV: –0.25. Затем по подобранным координатам вводился аденоассоциированный вирус AAV5.Syn.GCaMP6f.WPRE.SV40. Через 3 недели животным имплантировалась градиентная линза (ГРИН-линза) для кальциевой визуализации, а еще через 2 недели устанавливалась опорная площадка для фиксации минископа.

В результате подтверждена техническая возможность стереотаксической инъекции вируса, имплантации ГРИН-линзы и установки опорной площадки в области коры мозжечка. При визуализации через минископ наблюдались флуоресцирующие нейроны, однако динамический кальциевый сигнал был слабым, что может отражать неспецифичность промотора Syn, особенности положения линзы и низкое отношение сигнал/шум. Анализ изображений с конфокального микроскопа подтвердил локальную экспрессию GCaMP6f, в том числе в области клеток Пуркинье и их дендритных волокнах. Следующим этапом станет апробация инъекций специфичного для клеток Пуркинье вируса AAV2/8-PCP2/L7-GCaMP6f-WPRE-pA на мышах дикого типа. При успешной регистрации кальциевой активности метод будет применен у мышей SCA3-84Q в сочетании с поведенческими тестами на моторные и когнитивные функции. Разрабатываемый подход может стать основой для сопоставления нейрональной динамики мозжечка с поведенческим фенотипом и оценки потенциальных терапевтических агентов, направленных на коррекцию патологической активности клеток Пуркинье.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2024-548.

Список литературы

1. Klockgether T., Mariotti C., Paulson H. 2019. Spinocerebellar ataxia. Nat Rev Dis Primers. 11;5(1):24.
2. de Groot A., van den Boom B., van Genderen R., Coppens ., van Veldhuijzen J., Bos J., Hoedemaker H., Negrello M., Willuhn I., De Zeeuw C., Hoogland T. 2020. NINscope, a versatile miniscope for multi-region circuit investigations. Elife. 14;9:e49987.

Формирование и укрепление трехчастных синапсов, восстановление когнитивных функций у мышей как следствие модуляции активности астроглиальных клеток при нейродегенеративных нарушениях

Власова О.Л.^{1,*}, Герасимов Е.И.^{1,2}, Андросова Т.А.¹, Берг М.К.¹, Большакова А.В.¹,
Безпрозванный И.Б.^{1,2}

¹Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

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

*e-mail: vlasova.ol@spbstu.ru

При развитии нейродегенеративных процессов существенно ослабевают синаптические контакты, которые в современной интерпретации принято рассматривать как трехчастные – нейрон-глиальные. Зачастую непосредственное воздействие на нейроны не приводит к положительным эффектам, поэтому в нашей работе мы изучали возможности модуляции активности глиальных клеток. Клетки глии не являются электрически возбудимыми, но отвечают на изменение внутриклеточной концентрации кальция, так называемые «кальциевые волны», активным синтезом и высвобождением различных глиотрансмиттеров, экспрессией высокого уровня транспортеров, регулируя при этом возбудимость нейронов, силу трехчастных синапсов и изменяя пластичность.

Мы модулировали внутриклеточную кальциевую сигнализацию в астроглиальных клетках путем воздействия на экзогенные метаболитные Gq рецепторы с использованием инструментов оптогенетики, а затем хемогенетики (Gerasimov E. et al., 2021; Gerasimov E. et al. 2023; Gerasimov E. et al., 2025). В экспериментах *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* было показано, что такие манипуляции приводят к увеличению числа грибовидных шипиков у нейронов, концентрации экспрессируемых астроцитами транспортеров глутамата, уменьшают уровень глиального маркера GFAP. Эти процессы способствуют усилению синаптических контактов, переходу глиальных клеток из реактивной в нормальную форму, а также, приводят к уменьшению числа амилоидных бляшек, восстановлению морфологии и электрофизиологической активности у нейронов и улучшению когнитивных способностей у 6-7-8-месячных мышей с моделью болезни Альцгеймера. Предполагается дальнейшая работа по определению механизмов наблюдаемых эффектов.

Работа выполнена в рамках научной тематики Соглашения № 075-15-2024-548 от 23.04.2024г. (с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации).

Список литературы

1. Gerasimov E., Erofeev A., Borodina A., Bolshakova A., Balaban P., Bezprozvanny I. and Vlasova O. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 9613.
2. Gerasimov E., Bezprozvanny I. and Vlasova O. Int. J. Mol. Sci., 2023, 24, 9969.
3. Gerasimov E., Berg M., Bolshakova A., Bezprozvanny I. and Vlasova O. Neural Plasticity, 2025, Article ID 9880933, 21 pages.

Механизм образования микрочастиц ядерными эритроцитами птиц

Волкова А.А.^{1,*}, Миндукшев И.В.¹

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

*e-mail: 10a.a.volkova@gmail.com

Концепция, связывающая образование микрочастиц эритроцитами млекопитающих с процессами старения и гибели клеток, может быть неприменима к птицам. У ядерных клеток этот процесс может выполнять регуляторные и защитные функции, однако точная роль микрочастиц в жизненном цикле эритроцитов птиц остается малоизученной.

В работе изучен механизм формирования микрочастиц эритроцитами птиц в условиях окислительного и кальциевого стресса. Объектом исследования были клетки крови взрослых самок перепелов породы Техас ($n = 12$). Образование микрочастиц анализировали в условиях окислительного стресса, индуцированного *t*-бутилгидропероксидом (0.5 и 1.5 mM, *tbH*) и *S*-нитрозоцистеином (0.5 mM, *SNC*), и кальциевого стресса, индуцированного кальциевым ионофором (5 мкМ, *A23187*). Концентрация эритроцитов в суспензии была постоянной – 0.1×10^9 клеток/мл.

Методом проточной цитометрии (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) оценивали образование микрочастиц и изменение морфологии эритроцитов, кластеризацию белка полосы 3 (эозин-5-малеимид, *EMA*) и экстернализацию фосфатидилсерина (аннексин *V*). Деформируемость клеток определяли методом лазерной дифракции («БиоМедСистем», Санкт-Петербург, Россия), соотношение различных форм гемоглобина оценивали с помощью спектрофотометрии («Спектроскопические системы», Москва, Россия).

Исследование выявило два механизма образования микрочастиц у ядерных эритроцитов птиц. Кальциевый стресс вызывал образование мелких микрочастиц, в то время как окислительный стресс (0.5 mM *tbH*) индуцировал образование более крупных микрочастиц. Оба типа микрочастиц хорошо разделялись методом проточной цитометрии по параметрам прямого и бокового светорассеяния (*FSC/SSC*). В основе образования микрочастиц при окислительном стрессе лежит селективное взаимодействие гемихрома с белком полосы 3. Кластеризация данного белка приводит к локальной механической дестабилизации мембраны и последующему отделению микрочастиц. При этом накопление метгемоглобина (*SNC*) недостаточно для запуска данного каскада, а избыточный окислительный стресс (1.5 mM *tbH*) полностью подавляет образование микрочастиц вследствие деградации цитоскелета.

По-видимому, процесс образования микрочастиц эритроцитами птиц представляет собой адаптивный физиологический механизм, направленный на элиминацию цитотоксических гемихромов и поддержание внутриклеточного гомеостаза в условиях интенсивного окислительного стресса.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Связь дезорганизации эндоплазматического ретикулума сомы и дендритных шипиков гиппокампальных нейронов с кальциевой дисрегуляцией на модели болезни Альцгеймера

Волкова Е.И.^{1,*}, Раковская А.В.^{1,2}, Пчицкая Е.И.^{1,2}

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: volkova_ei@spbstu.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, затрагивающее процессы формирования кратковременной и долговременной памяти. В рамках кальциевой гипотезы БА нарушение регуляции механизмов клеточного гомеостаза кальция предполагается основной причиной нейродегенерации. Шипиковый аппарат – мембранная органелла, играющая ключевую роль в синаптической пластичности. Она неразрывно связана с гладким эндоплазматическим ретикулумом (ЭР) – главным депо ионов кальция в клетке. Маркером шипикового аппарата считается актин-ассоциированный белок синаптоподин (Rakovskaya A. et al, 2026).

Было выдвинуто предположение, что нарушения кальциевой сигнализации при болезни Альцгеймера связаны с изменениями в подвижности ЭР и нарушениями формирования шипикового аппарата. Для его проверки был проведен анализ ЭР в соме и анализ включения ЭР в дендритные шипики гиппокампальных нейронов в условиях низкой амилоидной токсичности, моделирующей БА. Методом текстурного анализа изображений на основе матриц совместного появления уровней серого было показано, что при БА повышается локальная гомогенность и снижается выраженность циклической организации ЭР по сравнению с контролем. Доля шипиков с включением ЭР в контрольной группе значительно превышала долю шипиков с ЭР в группе низкой амилоидной токсичности. При этом в контрольной группе ЭР преимущественно находился в грибовидных шипиках, где встречался чаще, чем в группе низкой амилоидной токсичности. При БА наблюдалось перераспределение ЭР: он преимущественно находился в пеньковых шипиках, где встречался чаще, чем в контроле.

Для оценки функциональной роли ЭР при БА были изучены изменения в кальциевой сигнализации в условиях низкой амилоидной токсичности. Кальциевый ответ сомы на аппликацию кофеина увеличивался при БА относительно контроля, аналогичный выброс из шипиков, нормированный на сигнал сомы и дендрита, уменьшался, что согласуется с полученными ранее результатами. Также было показано, что размер и число включений кластеров синаптоподина снижались при БА в сравнении с контрольной группой, причем данные метрики снижались как абсолютно, так и относительно уменьшающейся площади головки шипика. Из полученных данных можно сделать вывод, что нарушения кальциевой сигнализации в дендритных шипиках при болезни Альцгеймера могут быть связаны с снижением частоты включения эндоплазматического ретикулума в дендритные шипики, а также нарушениями в формировании шипикового аппарата.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-74-10019.

Список литературы

1. Rakovskaya A, Volkova E, Pchitskaya E. Neuronal Calcium Signaling and Cytoskeletal Dynamics in Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026; 27(6):2550.

Нелабораторные виды грызунов как потенциальные модели для биомедицинских исследований

Володин И.А.^{1,*}, Володина Е.В.^{1,2}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

²Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

*e-mail: volodinsvoc@gmail.com

При акустической коммуникации грызуны используют ультразвуки, представляющие собой свисты, формирующиеся при турбулентности интенсивного потока воздуха. Анализ ультразвуков лабораторных мышей и крыс широко используется в биомедицинских исследованиях. Наша научная группа последние годы изучает ультразвуковые вокализации нелабораторных видов грызунов, таких как песчанки, полевки и хомячки. В ходе исследований были найдены виды, которые могут быть перспективными моделями для биомедицины.

Проблема традиционных биомоделей, таких как лабораторные крысы и мыши, состоит в том, что для вызывания ультразвука они требуют использовать разные экспериментальные процедуры для детенышей и взрослых. Это не позволяет оценивать эффект лекарств при взрослении в непрерывной серии экспериментов. Мы обнаружили виды грызунов, которые издают ультразвуки в одинаковых тестах на протяжении всего взросления. Так, и взрослые и детеныши желтой пеструшки *Eolagurus luteus* издают ультразвуки в простом изоляционном тесте, причем структура ультразвуков практически не меняется при взрослении.

Мы обнаружили, что детеныши монгольского хомячка *Allocricetulus curtatus* издают чрезвычайно сложные по структуре крики изоляции, содержащие три независимых основных частоты и хаотические сегменты. Поскольку при аутизме происходит снижение сложности вокализаций, этот вид можно рекомендовать как возможную биологическую модель для изучения ранневозрастного аутизма человека.

Анализ структуры сложных ультразвуковых песен самцов лабораторных мышей при половом поведении – это один из стандартных тестов для тестирования лекарств. Мы обнаружили, что самцы полевки Хартинга *Microtus hartingi* также поют сложные ультразвуковые песни при ухаживании за самкой. Эта находка значительно расширяет круг перспективных видов для биомедицины, поскольку показывает, что сложное ультразвуковое пение не ограничено одним видом грызунов.

Поскольку грызуны плохо кричат ультразвуки в стандартных тестах изоляции и удержания, мы придумали и протестировали на двух видах полевок простой вызывающий ультразвуки тест беспокойства в собственной клетке. Животных слегка беспокоили, переставляя или убирая домики-укрытия. Это стимулировало животных перемещаться по клетке, взаимодействовать и издавать ультразвуки.

Таким образом, изучение ультразвуковой коммуникации у нелабораторных видов грызунов позволяет находить новые перспективные биологические модели для биомедицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-14-0008).

Индикаторы жизнеспособности в криках дискомфорта и весе тела детенышей домашней кошки

Володина Е.В.^{1,2,*}, Володин И.А.², Рутовская М.В.¹, Ерофеева М.Н.¹

¹*Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия*

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

*e-mail: volodinsvoc@mail.ru

У млекопитающих, матери в случае невозможности вырастить весь большой выводок могут перераспределять ресурсы в виде молока, вылизывания и обогрева в пользу тех детенышей, которые имеют более высокие шансы на выживание за счет ослабленных из-за болезней или физиологических дефектов. Жизнеспособность детенышей может отражаться в акустических свойствах криков и предоставлять матери информацию о физическом здоровье детеныша. Мы исследовали, несут ли крики дискомфорта котят домашней кошки информацию об индивидуальности, поле, физическом здоровье и жизнеспособности детеныша.

Мы сравнили акустические признаки 4990 криков дискомфорта, изданных 57 (28 самцов, 29 самок) двухнедельными котятами во время процедуры изоляции. Из 57 котят 47 выжили до 90-дневного возраста, а 10 пали. Анализ структуры криков показал, что пол котят по крикам определить было невозможно, а индивидуальная принадлежность могла быть установлена с невысокой точностью. Также, крики котят, выживших и не выживших до 90-дневного возраста, не различались ни по одному акустическому параметру. Важнейшим фактором выживания котенка была большая масса тела. Масса тела была самой низкой у котят, которые не выжили до 90-дневного возраста. На массу тела также влиял размер выводка, но не пол котенка и множественное отцовство в выводке. Масса тела котят коррелировала с большинством акустических параметров криков.

Полученные данные противоречили гипотезе, что признаки криков котят отражают их шансы на выживание. Наоборот, отсутствие таких признаков в криках позволяло повысить шансы слабых детенышей при конкуренции с сильными за материнские ресурсы. Маловесные котята увеличивали свои шансы на выживание, издавая крики, привлекающие повышенное внимание матери. Мы обнаружили, что чем ниже была масса тела котенка, тем чаще следовали крики, тем они были длиннее, с более высокими энергетическими квантилями, и тем больше криков содержали нелинейные вокальные феномены. Как было показано ранее для других видов млекопитающих, крики такой структуры обладают повышенной привлекательностью для взрослых особей, предоставляющих заботу детенышам, и взрослые с меньшей вероятностью способны их игнорировать. Однако наличие физических ограничений на обман, таких как вес тела, могут предотвращать эволюционное развитие обманных признаков в криках котят.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 25-14-0008).

Пиковая частота альфа-ритма и ее корреляции со скоростью реакций: влияние полиморфизма Val66Met гена BDNF и когнитивного тренинга в молодом и пожилом возрасте

Вольф Н.В.^{1,*}, Приводнова Е.Ю.¹, Боженков Р.К.¹

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

*e-mail: volfnv@neuronm.ru

Установлено снижение пиковой частоты альфа-ритма (ПЧА) при старении и ее связь со скоростными аспектами детальности. Показано, что хотя ПЧА обусловлена генетическими особенностями, она меняется и под влиянием упражнений, что позволяет рассматривать ее также в качестве биологического маркера для оценки эффективности средовых воздействий. Одним из механизмов, лежащих в основе улучшения когнитивных функций, вызванного упражнениями, является повышение секреции нейротрофического фактора мозга (BDNF). Функциональный полиморфизм в гене BDNF (Val66Met), связан со снижением секреции BDNF, что предполагает его потенциальную роль в отношении результативности тренинга.

Мы впервые рассматриваем ПЧА в качестве эндотипа, отражающего особенности сочетанного влияния полиморфизма Val66Met (сравнение Val/Val и Met-носителей) и когнитивного тренинга, обусловленного интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной деятельности (научная деятельность, НД) при старении, а также корреляции между ПЧА и средним временем реакции (ВР) в тесте нейросетей внимания.

В исследовании участвовали здоровые НД и люди, не связанные с научной деятельностью (ННД) молодого (306 человек, средний возраст 21.5, из них 145 НД) и старшего возраста (соответственно 223, 63.4, 90 НД). ПЧА определяли как частоту с наивысшей мощностью в α -диапазоне ЭЭГ. При дисперсионном анализе использовали усредненные для отведений парието-окципитальных отделов полушарий значения ПЧА.

Выявлены возрастные различия (ПЧА была выше у молодых испытуемых – $F(1, 521)=33.687$, $p=0.000$) и взаимодействие ГЕНОТИП $\times$ ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ($F(1, 521)=4.263$, $p=0.039$). При нивелировании генетических различий в группе НД у ННД ПЧА была выше у Val/Val по сравнению с Met-носителями ($p=0.048$). В целом, как для НД, так и для ННД обнаружены отрицательные корреляции ПЧА с ВР, свидетельствующие о связи более высоких значений ПЧА, характерных для молодых, с сокращением ВР. Хотя генетические различия в группе ННД проявлялись независимо от возраста, у молодых они реализовались на фоне исходно более высокой ПЧА, чем у пожилых. Рассмотрение корреляций между ПЧА и ВР во всех исследуемых группах показало, что только у молодых ННД с генотипом Val/Val, демонстрирующих наивысшие значения ПЧА, наблюдается корреляция между ПЧА и ВР, которая оказалась положительной. Таким образом, ПЧА может рассматриваться как зависимый от возраста маркер генетических особенностей и пластичности активности мозга, специфически ассоциированный с ВР.

Морфологические изменения гипоталамуса и выстилки дна третьего желудочка при внутрижелудочковом введении стрептозоцина

Воронков Д.Н.^{1,*}, Павлова А.К.¹, Ставровская А.В.¹, Сухоруков В.С.¹

¹ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

*e-mail: voronkov@neurology.ru

Метаболическая дисфункция признается одной из причин болезни Альцгеймера (БА). Интерес вызывает участие в патогенезе БА таницитов выстилки дна третьего желудочка мозга вовлеченных в обмен глюкозы, транспорт инсулина, регуляцию метаболизма и имеющих нейрогенный потенциал. У пациентов с БА выявлены нарушения гипоталамуса и вентрикулярной системы. Внутрижелудочковое введение стрептозоцина (STZ), рассматривается как модель спорадической БА (More et al., 2026), но данные о влиянии STZ на гипоталамус разрознены.

С целью охарактеризовать изменения таницитов и ассоциированных клеточных популяций крысам Вистар вводили STZ (3 мг/кг) в боковые желудочки. Изменения оценивали через 2, 4 недели, 3 и 6 месяцев после введения. Исследовали локализацию белков эпендимоцитов, таницитов и астроглии (виментина, нестина, GFAP, аквапорина-4 (AQP4), коннексина 43, транспортеров глюкозы GLUT1-2) и изменения нейронов (AgRP, TH, NeuN позитивных), желудочков мозга и васкуляризацию гипоталамуса.

Введение STZ вызывало гибель нейронов, атрофию белого вещества, накопление β -амилоида, вентрикуломегалию и повреждение эпендимальной выстилки. Наиболее уязвимы к токсину были $\alpha 1/\alpha 2$ танициты – их плотность снижалась к 4-й неделе, для $\beta 1$ -таницитов – через 3 месяца. Отмечали снижение плотности и увеличение числа Cas3⁺ нейронов в аркуатном, вентромедиальном и паравентрикулярном ядрах. Активация микро- и астроглии сопровождалась перестройкой глио-васкулярных взаимодействий и изменениями локализации и интенсивности флуоресценции AQP4, коннексина 43 и транспортеров глюкозы 1 и 2, подтвержденными количественно.

Мы предполагаем, что нарушения выстилки третьего желудочка являются важным элементом развития патологического фенотипа на STZ-индуцированной модели. Уязвимость таницитов согласуется с ролью гипоталамуса в развитии метаболических нарушений при БА. Изменения выстилки и глио-васкулярные нарушения могут быть связаны и с нарушением клиренса патологических белков.

Список литературы

1. More S.A., Mundke R.N., Agrawal Y.O. et al. 2026 Intracerebroventricular streptozotocin-induced animal model of Alzheimer's disease: revealing dose optimization, administration regimen, and molecular pathways. Lab Anim Res 42: 16.

Применение биологического оборудования для изготовления систем зрительного протезирования

Гагарина М.М.^{1,*}, Абелит А.А.¹, Бойцова Н.А.¹, Ступин Д.Д.¹

¹СПб Академический Университет РАН им. Ж.И. Алферова, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: antaryo@gmail.com

Дегенеративные заболевания сетчатки (пигментный ретинит и возрастная макулярная дегенерация) являются причинами необратимой слепоты и слабовидения. Их ключевой патогенетический механизм – атрофия фоторецепторов – сопровождается частичной сохранностью остальных нейронных слоев сетчатки, что создаёт возможность восстановления утраченного зрения за счет их электрической нейростимуляции с помощью микроэлектродных массивов – зрительных имплантов. Однако широкое клиническое применение таких устройств сдерживается их высокой стоимостью (Нероев и соавт., 2018; Van Stuijvenberg O.C. et al., 2022). Нами была разработана технология изготовления гибких полиимидных биоэлектронных приборов, которая не требует стандартного фотолитографического оборудования и дорогих расходных материалов. Литография выполнялась с использованием флуоресцентного микроскопа Zeiss Observer.Z1 (оснащённого моторизованным столиком) и оригинального программного обеспечения PiPer4. В результате был создан прототип импланта, содержащий четыре медно-оловянных электрода размером 200×200 мкм² (аналогично системе Argus II (Luo, da Cruz, 2016)); общая длина устройства составляет 18 мм. Внутриглазную часть прибора формируют электроды и дорожки, тогда как контактные площадки фиксируются на склере с помощью ленты из пищевого силикона 40 SilcoPlat. Для герметизации и позиционирования внешних модулей импланта была предложена экономичная методика литья силиконовых фиксаторов с применением 3D-печатных пресс-форм, спроектированных в доступной программе Blender 4.5 и изготовленных из PETG-пластика на принтере FlyingBear S1. С помощью данной методики получена модифицированная циркляжная лента (4×120×0.5 мм для глаза кролика) с двойным карманом, обеспечивающим установку импланта и защиту контактных площадок. Шлейф импланта вырезался из полиимидной плёнки лазерным гравёром Creality Falcon 2 Pro (60 Вт, 15% мощности, скорость 10 мм/с). Дополнительно из силикона отливались стягивающие кольца для соединения концов ленты. Предложенный подход упрощает масштабирование устройств под индивидуальную анатомию пациента икратно снижает себестоимость производства.

Совокупность разработанных технологических решений и применение доступных расходных материалов позволяет существенно повысить доступность зрительных протезов для пациентов и стимулирует дальнейшие исследования в области искусственного зрения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (FSRM-2024-0001).

Благодарности: Авторы благодарят Нащёкина А.В., Лихачёва А.И., Котляра К.П., Дубину М.В. за помощь.

Список литературы

1. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Лобанова М.М., Ступин Д.Д. и др. Искусственное зрение: успехи, проблемы, перспективы (обзор) // Российский офтальмологический журнал, 11(1), 3-27 (2018)
2. Van Stuijvenberg O.C. et al. // AJOB Neurosci. 2022. Т. 13. №4. Р. 233-236.
3. Luo Y.H., da Cruz L. // Prog Retin Eye Res. 2016. Т. 50. Р. 89-107.

Межгрупповые различия в нейрофизиологических и стабилметрических характеристиках при мысленном совершении моторных и метафорических действий

Галкин В.А.^{1,*}, Нагорнова Ж.В.¹, Лебедев М.А.¹, Шемякина Н.В.¹

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

*e-mail: 30galkin98@gmail.com

Воображение движений является одним из наиболее распространенных методов управления интерфейсами мозг компьютер (Wang et al., 2019). При этом мысленное совершение движений способно вызывать реакции постурального контроля, которые можно отследить при помощи стабилметрических методов (Rienzi et al., 2022). Совместное использование ЭЭГ и стабилметрии возможный подход для создания гибридного ИМК на основе мысленного совершения различных действий. При этом исследования мысленного совершения моторных и метафорических действий могут помочь в увеличении количества исполняемых ИМК команд.

Целью работы было сравнить характеристики испытуемых при мысленном совершении моторных и метафорических действий.

В исследовании участвовало 36 здоровых испытуемых (22 ж; 18–30 лет).

Испытуемые, стоя на стабилплатформе мысленно совершали моторные и метафорические действия.

ЭЭГ регистрировали монополярно от 19 отведений энцефалографа SmartBCI (ЧД250 Гц, ООО «Мицар», СПб), в полосе пропускания: 0–150 Гц. Референт – объединенный ушной электрод, сопротивление электродов ≤ 5 кОм, режекторный фильтр – 50 Гц.

Регистрация стабилметрических данных осуществлялась при помощи стабилотренажера Стабилан-01-2 (50 Гц, ОКБ «Ритм», Таганрог, Россия). Определялись параметры колебаний центра давления (ЦД) за период времени, соответствующий одной пробе (5 с): длина траектории ЦД; средняя скорость перемещения ЦД; площадь статокинезиограммы.

По результатам анализа стабилметрические данные, было выявлено две группы. Первая – с большими значениями стабилметрических характеристик при мысленном совершении моторных действий. Вторая – с большими значениями при мысленном совершении метафорических действий.

Первая группа характеризовалась: большим эффектом дестабилизации при мысленном совершении моторных действий и большей десинхронизацией в диапазоне 8-30 Гц с максимумом различий в затылочных отведениях при мысленном совершении метафорических действий.

Вторая группа характеризовалась: большим эффектом дестабилизации и большей синхронизацией в центральных областях в диапазоне 5.8–30 Гц при мысленном совершении метафорических действий.

Можно предположить, что, хотя обе группы при мысленном совершении моторных действий опирались на представление кинестетических ощущений, при мысленном совершении метафорических – у первой группы преобладало визуальное воображение, а у второй когнитивные аспекты, связанные с метафорами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-315-20043).

Список литературы

1. Wang Y., Nakanishi M., Zhang D. 2019. EEG-Based Brain-Computer Interfaces. *Advances in experimental medicine and biology*. V. 1101. P. 41-65.
2. Di Rienzo F., Joassy P., Ferreira Dias Kanthack T., Moncel F., Mercier Q., Collet C., Guillot A. 2022. Stabilometric Correlates of Motor and Motor Imagery Expertise. *Front Hum Neurosci* 15: 741709

Нейрокогнитивное развитие синтаксической обработки в онтогенезе: от дошкольного к подростковому возрасту

Гальперина Е.И.^{1,*}, Кручинина О.В.¹

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

*e-mail: galperina-e@yandex.ru

Формирование синтаксической способности в онтогенезе представляет собой длительный процесс, включающий несколько качественных переходов. Согласно нейромоделям, взрослая синтаксическая сеть включает левую нижнюю лобную извилину, височные области и дугообразный пучок, созревание которых происходит гетерохронно. У новорождённых регистрируется чувствительность к просодическим границам, к 6–12 месяцам усиливается различение грамматических классов, а к 18–24 месяцам появляются первые ССП-эффекты (LAN, P600), отражающие начало предиктивной обработки. К 3–5 годам происходит специализация фронто-темпоральных сетей. Однако остаются нерешенными вопросы о независимости синтаксиса от семантики, роли правого полушария и траекториях развития предиктивных механизмов.

Наше исследование охватывает три возрастных периода: дошкольный (4–6 лет), младший школьный (6–10 лет) и подростковый (14–17 лет). Используются методы ЭЭГ/ССП, айтрекинг и поведенческие тесты. Установлено, что понимание пассивного залога у детей 4–5 лет связано с чувствительностью ССП к флексиям второго имени существительного (третьего слова предложения). В 6–7 лет пассивные конструкции обрабатываются последовательно, с отложенным принятием решения, тогда как у детей 8–10 лет поведенческая точность достигает взрослого уровня. Однако айтрекинг выявляет диссоциацию: у 8–10-летних окуломоторные паттерны (увеличение времени фиксации на целевой картинке, возвраты взгляда) при обработке второго слова в пассивных предложениях (причастия, сигнализирующего об инверсии тематических ролей) не достигают взрослой эффективности. Линейные смешанные модели показывают, что возрастное увеличение фиксаций специфически привязано к этому критическому моменту, а не является глобальным феноменом.

В подростковом возрасте (14–17 лет) нами проведен анализ ССП при детекции ошибок предикативного и атрибутивного согласования. При предикативном согласовании ошибки по роду и числу вызывают N400 и P600 с большей амплитудой в правом полушарии. При атрибутивном согласовании выявлены P200-эффекты, N400 и P600 в зависимости от типа ошибки. Предикативное согласование обрабатывается с более ранним семантико-синтаксическим компонентом, тогда как атрибутивное требует выраженных поздних ремонтных процессов.

Таким образом, синтаксическая обработка проходит несколько стадий: от чувствительности к флексиям (4–6 лет) через овладение инкрементальной стратегией (8–10 лет) к специализации обработки разных типов согласования (подростки). Окуломоторные маркеры выявляют скрытую незрелость инкрементальных механизмов даже при поведенческой точности, что важно для ранней диагностики речевых нарушений.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Нарушение процессов сенсорного восприятия у мышей при мигрени и их фармакологическая коррекция соединением 12226127

Гарифуллина А.Р.^{1,*}, Яковлева О.В.¹

¹*Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия*

*e-mail: amina.garif@gmail.com

Мигрень – неврологическое заболевание, характеризующееся нарушением процессов сенсорной рецепции и восприятия. Патогенез заболевания связан с патологической сенситизацией сенсорных путей. Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), является не только биомаркером мигрени, но и модулятором, изменяющим рецепцию болевых и сенсорных сигналов. Соединение 12226127 обладает модулирующим действием на мозговое кровообращение и гомеостаз нейронов, а также антигипоксической и нейропротекторной активностью. Целью исследования было выявление эффективности фармакологической коррекции соединением 12226127 нарушений сенсорного восприятия и поведенческих проявлений хронической мигрени в мышинной модели.

Исследование проводили на беспородных белых мышах (30–45 дней) (ЛЭК КФУ, №33 от 25.11.21). Группы: контрольная (0,9% NaCl, $n = 14$), опытная (соединение 12226127, синтезировано ФИЦ Биотехнологии РАН) пероральное введение в течение 10 дней до моделирования хронической мигрени в дозе 20 мг/кг, $n = 11$). Модель хронической мигрени создавали инъекциями нитроглицерина (НТГ, 1 мг/кг). НТГ вводили в течение 9 дней через день (5 инъекций). Для оценки нарушений восприятия оценивали тревожно-фобическое состояние и светобоязнь (фотофобию) в тесте «темно-светлая камера» (ТСК) и коэффициенте открытия век (КОВ). Для оценки механических порогов чувствительности применялся тест «волоски Фрея».

После введения НТГ в контрольной группе нами было выявлено снижение времени пребывания в светлой камере и снижение КОВ. Эти данные подтверждают формирование у мышей центральной сенситизации, при которой обычные сенсорные сигналы (свет) воспринимаются как авersive. Интересно, что базальных изменений КОВ выявлено не было – светобоязнь развивалась именно после инъекций НТГ, что соответствует модели. В опытной группе время, проведенное, в светлой камере снизилось лишь к 9-му дню эксперимента. Применение соединения № 12226127 у мышей эффективно купировало светобоязнь при хронической мигрени, что указывает на нормализацию сенсорных порогов восприятия. В тесте «волоски Фрея» при применении вещества 12226127 не наблюдалось характерного снижения порогов чувствительности – ни базальных, ни НТГ-индуцированных. В контрольной группе базальная механическая чувствительность достоверно возросла на 5 день инъекции, что свидетельствует о развитии аллодинии уже на фоне повторных инъекций. Постинъекционные ответы значительно снизились на 5 день инъекции НТГ, что подтверждает усиление гиперчувствительности.

Биохимический анализ показал увеличение концентрации CGRP и TNF- α в плазме и мозге мышей. Предварительное введение соединения 12226127 приводило к значительному снижению содержания CGRP в плазме и мозге. При этом мы наблюдали снижение содержания TNF- α в плазме, но не в мозге, что свидетельствует о системном противовоспалительном действии исследуемого соединения.

Таким образом, предварительное введение соединения 12226127 замедляло развитие аллодинии, снижало поведенческие и биохимические проявления мигрени у мышей после хронических инъекций нитроглицерина.

Механизмы угнетения NMDA-рецепторов цис- и транс-азобензолспермином

Гатаулина Э.Д.^{1,*}, Николаев М.В.¹, Тихонов Д.Б.¹

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

*e-mail: maileen2013@yandex.ru

Большинство фотоуправляемых блокаторов ионных каналов на основе азобензола активны в темноте (транс-форма) и теряют активность при облучении светом определённой длины волны (цис-форма). Обычно транс- и цис-форма связываются с одним сайтом в ионной поре, но сродство транс-формы к этому сайту выше. Это свойство может серьёзно ограничивать применение таких блокаторов в экспериментах, где выгоднее «выключать» канал (то есть придавать веществу блокирующее действие) с помощью света. Среди азобензол-сперминов мы обнаружили соединение ABSP-5, равновесный эффект которого слабо зависел от освещения, однако в его присутствии возникали транзистентные токи при включении и выключении синего света, что указывало на более сложное действие на NMDA-рецептор, чем простая светозависимая блокада поры канала.

Целью работы было определение причин появления транзистентных токов и выяснение механизмов действия ABSP-5 на NMDA-рецепторы в транс- и цис-формах.

Исследования проведены на нативных NMDA-рецепторах пирамидных клеток зоны CA1 гиппокампа крысы (пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка»). Нейроны выделяли из срезов мозга методом вибродиссоциации. Рецепторы активировали внеклеточной подачей 100 μ M NMDA и 10 μ M глицина. В качестве источника синего света (450 нм) служил монохроматор.

Активность 1 μ M ABSP-5 при мембранном потенциале -100 мВ практически совпадала для транс- и цис-форм, однако кинетика действия существенно отличалась. В темноте (транс-форма) наблюдалась медленное угнетение и восстановление токов через NMDA рецепторы при подаче и отмыве вещества. Напротив, при облучении синим светом (цис-форма), кинетика была быстрой. Действие обеих форм ABSP-5 зависело от мембранного потенциала. Анализ потенциалозависимости действия показал, что цис-форма связывается глубже в канале NMDA рецептора, чем транс-форма. Наличие двух сайтов в канале и разная кинетика действия цис- и транс-форм ABSP-5 объясняет появление транзистентных токов при включении и выключении света. Кроме того, мы обнаружили, что амплитуда транзистентных токов снижается в присутствии тетрапентиламмония (TPenA), что указывает на общий сайт связывания цис-ABSP-5 с этим классическим блокатором NMDA рецепторов.

Таким образом, впервые выявлен участок в канале NMDA-рецептора, селективно блокируемый цис-азобензолами, активными при облучении синим светом. Это открывает путь к разработке соединений с инвертированной светозависимостью, которые будут востребованы в практической экспериментальной работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Положительный аллостерический модулятор SERCA-помпы восстанавливает нарушенное функционирование нейронных ансамблей гиппокампа *in vivo* в мышинной модели болезни Альцгеймера

Герасимов Е.И.^{1,2,*}, Раковская А.В.¹, Пчицкая Е.И.¹, Власова О.Л.¹, Безпрозванный И.Б.^{1,2}

¹Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

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

*e-mail: evgeniigerasimov1997@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся накоплением β -амилоида, нарушением кальциевой сигнализации и снижением когнитивных функций. Однако, современные методы терапии имеют лишь ограниченную эффективность. Это стимулирует поиск альтернативных подходов, в частности, восстановление внутриклеточного кальциевого баланса, так как нарушение Ca^{2+} сигналинга является отличительной чертой БА, ведущей к эксайтотоксичности и гибели нейронов. Перспективным направлением является применение положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) Ca^{2+} -АТФазы сарко-эндоплазматического ретикула (SERCA), которые снижают уровень кальция в цитоплазме (Rakovskaya A. et al., 2023).

В данной работе изучено действие ПАМа SERCA-помпы NDC-9009 на разных уровнях исследования нервной системы. *In vitro* в нейрональных культурах NDC-9009 предотвращал дегенерацию дендритных шипиков в условиях низкой амилоидной токсичности, защищая синапсы за счет нормализации концентрации кальция в цитоплазме. Для оценки эффектов на системном уровне *in vivo* мышам линии 5xFAD (мыши с генетической моделью БА) в возрасте 6,5 месяцев ежедневно внутрибрюшинно вводили NDC-9009 (10 мг/кг). С помощью миниатюрной флуоресцентной микроскопии у свободноподвижных животных была проанализирована кальциевая активность нейронов гиппокампа. Было обнаружено, что у трансгенных мышей наблюдается гиперактивность нейронов и дезорганизация нейросетей. Ежедневное введение NDC-9009 восстанавливало физиологические параметры Ca^{2+} -сигналов, нормализовало активность нейронных ансамблей и корректировало когнитивные нарушения у мышей. Анализ нейронных многообразий показал, что введение NDC-9009 позволило восстановить параметры нейронных манифолдов до уровня, характерного для мышей дикого типа, что подтверждает нормализацию активности нейронных цепей (Gerasimov et al., 2025). Кроме того, у мышей, получавших NDC-9009, зафиксировано значительное уменьшение количества амилоидных бляшек в гиппокампе. В связи с указанным, модуляция SERCA-помпы является многообещающей стратегией терапии БА.

Данное исследование было выполнено в рамках проекта № 075-15-2024-548 Министерства науки и высшего образования.

Список литературы

1. Rakovskaya, A.; Erofeev, A.; Vinokurov, E.; Pchitskaya, E.; Dahl, R.; Bezprozvanny, I. Positive Allosteric Modulators of SERCA Pump Restore Dendritic Spines and Rescue Long-Term Potentiation Defects in Alzheimer's Disease Mouse Model. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 13973. <https://doi.org/10.3390/ijms241813973>.
2. Gerasimov E, Rakovskaya A, Pchitskaya E, Vlasova O, Dahl R, Bezprozvanny I. A Positive Allosteric Modulator of the SERCA Pump Rescues Hippocampal Neuronal Circuits Dysfunction and Cognitive Defects in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 2025 Jul 23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2337-24.2025.

Влияние метил-β-циклодекстрина и 24-гидроксихолестерина на электрическую активность афферентов тройничного нерва и морфологию мембраны нейронов

Гиляждинова К.Р.^{1,*}, Ананьев А.С.¹, Петров А.М.², Ситдикова Г.Ф.¹

¹*Кафедра человека и животных, Казанский Федеральный Университет, Казань, Россия*

²*Лаборатория биофизики и синаптических процессов, Казанский Институт Биохимии и Биофизики, Казань, Россия*

*e-mail: libera350@gmail.com

Активация тройничного нерва рассматривается как один из механизмов формирования болевого ощущения при мигрени. Большинство ноцицептивных рецепторов (пуриновые, серотониновые, TRPV1) ассоциированы с липидными рафтами. Модулирование состава рафтов с помощью метил-β-циклодекстрина (МЦД), удаляющего мембранный холестерин, и его окисленной формы 24-гидроксихолестерина (24-ГХ) может изменять активность данных рецепторов (Szőke et al., 2010). Целью данной работы являлось изучение влияния МЦД и 24-ГХ на морфологию мембраны нейронов и электрическую активность афферентов тройничного нерва крысы.

Эксперименты проводились на препарате полуживотного крысы линии Wistar (P30-40) и первичной культуре нейронов тройничного ганглия (P7-14). МЦД (0.1 мМ), 24-ГХ (1 мкМ), АТФ (100 мкМ) и капсаицин (1 мкМ) апплицировались в область средней менингеальной артерии. Для оценки состояния липидных рафтов нейроны инкубировались с МЦД и 24-ГХ, затем окрашивались β-субъединицей холерного токсина (СТхВ), специфичной к ганглиозиду М1.

Инкубация нейронов тройничного ганглия с МЦД приводила к снижению интенсивности свечения СТхВ на телах клеток и уменьшению доли нейронов с окрашенными отростками по сравнению с контролем ($p < 0.005$ в обоих случаях). 24-ГХ самостоятельно не изменял данные показатели, однако при инкубации после МЦД частично восстанавливал распределение липидных рафтов, но не возвращал его к контрольному уровню.

Продemonстрировано, что базальная электрическая активность афферентов не изменялась при аппликации как МЦД, так и 24-ГХ. В контрольных условиях АТФ и капсаицин вызывали выраженное увеличение частоты потенциалов действия. На фоне действия МЦД ответы на АТФ и капсаицин достоверно снижались ($p < 0.05$). В присутствии 24-ГХ ответы на АТФ и капсаицин были достоверны снижены ($p < 0.05$). Последовательное добавление 24-ГХ после МЦД не восстанавливало чувствительность афферентов к агонистам.

Таким образом, нарушение целостности липидных рафтов с помощью МЦД снижает ответы афферентов тройничного нерва на АТФ и капсаицин и изменяет мембранную локализацию ганглиозида М1 в нейронах. 24-ГХ не восстанавливает утраченную чувствительность афферентов нерва после МЦД, однако способен восстанавливать липидные рафты на мембране нейронов. Кроме того, окисленная форма холестерина оказывает собственные модулирующие эффекты на активность пуриновых и TRPV1 рецепторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта «ПРИОРИТЕТ-2030».

Список литературы

1. Szőke, É., Börzsei, R., Tóth, D. M., Lengel, O., Helyes, Z., Sándor, Z., & Szolcsányi, J. 2010. Effect of lipid raft disruption on TRPV1 receptor activation of trigeminal sensory neurons and transfected cell line. *European journal of pharmacology*, 628:1-3.

От натрийуреза к задержке натрия при действии семаглутида: изменение ответа почки на солевую нагрузку и диуретики

Гончаров М.А.^{1,*}, Балботкина Е.В.¹

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

*e-mail: maxgonrv@gmail.com

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, включая семаглутид, применяются при сахарном диабете 2 типа и ожирении. Помимо метаболических эффектов, они влияют на функцию почек и водно-электролитный баланс через ингибирование Na^+/H^+ -обменника. Отсроченное влияние на обмен Na^+ изучено недостаточно. Цель исследования – оценить влияние предварительного введения семаглутида на диурез и экскрецию Na^+ в ответ на натриевую нагрузку и введение петлевого, тиазидного и калийсберегающего диуретиков.

Эксперименты проведены на самках крыс Вистар: две группы по 20 особей – контрольная и получающая семаглутид (8.2 мкг на 100 г массы тела (м.т.)). Через 2 суток животным вводили натриевую нагрузку (2.5% NaCl 1.8 мл на 100 г м.т.) или один из диуретиков: фуросемид (1 мг на 100 г м.т.), гипотиазид (2.5 мг на 100 г м.т.), амилорид (0.5 мг на 100 г м.т.). В собранных пробах мочи измеряли концентрацию Na^+ (пламенная фотометрия). Оценивали диурез, экскрецию Na^+ в течение первого часа и в динамике. Данные представлены на 100 г м.т. в виде среднего $\pm$ 95% ДИ. Использовали ANOVA ($p < 0.05$) и поправку Бонферрони.

На фоне семаглутида экскреция Na^+ после введения натриевой нагрузки снижалась по сравнению с группой контроля (179 ± 40 против 325 ± 80 мкмоль). Натрийуретический эффект фуросемида на фоне действия семаглутида усиливался: диурез за первый час (3.5 ± 0.1 против 2.6 ± 0.2 мл) и экскреция Na^+ (318 ± 27 против 258 ± 47 мкмоль) были выше, чем в контрольной группе. Длительность действия фуросемида сокращалась: экскреция Na^+ вернулась к базальному уровню к 60-й минуте эксперимента, в то время как в контрольной группе фуросемид действовал на протяжении 90 минут. Натрийуретический эффект гипотиазида на фоне действия семаглутида оказался слабее и менее продолжительным: экскреция Na^+ составила 113 ± 26 против 181 ± 31 мкмоль в группе контроля. Экскреция Na^+ вернулась к исходному уровню после 90 мин эксперимента, а у контрольных животных гипотиазид действовал более двух часов. Амилорид не менял экскрецию Na^+ по сравнению с контрольной группой.

Семаглутид вызывает задержку экскреции Na^+ после натриевой нагрузки, усиливает эффект фуросемида, ослабляет действие гипотиазида и не влияет на эффект амилорида, что может указывать на повышение реабсорбции Na^+ в толстом восходящем отделе петли Генле.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00264-26-00).

Факторы, влияющие на динамику адаптации *Drosophila melanogaster* к гравитации после полета на МКС

Гончарова А.А.^{1,*}, Беседина Н.Г.¹, Даниленкова Л.В.¹, Камышева Е.А.¹, Брагина Ю.В.¹

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

*e-mail: goncharovaaa@infran.ru

Дрозофила была первым организмом, побывавшим на космической орбите Земли в 1947 году. С тех пор плодовая мушка активно используется для исследования влияния факторов космического полета (КП) на целостность генетического аппарата, иммунитет, сердечно-сосудистую и репродуктивную системы. Ранее мы показали, что КП оказывает существенное влияние на параметры локомоторного и полового поведения самцов дрозофилы (Брагина и др., 2023). В настоящем исследовании мы провели анализ динамики восстановления параметров поведения плодовых мушек после возвращения из космоса.

Эксперименты выполнены на самцах и самках линии Canton-S *D. melanogaster*, находившихся 12 дней на борту РС МКС в рамках космического эксперимента «Цитомеханариум» (МКС-71, 11–23 сентября 2024 года). Часть насекомых была отправлена в возрасте 1–2 суток имаго, часть – на стадии личинок 3-го возраста (метаморфоз и появление имаго проходили на МКС). Эксперименты начали с 3 дня после возвращения мух на Землю и неоднократно повторяли в течение всей жизни насекомых. Были проверены уровень спонтанной локомоторной активности и способность к взбиранию по вертикальной стенке. У самцов дополнительно были протестированы поведение ухаживания и звукопродукция.

Во всех тестах у всех групп насекомых после КП по сравнению с наземным контролем зафиксировано длительное снижение параметров поведения. Пол плодовых мушек и стадия развития во время КП оказывали влияние на динамику адаптации поведения к условиям гравитации. КП сильнее повлиял на изученные показатели у особей, проходивших метаморфоз на МКС. У самок период восстановления в среднем оказался длиннее, чем у самцов. Работа песенного центрального генератора моторного паттерна самцов также была нарушена после КП.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН ИФ РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4) и при финансировании госкорпорации «Роскосмос». Выражаем благодарность ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН и научному руководителю КЭ «Цитомеханариум» проф. И.В. Огневой.

Список литературы

1. Брагина Ю.В., Беседина Н.Г., Даниленкова Л.В., Камышева Е.А., Ларина О.Н., Бурлакова А.А., Камышев Н.Г.. Влияние факторов космического полета на поведение самцов *Drosophila melanogaster*. Интегративная физиология, 2023, 4, 103–110.

Влияние однократной нормобарической гипоксии новорожденных крысят на провоспалительную активацию астроцитов кортекса головного мозга *in vitro*

Горбачева Л.Р.^{1,*}, Куртова Е.Е.², Абдыева А.А.², Себенцова Е.А.³, Симоненко С.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Москва, Россия

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

³НИЦ Курчатовский институт, Москва, Россия

*e-mail: gorbi67@mail.ru

Перинатальная гипоксия является одной из основных причин острых и отсроченных поражений центральной нервной системы новорожденных. Вызываемые гипоксией дисфункции на молекулярном и клеточных уровнях, могут приводить к функциональным нарушениям мозга, таким как эпилепсия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, нарушение внимания, психомоторного развития, развития речи и другими когнитивными нарушениями. Молекулярные каскады гипоксического повреждения ЦНС находятся в фокусе внимания исследователей на протяжении последних 40 лет, однако остается неясным механизм влияния перинатальной гипоксии на нейровоспалительный статус астроцитов. В связи с этим, целью нашего исследования было изучить влияние однократной нормобарической гипоксии новорожденных крысят на липополисахарид и тромбин-вызванное нейровоспаление *in vitro*.

В ходе исследования новорожденных самцов крыс линии Вистар подвергали гипоксии (2 ч, 8% O₂). Через сутки из коры мозга животных выделяли первичную культуру астроцитов. Провоспалительную активацию астроцитов осуществляли аппликацией липополисахарида (ЛПС, 100 нг/мл) и тромбина (50 нМ). Выживаемость/пролиферацию клеток оценивали с помощью МТТ-теста, а уровень провоспалительной активации по высвобождению NO и IL-6, с помощью реактива Грисса и ИФА, соответственно.

Полученные нами данные свидетельствуют о значимом потенцировании пролиферации астроцитов в результате воздействия гипоксии, что может свидетельствовать об индукции астроглиоза и негативном воздействии нормобарической гипоксии на развитие мозга. Вместе с тем, классическая провоспалительная стимуляция ЛПС, согласно результатам IL-6- и NO-секреции, на фоне гипоксии была выражено снижена, что может определяться фоновой гипоксия-вызванной преактивацией астроцитов, что ведет к снижению клеточного ответа на последующую стимуляцию ЛПС. Гипоксия изменила и действие тромбина на клетки. Обладая выраженным потенцирующим влиянием на клеточную пролиферацию, тромбин в условиях гипоксии усиливал её, что может быть связано как с повышением экспрессии основного рецептора тромбина – PAR1 на фоне гипоксии, так и наличием тромбин-опосредованного нарушения ГЭБ и проникновения эндогенных протеаз в мозговую ткань из кровотока. Таким образом, нормобарическая однократная гипоксия новорожденных крыс-самцов сопровождается существенным изменением провоспалительной активации астроцитов мозга, что может быть одним из механизмов изменения мозговых функций у новорожденных с перинатальной гипоксией.

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Нейропротекторный эффект агониста глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс

Горгуль Ю.А.^{1,*}, Зубарева О.Е.¹, Теряева А.И.¹, Гук В.А.¹, Постникова Т.Ю.¹, Захарова М.В.¹, Шварц А.П.¹, Коваленко А.А.¹, Зайцев А.В.¹

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

*e-mail: gorgul.yuliy@gmail.com

Височная эпилепсия характеризуется гиппокампальным склерозом и нейровоспалением, которые играют ключевую роль в патогенезе заболевания. Данные последних лет свидетельствуют о выраженном нейропротекторном и противовоспалительном действии агонистов рецептора ГПП-1, что обосновывает их терапевтический потенциал при эпилепсии. Одним из наиболее изученных препаратов этого класса является семаглутид.

Целью работы было оценка защитных свойств семаглутида в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс.

Эксперимент проведен на самцах крыс Вистар (7–8 нед) в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии (TLE). Семаглутид вводили внутривентрикулярно в латентной фазе (80 мкг/кг/сут): 7 суток – для оценки поведения и экспрессии генов на 7–8-е сутки, 14 суток – для анализа выживаемости нейронов в хронической фазе (поля CA1 и CA3 гиппокампа, окраска по Нисслю). Экспрессию маркеров астроцитов, микроглии и цитокинов определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени; поведение оценивали в тесте «Открытое поле».

В латентной фазе TLE у крыс наблюдалось повышение двигательной и снижение исследовательской активности; семаглутид ослаблял эти нарушения, но не влиял на тревожность, индуцированную моделью. На молекулярном уровне выявлена активация микро- и астроглии (увеличение уровня мРНК Gfap, S100b, Aif1) и усиление экспрессии генов провоспалительных маркеров астроцитов (Lcn2, Gbp2). Введение семаглутида ослабляло повышенную экспрессию S100b и Aif1, одновременно повышая уровень противовоспалительного маркера астроцитов S100a10. В хронической фазе лечение сопровождалось ослаблением гибели нейронов в гиппокампе (поля CA1 и CA3).

Таким образом, введение семаглутида в латентном периоде эпилептогенеза умеренно ослабляет патологические проявления височной эпилепсии у крыс, что обосновывает перспективность его включения в комплексную терапию данного заболевания.

Работа выполнена при поддержке гранта № 075-15-2024-548 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Неинвазивные нейроинтерфейсы для восстановления речи после инсульта

Горшков Г.И.¹, Прокопьева М.А.¹, Шолк Гервин², Драгой О.В.^{1,*}

¹*НИИ ВШЭ (Москва, Россия)*

²*West China Xiamen Hospital (Сямынь, Кунтай)*

*e-mail: olgadragoy@gmail.com

Афазия, расстройство речи, часто возникает после инсульта, черепно-мозговой травмы или других неврологических заболеваний. Она нарушает все аспекты коммуникации, включая порождение и понимание речи, чтение и письмо. Реабилитация при афазии требует значительных научных и клинических усилий. Современные технологии на основе нейроинтерфейсов предлагают многообещающие способы повышения эффективности терапии; однако существует ключевое различие между сложными лабораторными решениями и реальными клиническими потребностями. В докладе будут представлены существующие решения, барьеры на пути их рутинного клинического внедрения, включая разрыв между лабораторией и клиникой, и ключевые требования для его преодоления.

Влияние сложности когнитивной задачи на динамику компонента N200 при обработке девиантных арифметических стимулов в рамках oddball парадигмы

Гребцова Е.А.^{1,*}, Фомина М.П.¹

¹*ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия*

*e-mail: grebtsova_e@mail.ru

Компонент N200, регистрируемый в рамках oddball парадигмы, рассматривается как электрофизиологический коррелят автоматического обнаружения несоответствия между предъявляемым стимулом и ожидаемым контекстом. Данный компонент отражает работу механизмов раннего анализа, предшествующих вовлечению ресурсов рабочей памяти, оцениваемых по амплитуде компонента P300. Цель исследования – выявить динамику электрофизиологического коррелята N200 при предъявлении неожиданной арифметической операции (вычитания) на фоне ожидаемой (сложения) и анализ модуляции этого компонента при возрастании когнитивной нагрузки.

В исследовании приняли участие 15 испытуемых в возрасте от 18 до 22 лет. С закрытыми глазами они решали серию аудиально предъявляемых арифметических задач. Участники получили предварительную инструкцию, в которой указывалась единственная арифметическая операция – сложение. Это сформировало у них устойчивую когнитивную установку на выполнение именно этого типа задачи, исключая ожидание альтернативных операций (таких как вычитание). Условие низкой нагрузки включало сложение однозначных чисел, условие высокой нагрузки – сложение двузначных чисел. Неожиданное предъявление команд на вычитание (в 20% проб) нарушало сформированную установку и служило стимулом для регистрации ERP-компонента N200, отражающего обработку неожиданного события. Итоговый ответ дается в конце цепочки, требуя удержания промежуточных результатов в рабочей памяти. Нейрофизиологическая активность регистрировалась с помощью ЭЭГ с последующим анализом ERP компонента N200.

Во фронто-центральных отведениях пиковая амплитуда N200 во время вычитания (-3.79 мкВ) значительно превышала амплитуду во время сложения (-0.76 мкВ) в случае однозначных чисел, что указывает на успешное обнаружение несоответствия. Разница амплитуд N200 между вычитанием (-2.51 мкВ) и сложением (-2.31 мкВ) двузначных чисел нивелировалась, и эффект перестал быть значимым на групповом уровне (значим лишь у 29% участников против 86% в условии однозначных чисел).

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение когнитивной нагрузки, связанной с удержанием промежуточных результатов в рабочей памяти, подавляет раннюю автоматическую детекцию несоответствия, отражаемую компонентом N200. Вероятно, в условиях высокой нагрузки когнитивные ресурсы перераспределяются в пользу поддержания оперативной информации, снижая чувствительность механизмов выявления отклонений от стандартного стимула.

Взаимовлияние рецептора врожденного иммунитета STING и системы кальциевой сигнализации клетки при нейродегенерации и нейровоспалении: выявление новых фармакологических мишеней

Грехнёв Д.А.^{1,*}, Казначеева Е.В.¹

¹ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: dima.grehnyov@yandex.ru

Аберрации в системе кальциевой сигнализации и хроническое нейровоспаление являются одним из ключевых факторов повреждения и гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях. В то же время развитие нейровоспаления и нарушения кальциевой сигнализации тесно взаимосвязаны. В данном проекте было изучено взаимовлияние белков STING и STIM на кальциевую сигнализацию и STING ассоциированное нейровоспаление при болезни Паркинсона (БП) G2019S LRRK2. Для исследования cGAS–STING пути и кальциевой сигнализации в условиях нейровоспаления были предложены две модельные системы. Первая модель – ко-культура пациент-специфичных дофаминергических нейронов (DNs) с клетками микроглии человека HMC3. Во второй модели, пациент-специфичные нейроны обрабатывали кондиционной средой, полученной после активации HMC3. Для индукции воспалительного ответа применяли бактериальный липополисахарид (LPS), либо фибриллы α -синуклеина. Показано, что LPS и фибриллы α -синуклеина способны индуцировать нейровоспалительный ответ как в ко-культуре, так и при обработке нейронов кондиционной средой после активации микроглии. Характерными маркерами данного ответа являются повышение экспрессии STING и активация нижележащих компонентов STING-зависимого сигнального каскада. Наблюдаемые нейровоспалительные изменения можно скорректировать широко используемым ингибитором STING H-151. Кроме того, было продемонстрировано, что DNs пациентов с БП более восприимчивы к действию воспалительных факторов, чем нейроны, полученные от здоровых доноров. Поскольку для DNs пациентов с БП, характерны как усиление входа Ca^{2+} через депо-управляемые каналы (SOCE), так и повышенная чувствительность к STING-ассоциированному воспалению, был разработан комбинированный подход к коррекции выявленных нарушений. В качестве потенциальных корректоров были протестированы производные 1,2,3,4-дитиадиазола, способные ингибировать SOCE. Установлено, что данные соединения супрессируют активацию STING кальций-зависимым способом в пациент-специфичных нейронах в условиях индуцированного нейровоспаления. С помощью пропидий-аннексинового теста проведена оценка жизнеспособности DNs в присутствии наиболее эффективных производных 1,2,3,4-дитиадиазола. Показано, что данные вещества в концентрации 10 μM не обладают собственной токсичностью и способны предотвращать MG132-индуцированную гибель DNs, полученных от пациентов с БП. Таким образом, производные 1,2,3,4-дитиадиазола могут рассматриваться как перспективные соединения для сочетанной коррекции нарушений кальциевой сигнализации и STING-ассоциированного нейровоспаления.

Работа поддержана грантом РФФ № 25-75-00103.

Нарушение синаптической пластичности в гиппокампе крыс в модели микрогиирии и гипертермических судорог

Грифлюк А.В.^{1,*}, Постникова Т.Ю.¹, Гук В.А.¹, Зайцев А.В.¹

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

*e-mail: Griflyuk.Al@mail.ru

Нарушения архитектоники коры головного мозга служат фактором развития эпилепсии, первым проявлением которой в раннем возрасте часто являются фебрильные судороги (ФС). Согласно гипотезе «второго удара», ФС могут усугублять последствия врождённых аномалий коры. Такая сочетанная патология может стать причиной нарушения процессов обучения и памяти, основным механизмом которых является синаптическая пластичность.

Цель – изучение влияния изолированной микрогиирии и двойной патологии (микрогиирия + ФС) на долговременную потенцияцию (ДВП) и морфологию гиппокампа крыс в ювенильном (P21) и пубертатном (P70) возрасте.

Моделирование очаговой микрогиирии проводили самцам крыс Вистар в первые сутки жизни методом локальной заморозки в области соматосенсорной коры. ФС индуцировали на 10-й день жизни гипертермией. Сформированы три группы: контроль, микрогиирия и двойная патология. Электрофизиологические записи полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП) из радиального слоя поля СА1 гиппокампа проводили на переживающих срезах (350 мкм). ДВП индуцировали высокочастотной стимуляцией. Использовали блокатор NMDA-рецепторов CGP37894 (5 мкМ) и коагонист D-серин (10 мкМ). Морфологию (окраска тионином по Нисслю) оценивали на криосрезах (20 мкм).

На P21 у контрольных животных высокочастотная стимуляция вызывала выраженную ДВП: наклон пВПСП увеличивался в 1.50 ± 0.06 раза. Применение CGP37894 полностью блокировало ДВП, подтверждая NMDA-зависимый механизм индукции, D-серин не влиял на уровень ДВП. У крыс с микрогиирией и двойной патологией выявлено значимое снижение величины ДВП (до 1.22 ± 0.05 в обеих группах). Механизм индукции оставался NMDA-зависимым; D-серин также не влиял на ДВП. На P70 выявлены аналогичные нарушения пластичности.

Морфологический анализ выявил прогрессирующую потерю нейронов в поле СА3: на P21 снижение числа нейронов составило 19% при микрогиирии и 24% при двойной патологии, к P70 – 27% и 36% соответственно. В поле СА1 снижение числа нейронов на P21 наблюдалось только в группе с двойной патологией (30% от контроля), к P70 данный нейрональный дефицит сохранялся на том же уровне.

Таким образом, комбинированное воздействие микрогиирии и ранних ФС усугубляет морфологические повреждения гиппокампа (прогрессирующая потеря пирамидных клеток в поле СА3 и вовлечении в дегенеративный процесс зоны СА1). Однако степень нарушения NMDA-зависимой синаптической пластичности в поле СА1 сопоставима при обеих формах патологии.

Работа поддержана грантом РФФ № 24-15-00293.

Нейрохимические показатели гипоталамуса суслика *Spermophilus pygmaeus* во время гибернации

Громова Г.Е.^{1,*}, Романова И.В.¹

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

*e-mail: 411225@rambler.ru

Актуальной задачей физиологии является изучение механизмов, которые позволяют организму выживать в экстремальных условиях. Суслики – млекопитающие, жизненный цикл которых связан с погружением в состояние гибернации (зимней спячки), когда температура тела опускается до 6–4°C. Эти животные являются природной моделью адаптации к гипотермии. Гипоталамус – важнейший центр мозга, контролирующий вегетативные функции организма. В литературе мало данных о том, как изменяются нейрохимические характеристики структур гипоталамуса при гибернации. Цель настоящего исследования – оценить, как изменяются в гипоталамусе суслика некоторые нейрохимические показатели во время гибернации.

Исследование проведено 24 сусликах (*Spermophilus pygmaeus*), которые были выловленные в Дагестане и содержались в виварии ИЭФБ РАН. Сусликов до погружения в гибернацию (температура тела 37°C), во время гибернации (4°C), и после искусственного выведения из нее (37°C) подвергали изофлурановому наркозу, мозг фиксировали погружением в 4%-й забуференный параформальдегид или из ткани гипоталамуса приготавливали пробы для Вестерн-блоттинга. Для морфологических исследований из замороженного мозга изготавливали фронтальные срезы, на которых оценивали уровень вазопрессина с помощью иммуногистохимических методов. С помощью иммуноблоттинга был проведен анализ уровня белка акваглицеропорина AQP-9 – трансмембранный переносчик глицерина, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и его предшественника pro-BDNF, SDH (сукцинатдегидрогеназы) – фермента дыхательной цепи с помощью специфических антител. Нормализацию белка в пробах проводили относительно общего белка (ponceau или amido-black). Статистический анализ проводили с помощью U-критерия.

Анализ оптической плотности демонстрирует, что погружение в спячку сопровождается увеличением уровня вазопрессина в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, а также увеличением уровня AQP-9 и SDH, снижением pro-BDNF и увеличением BDNF. Полученные данные свидетельствуют об адаптационном характере исследованных показателей на нейроны гипоталамуса в условиях гипотермии.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00263-26-00).

Отдалённое влияние длительного эмоционально-болевого стресса на мембранные пищеварительные ферменты кишечника у крыс с различной возбудимостью нервной системы

Громова Л.В.^{1,*}, Катаргина А.Л.¹, Дмитриева Ю.В.¹, Павлова М.Б.¹, Дюжикова Н.А.¹

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

*e-mail: gromovalv@infran.ru

В последние годы было показано, что наследственно обусловленный уровень возбудимости нервной системы является фактором, определяющим риск развития и особенности течения стресс-индуцированных тревожно-депрессивных расстройств (Вайдо и др. 2018). Цель данной работы – исследовать реакции мембранных пищеварительных ферментов у крыс с высокой и низкой возбудимостью нервной системы на разных сроках после длительного эмоционально-болевого стресса (ДЭБС).

Опыты проводили на крысах двух линий с высоким (гр. ВПВ) и низким (гр. НПВ) порогами возбудимости нервной системы. Стрессирование осуществляли по стохастической схеме К. Гехта (Ширяева и др. 1996). Через 24 ч, 7 дней, 24 дня, 2 и 6 месяцев после стресса у животных отбирали пробы слизистой оболочки из различных отделов кишечника для биохимического определения в них активности мембранных пищеварительных ферментов: глюкоамилазы, мальтазы, щелочной фосфатазы (ЩФ) и аминопептидазы N (АП-N).

Через 24 ч после ДЭБС в гр. ВПВ наблюдалось повышение (по сравнению с контролем) активности мальтазы (в подвздошной кишке), а через 7 дней в гр. НПВ – повышение активности АП-N (в тощей кишке). Через 24 дня, 2 и 6 месяцев после ДЭБС изменения в кишечной слизистой оболочке (по сравнению с контролем) в обеих группах затрагивали большее число показателей. Через 24 дня после ДЭБС в гр. ВПВ была снижена активность ЩФ (в тощей и подвздошной кишке), а в гр. НПВ эта активность была повышена (в тех же отделах кишечника). Кроме того, в обеих группах увеличилась активность мальтазы (в гр. ВПВ в двенадцатиперстной и тощей кишке, в гр. НПВ во всех отделах кишечника), а гр. НПВ – также и АП-N (в подвздошной кишке). Через 2 месяца после ДЭБС в гр. ВПВ отмечалось снижение активности глюкоамилазы и мальтазы (в тощей и подвздошной кишке), а также АП-N (в тощей кишке). Через 6 месяцев после ДЭБС в обеих группах повышались уровни активности глюкоамилазы (в гр. ВПВ во всех отделах кишечника, в гр. НПВ в тощей и подвздошной кишке), мальтазы (в гр. ВПВ в двенадцатиперстной кишке, в гр. НПВ в тощей и подвздошной кишке), ЩФ (в двенадцатиперстной кишке) и АП-N (в гр. ВПВ в толстой кишке, в гр. НПВ в двенадцатиперстной, тощей и толстой кишке).

Таким образом, реакции кишечных пищеварительных ферментов на ДЭБС в группах ВПВ и НПВ зависят от времени, прошедшего после его окончания, и характеризуются специфическими особенностями. В гр. НПВ повышен риск развития неблагоприятных для здоровья последствий, вызванных ДЭБС.

Работа выполнена при поддержке Государственной программы 47 ГП (2019-2030) ИФ РАН, Тема № FMUG-2019-0001, раздел 65.2

Список литературы

1. Вайдо А. И., Ширяева Н. В., Павлова М. Б. и др. 2018. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы. Лабораторные животные для научных исследований. № 3:12–22.
2. Ширяева Н. В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. 1996. Влияние невротизации спустя длительные сроки после её окончания на поведение крыс, различающихся по возбудимости нервной системы. Журн. Высш.нервн. деят. 46(1):157-62.

Оценка влияния одной сессии нейробиоуправления (на основе индивидуального альфа-ритма) на спектральные характеристики ЭЭГ в состояниях спокойного бодрствования у подростков

Грохотова А.В.^{1,*}, Нагорнова Ж.В.¹, Шемякина Н.В.¹

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

*e-mail: anya.annie@yandex.ru

Нейробиоуправление (нБОС) – метод регуляции собственной активности мозга человека, при получении информации о ней в виде понятного сигнала обратной связи. В исследовании изучали влияние одной нБОС-сессии увеличения мощности индивидуального альфа-ритма на характеристики ЭЭГ в состояниях спокойного бодрствования у подростков 14–17 лет.

Под индивидуальной частотой альфа-ритма понимали частоту, соответствующую пику спектра мощности ЭЭГ, наиболее «подавляемому» при реакции зрительной активации (Klimesch et al., 1993) в теменно-затылочных областях коры. Регуляция мощности индивидуального альфа-ритма может модулировать функциональное состояние человека и влиять на результаты выполнения когнитивных задач (Li et al., 2023).

Процедуры нБОС используются в тренингах когнитивных функций у здоровых людей, включая тренинги внимания (Eschmann et al., 2020), улучшения памяти (Jung et al., 2019) и развития креативности (Hardt & Gale, 1993).

В ЭЭГ исследовании приняли участие 80 подростков 14–17 лет, случайным образом разделенные на тестовую, SHAM и контрольную группы. Группа TEST проходила одну нБОС-сессию, SHAM-группа – фиктивную нБОС сессию, а контрольная группа выполняла перцептивное задание.

ЭЭГ регистрировали монополярно от 19 или 32 отведений (электроэнцефалографы SmartBCI24/32, Мицар, СПб) в ПО WinEEG. В качестве БОС сигнала рассчитывали отношение мощности индивидуального альфа-диапазона к дельта- (1.5–4 Гц), тета- (4–8 Гц) и бета-(13–30 Гц) диапазонам в отведении Pz.

До прохождения нБОС сессий и перцептивного задания статистически значимые различия спектральной мощности ЭЭГ между группами отсутствовали. После одной нБОС сессии в тестовой группе при закрытых глазах наблюдалось уменьшение мощности в дельта- ($F_{1,28} = 6.3$, $p < 0.05$), тета- ($F_{1,28} = 8.8$, $p < 0.01$) и альфа-1 ($F_{1,28} = 4.9$, $p < 0.05$) диапазонах ЭЭГ.

Уменьшение мощности в дельта- и тета-диапазонах может указывать на более собранное состояние испытуемых после процедуры (Knyazev, 2012). Снижение мощности в альфа-1 диапазоне указывает на функциональные перестройки, связанные с регуляцией информационного потока (Klimesch et al., 2007). Полученные результаты продемонстрировали нБОС эффекты, выходящие за пределы целевого альфа-диапазона, которые могут отражать комплексную перестройку функционального состояния мозга человека при тренировке.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. W. Klimesch, H. Schimke, and G. Pfurtscheller. 1993. Alpha Frequency, Cognitive Load and Memory Performance. *Brain Topogr* 5(3):241–251. <https://doi.org/10.1007/BF01128991>
2. B. Z. Li, W. Nan, S. H. Pun, et al. 2023. Modulating Individual Alpha Frequency Through Short-Term Neurofeedback for Cognitive Enhancement in Healthy Young Adults. *Brain Sci* 13(6):926.
3. K. C. J. Eschmann, R. Bader, and A. Mecklinger. 2020. Improving Episodic Memory: Frontal-Midline Theta Neurofeedback Training Increases Source Memory Performance. *Neuroimage* 222:117219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117219>
4. T. P. Jung, S. Makeig, M. Westerfield, et al. 2000. Removal of Eye Activity Artifacts from Visual Event-Related Potentials in Normal and Clinical Subjects. *Clin Neurophysiol* 111(10):1745–1758.
5. R. Gale. 1993. Creativity Increases in Scientists Through Alpha EEG Feedback Training. *Proc 24th Annu Meet.*
6. G. G. Knyazev. 2012. EEG Delta Oscillations as a Correlate of Basic Homeostatic and Motivational Processes. *Neurosci Biobehav Rev* 36(1):677–695.
7. W. Klimesch, P. Sauseng, and S. Hanslmayr. 2007. EEG Alpha Oscillations: The Inhibition-Timing Hypothesis. *Brain Res Rev* 53:63–88.

Морфологические особенности и HIF1-зависимые процессы в развивающемся и взрослом мозге потомства самок крыс, переживших пренатальную гипоксию

Губа Е.А.^{1,*}, Потапова С.С.¹, Тюлькова Е.И.¹, Ветровой О.В.¹

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

*e-mail: best.dm.ever@mail.ru

Гипоксия плода и стресс матери во время беременности являются факторами риска развития множества тяжелых неврологических расстройств. Последствия пренатальной гипоксии могут передаваться следующему поколению посредством стойких изменений в материнской эндокринной и метаболической регуляции. В данном исследовании, с применением иммуногистохимического метода, количественной ОТ-ПЦР и вестерн-блоттинга, мы оценили морфологические особенности и HIF1-зависимые процессы в развивающемся мозге, а также гиппокампе, префронтальной коре, амигдале, вентральном стриатуме, вентральной тегментальной области и ядрах шва во взрослом мозге потомства самок крыс, подвергшихся пренатальной гипоксии (ППГ).

Мы выявили задержку дифференцировки клеток-предшественников в нейроны на 14-й день эмбрионального развития, а также уменьшение числа нейронов в гиппокампе, увеличение числа астроцитов в префронтальной коре и уменьшение числа астроцитов в ядрах шва у взрослых ППГ крыс. Однако, существенных изменений в содержании белка HIF1 α или в содержании мРНК и белковых продуктов HIF1-зависимых генов в эмбриональном мозге и исследованных структурах мозга взрослых крыс не выявлено.

Таким образом, трансгенерационный эффект пренатальной гипоксии проявляется в структурных нарушениях развития мозга, но не сопровождается изменениями в HIF1-зависимом метаболизме.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-75-10002).

Взаимодействие областей префронтальной коры в процессе стабилизации барорефлекторной чувствительности

Губаревич Е.А.^{1,*}

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

*e-mail: gubarevichea@infran.ru

Адаптация организма к экстремальным воздействиям, включая факторы космического полета, экологические и социальные стрессоры, требует адекватной перестройки гемодинамики. Ключевым механизмом, обеспечивающим поддержание кардиоваскулярного гомеостаза, является артериальный барорефлекс (BR), а нарушение его регуляции – фактором риска развития вегетативной дезадаптации. Центральные нейронные сети, обеспечивающие контроль барорефлекторной чувствительности (BRS) и её изменения при действии стрессирующих факторов, до конца не изучены, но установлено, что области префронтальной коры являются важными узлами этой сети.

Цель работы состояла в исследовании возможной роли латеральной орбитальной коры (LO) и её функционального взаимодействия с висцеромоторной инфраламбической корой (IL) в процессе модуляции чувствительности кардиоваскулярного компонента BR.

Эксперименты были проведены на лабораторных крысах, анестезированных уретаном. Оценивали влияние электрической микростимуляции LO на BRS до и после блокирования синаптической передачи в IL путем локальных микроинъекций раствора, содержащего ионы кобальта (Co^{2+}). В контрольной серии производились микроинъекции физраствора.

Установлено, что микростимуляция LO оказывает выраженное модулирующее влияние на BRS. Характер и направленность этого воздействия критически зависели от исходного функционального состояния системы. При низких начальных значениях BRS электростимуляция LO приводила к увеличению чувствительности рефлекса. Напротив, при высоких исходных показателях BRS микростимуляция вызывала противоположный, ослабляющий эффект. Выключение синаптической передачи в структурах IL с помощью микроинъекций Co^{2+} приводило к достоверному ослаблению обоих описанных эффектов, что указывает на тесное функциональное взаимодействие LO и IL внутри единого регуляторного контура.

Полученные результаты подтверждают гипотезу о существовании специализированного кортикального контура (LO–IL), ответственного за стабилизацию BRS. Обнаруженный феномен двунаправленной регуляции демонстрирует, как высшие отделы мозга предохраняют кардиоваскулярную систему от критических сдвигов, удерживая параметры гемодинамики в пределах адаптационных возможностей. Понимание данных механизмов необходимо для оценки индивидуальных пределов адаптации и разработки способов профилактики вегетативных расстройств у лиц, подвергающихся экстремальным воздействиям.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787 0-3.1.8).

Влияние неонатальной микрогиирии и гипертермических судорог на ремоделирование нейрон-глиальных сетей коры крыс

Гук В.А.¹, Постникова Т.Ю.¹, Зайцев А.В.^{1,*}

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

*e-mail: aleksey_zaitsev@mail.ru

Эпилепсия – хроническое заболевание ЦНС, часто дебютирующее в детском возрасте, в основе которого лежит дисбаланс возбуждения и торможения в нейрон- глиальных сетях развивающегося мозга. В клинике часто наблюдается коморбидность фебрильных судорог (ФС) и кортикальных мальформаций у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Согласно гипотезе «второго удара», ФС могут усугублять последствия структурных патологий, однако механизмы взаимодействия слабо изучены.

Цель работы – оценить влияние неонатальной микрогиирии и ФС на структурную организацию нейрон-глиальных сетей первичной соматосенсорной коры крыс в ювенильном (P21) и взрослом (P70) возрасте.

Работа выполнена на самцах крыс Вистар ($n = 40$). Сформированы 4 группы: контроль, микрогиирия (FFL), фебрильные судороги (FS) и сочетанная патология (FFL/FS). Микрогиирию моделировали криодеструкцией коры на 1-й постнатальный день (P0), ФС – гипертермией на P10. Проведен иммуногистохимический анализ срезов мозга с антителами к NeuN (зрелые нейроны), парвальбумину (PV) и кальретиину (CR) – маркерам интернейронов, GFAP (астроциты), Iba1 (микроглия). Подсчет плотности клеток выполнен в коре (4 зоны по глубине) в программе ImageJ. Статистический анализ выполнен с использованием ANOVA и критерия Тьюки ($p < 0.05$).

У молодых крыс (P21) в группе FS выявлена тенденция к увеличению плотности NeuN⁺ нейронов в средних слоях коры (до 1952.7 ± 63.7 кл./мм²) по сравнению с контролем (1661.3 ± 48.2 кл./мм²), однако post-hoc тест Тьюки значимых межгрупповых различий не показал. В группе FFL/FS отмечена тенденция к снижению плотности нейронов в поверхностных слоях (до 1089.3 ± 47.9 кл./мм²) и глубоких слоях (до 1161.3 ± 24.3 кл./мм²) по сравнению с контролем (1296.7 ± 87.7 и 1542.0 ± 103.0 кл./мм² соответственно). У взрослых крыс (P70) достоверное снижение плотности нейронов в глубоких слоях коры наблюдалось только при наличии мальформации (FFL и FFL/FS). Изменений плотности интернейронов в коре не обнаружено. Различий в площади, занимаемой астроцитами, и плотности микрогиирии не выявлено.

Изолированная микрогиирия приводит к гибели нейронов в глубоких слоях коры, при этом комбинированная патология не усугубляет кортикальный нейрональный дефицит. Выявленные изменения в группах с микрогиирией (FFL и FFL/FS) носят пролонгированный характер, сохраняясь у взрослых животных (P70), что свидетельствует о необратимой реорганизации нейрон-глиальных сетей и формировании патологического фона, повышающего риск хронической эпилептической активности.

Работа поддержана грантом РФФ № 24-15-00293.

Плечевые кости мышей после 30-суточного космического полёта на высокоширотной орбите: исследование методом рентгеновской микротомографии

Гулимова В.И.^{1,*}, Кривоносов Ю.С.², Бузмаков А.В.², Большенко М.А.², Сонин Г.А.¹,
Асадчиков В.Е.², Савельев С.В.¹

¹НИИ Морфологии человека им. А.П. Авицына ФГБНУ РНЦХ им. Петровского (НИИ МЧ),
Москва, Россия

²НИЦ «Курчатовский институт» (НИЦ КИ), Москва, Россия

*e-mail: gulimova@yandex.ru

Исследованы плечевые кости мышей после 30-суточного космического полёта на высокоширотной орбите: биоспутник БИОН-М2, 20.08.-19.09.2025. Условия эксперимента описаны в (Andreev-Andrievskiy et al., 2026). Нами изучены 28 левых плечевых костей от мышей из 3х групп: Полёт, Виварий и Контроль (10, 10 и 8 шт. соответственно). Рентгеновскую микротомографию (РМКТ) проводили на конусно-лучевом рентгеновском микротомографе «МИКРОТОМ», разработанном и созданном в НИЦ КИ.

Установлено, что длина образца SaL и объем образца TV не имеют значимых различий в группах. Объем костной ткани BV, объем корковой кости Ct.BV и объем трабекулярной кости Tb.BV в Полете значимо уменьшились на -9.3%, -9.0% и -10.8% соответственно по сравнению с Контролем. Значимые отличия между Полётом и Виварием по этим параметрам составили -11.8%, -10.4% и -19.5% соответственно. Доля костной ткани BV/TV и доля корковой костной ткани в объеме образца Ct.BV/TV в Полёте значимо уменьшились на -7.8% и -7.6% соответственно по сравнению с контролем. Значимое уменьшение этих параметров в Полёте по сравнению с Виварием составило -10.3% и -8.8% соответственно. Отмечена тенденция к уменьшению доли трабекулярной костной ткани в подкорковом объеме образца Tb.BV/Sc.V на -14.9% ($p = 0.082$) в Полете по сравнению с Контролем, а также значимое уменьшение Tb.BV/Sc.V на -23.9% в Полете по сравнению с Виварием.

Не выявлено значимых изменений минеральной плотности корковой костной ткани Ct.TMD в Полете по сравнению с Контролем, однако в Полете Ct.TMD оказалась значимо меньше на -2.1% по сравнению с Виварием. Также минеральная плотность трабекулярной костной ткани Tb.TMD значимо уменьшилась в Полете на -3.0% по сравнению с Контролем и на -3.5% по сравнению с Виварием. Для рассчитанных морфометрических параметров не было обнаружено статистически значимых различий между Виварием и Контролем при попарном сравнении.

Эти данные в основном соответствуют результатам, полученным нами ранее для плечевых костей монгольской песчанки после 30-суточного полёта на БИОНе-М1 (Krivonosov et al., 2021).

Биологическая часть работы выполнена в рамках государственного задания НИИ МЧ (FURG-2025-0031). РМКТ выполнена в рамках государственного задания НИЦ КИ, математическая обработка – по Соглашению № 075-15-2025-458.

Список литературы

1. Andreev-Andrievskiy, A.A., Mashkin, M.A., Drugova, S.V., ... & Bion-M 2 Team. (2026). Bion-M 2 Biosatellite: Multisystem Mouse Responses to 30 Days in High-Latitude Orbit as a Deep-Space Analog. bioRxiv, 2026-05.
2. Krivonosov, Y.S., Gulimova, V.I., Buzmakov, A.V., ... & Savelyev, S.V. (2021). Micro-CT study of mongolian gerbil humeral bone after prolonged spaceflight based on a new algorithm for delimitation of long-bone regions. *Frontiers in Physiology*, 12, 752893.

Сравнительный анализ эффективности традиционной и нейросетевой сегментации дендритных шипиков при моделировании Болезни Альцгеймера

Гуренко С.И.^{1,*}, Штейнберг Г.Д.¹, Антонова Д.С.², Пчицкая Е.И.²

¹ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»,
Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский
политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: gurenkosofia2005@gmail.com

Дендритные шипики – это мембранные выросты дендритов, играющие ключевую роль в синаптической пластичности и процессах памяти. Их морфология существенно изменяется при различных заболеваниях, в том числе Болезни Альцгеймера. Поскольку форма и функция дендритных шипиков тесно взаимосвязаны, качественный анализ их морфологии имеет принципиальное значение для понимания механизмов синаптической дисфункции (Arellano et al., 2007). В данной работе проведено сравнение точности и эффективности сегментации и морфометрического анализа дендритных шипиков с помощью ПО SpineTool (Ustinova et al., 2024) и новой доработанной версии SpineTool2, в которую интегрирована система обучения нейронной сети с возможностью полуавтоматического сегментирования.

Сравнение проведено на изображениях дендритов, полученных на первичных культурах нейронов гиппокампа мышей линии FVB/NJ (16–17 DIV), трансфицированных pLV-eGFP, синаптотоксичность моделировалась путем 72-часовой инкубации клеток с амилоидным белком (A β). Съемка 3d-изображений дендритов была произведена на конфокальном микроскопе Leica TCS SP8 с шагом 0.1 мкм по оси z и разрешением 0.022 мкм/пиксель.

После автоматической сегментации изображений в обеих программах проводили извлечение скалярных метрик шипиков (объем, длина и др.). Сравнение методов включало оценку качества сегментации, статистический анализ распределений метрик, построение графиков и кластеризацию шипиков с помощью сферических гармоник для оценки способности методов разделять морфологические классы шипиков.

SpineTool2 демонстрирует существенно более высокую чувствительность и точность обнаружения дендритных шипиков по сравнению с оригинальной версией. Особенно заметно преимущество при выделении тонких шеек. Количество пропущенных объектов значительно снижается, повышается воспроизводимость измерений. Распределения морфометрических параметров и результаты кластеризации показывают более четкое разделение морфологических типов шипиков при использовании доработанной версии программы, также обеспечивает значительно более четкое разделение распределений нормальных шипиков и шипиков модели БА внутри выделенных кластеров.

Переход к нейросетевым методам сегментации в SpineTool2 позволяет ускорить процесс анализа данных и повысить качество автоматического анализа трехмерной морфологии дендритных шипиков. Новая версия программы является перспективным инструментом для объективного и высокопроизводительного анализа больших массивов изображений в исследованиях синаптической пластичности и нейродегенерации.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-0025.

Список литературы

1. Arellano, J., Benavides-Piccione, R., Defelipe, J., Yuste, R. Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies // Front Neurosci. 2007. V. 1 P. 131–43. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.1.1.010.2007>
2. Ustinova, A., Volkova, E., Rakovskaya, A., et al. Generate and analyze three-dimensional dendritic spine morphology datasets with spinetool software // Current Protocols. 2024. – V. 4. – P. 12. <https://doi.org/10.1002/cpz1.70061>

Неинвазивный анализ микроциркуляции крови в модельных биообъектах

Гурылева А.В.^{1,*}, Мачихин А.С.¹

¹Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, Москва, Россия

*e-mail: guryleva.av@ntcup.ru

Рыбы модельных видов широко используются для физиологических исследований, в ходе которых оценивается влияние внешних воздействий на поведение и параметры сердечно-сосудистой системы особей. Для мониторинга поведения рыб развиты оптические методы на основе технологий машинного зрения. Для контроля сердечной активности рыб на ранних стадиях развития также предложен ряд оптических методов на основе микроскопии и цифровой обработки изображений. Такой подход отличается скоростью и производительностью сбора данных, однако имеет ряд ограничений, одним из которых является необходимость использования анестезии, оказывающей существенное влияние на определяемые параметры и, таким образом, снижающих достоверность и воспроизводимость исследования. В настоящей работе предложен подход, который позволяет не только преодолеть указанное ограничение и исключить применение анестезии, но и совместить оценку параметров сердечно-сосудистой системы с мониторингом поведенческих реакций.

Разработанный метод предполагает освещение и регистрацию изображений свободно плавающей особи на личиночной стадии развития в ближнем инфракрасном диапазоне и последующую обработку полученных последовательностей изображений с применением нейросетевых алгоритмов. Использование ближнего инфракрасного диапазона обеспечивает возможность длительного исследования, даже после появления пигментации, а также минимизирует световое и тепловое воздействия на организм (Volkov et al., 2022). Алгоритм обработки изображений осуществляет поиск особи на изображении и определение области ее сердца. Значения средней интенсивности пикселей в пределах сердца на каждом кадре формируют периодический сигнал фотоплетизмограммы, пропорциональный кровенаполнению и позволяющий описать ряд параметров сердечно-сосудистой системы. Вместе с этим оценивается перемещение особи за время между регистрацией двух подряд идущих кадров. Одновременное получение этих данных значительно повышают достоверность и информативность анализа (Machikhin et al., 2025). Разработанный метод и экспериментальный стенд для его реализации был апробирован на разновозрастных личинках *Danio rerio*.

Предложенный подход впервые позволяет проводить долгосрочные и абсолютно не инвазивные исследования одновременно поведенческих реакций и состояния сердечно-сосудистой системы рыб на ранних стадиях развития и может внести значительный вклад в развитие инструментального обеспечения физиологических исследований.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания НТЦ УП РАН (FFNS-2025-0008).

Список литературы

1. Volkov M., Machikhin A., Bukova V., Khokhlov D., Burlakov A., Krylov V. Optical transparency and label-free vessel imaging of zebrafish larvae in shortwave infrared range as a tool for prolonged studying of cardiovascular system development Scientific Reports. 2022. 12:1. p. 1-10.
2. Machikhin A., Slavin A., Guryleva A., Krylov V. Anesthesia-free Heartbeat Measurements in Freely Moving Zebrafish. // Journal of Visualized Experiments, 2025. V. 218. № e68145.

Количественная реконструкция ландшафтов клеточных состояний в раннем эмбрионе *Drosophila melanogaster* на основе данных одноклеточной транскриптомики

Давыдова У.А.¹, Мясникова Е.М.^{2,*}, Спилов А.В.²

²*Институт точной механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия*

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

*e-mail: ekmyasnikova@yandex.ru

Современная одноклеточная транскриптомика открывает новые возможности для количественного исследования процессов эмбрионального развития. Одним из перспективных направлений является использование энтропийных характеристик клеточных состояний для реконструкции ландшафтов состояний и анализа траекторий дифференцировки. Вместе с тем подобные подходы еще не применялись к пространственно реконструированным эмбрионам, для которых известны не только транскриптомы отдельных клеток, но и их положение в организме.

Целью настоящей работы является количественная реконструкция ландшафтов энтропийных клеточных показателей (алгоритмы SCENT, MCE, StemID, SLICE, scEpath) для раннего эмбриона *Drosophila melanogaster* на основе данных одноклеточной транскриптомики Karaikos et al. (2017), в которых была выполнена пространственная локализация отдельных клеток эмбриона с их количественными данными по одноклеточной транскриптомике.

В работе использованы транскриптомные профили отдельных клеток раннего эмбриона дрозофилы, полученные методом Drop-seq (Karaikos et al., 2017). Для каждой клетки вычисляются энтропийные показатели, характеризующие степень транскрипционной неоднородности и потенциальной пластичности клеточного состояния. На основе полученных оценок строится пространственная карта распределения энтропии по всему эмбриону. Такой подход позволяет перейти от анализа экспрессии отдельных генов к исследованию интегральных характеристик клеточных состояний.

Предварительный анализ показывает наличие выраженной пространственной структуры энтропийных показателей. Интересно сопоставление полученных энтропийных карт с известными доменами раннего эмбрионального развития, включая мезодерму, нейроэктодерму и дорсальную эктодерму. Кроме того, удастся выявить локальные области повышенной энтропии, которые могут соответствовать точкам ветвления клеточных судеб и зонам принятия решений в процессе дифференцировки.

Полученные результаты демонстрируют возможность использования энтропийных показателей как количественных маркеров пластичности клеток непосредственно в пространственном контексте развивающегося организма. Такой подход, в частности, создаёт основу для перехода от качественной метафоры потенциальных ландшафтов клеточной дифференцировки (как ландшафты Уоддингтона) к его количественной реконструкции на основе реальных экспериментальных данных.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ РАН (тема № FMMM-2025-0014).

Список литературы

1. Karaikos N, Wahle P, Alles J, Boltengagen A, Ayoub S, Kipar C, Kocks C, Rajewsky N and Zinzen RP. 2017. The *Drosophila* embryo at single-cell transcriptome resolution. Science. 358(6360):194-199. doi: 10.1126/science.aan3235

Нейроэндокринная регуляция и процессы липопероксидации: детерминанты адаптации и метаболических расстройств

Даренская М. А.^{1,*}, Колесников С.И.¹, Беленькая Л.В.¹, Семенова Н.В.¹, Шолохов Л.Ф.¹,
Колесникова Л.И.¹

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,
Иркутск, Россия

*e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Идея сохранения уникального генофонда Российской Федерации, выделяющего этническую группу, как отдельную единицу, является одним из приоритетных направлений в исследованиях. Специфика метаболизма коренных народов, то есть исторически сложившихся популяционных групп, требует к себе повышенного внимания в связи с быстрыми изменениями условий их жизни, усилением метисационных процессов, неблагоприятными показателями здоровья. Низкие показатели адаптационных способностей женского населения заслуживают более пристального внимания, как важная составляющая репродуктивного потенциала нации. Изучение системных механизмов формирования ответных реакций параметров нейроэндокринной регуляции, липидного обмена и системы «липопероксидация-антиоксидантная защита» позволяет не только выявить ранее не известные стороны развития компенсаторных реакций организма, но и обосновать способы повышения адаптационных возможностей организма при развитии патологических состояний.

На первом этапе был проведен комплексный анализ указанных параметров у представительниц коренных этносов, проживающих на территории Восточной Сибири (тофалары, эвенки, буряты), в сравнении с европеоидами ($n = 232$). Отмечено, что несмотря на длительное влияние стрессовых факторов (изменение структуры питания, отход от культурных и религиозных обычаев, постоянное воздействие экстремальных климато-географических факторов), коренные этносы в подростковом периоде сохраняют метаболическую организацию, характерную для народов Севера и Сибири (за счет активации определенных функциональных систем, ответственных за адаптацию – стресс-лимитирующих). В старшем возрастном периоде у тофаларов и эвенков отмечается снижение адаптационных возможностей (активация стресс-системы), за исключением женщин бурятского этноса.

На втором этапе были обследованы женщины репродуктивного возраста с метаболическим синдромом (МС), гиперандрогенией (ГА) и коморбидностью МС с ГА ($n = 520$), представительницы русской и бурятской этнических групп. Установлено, что этническая принадлежность определяет течение адаптационных реакций при моносиндромах (МС, ГА), а также при их коморбидности и носит более выраженный характер у представительниц бурятского этноса, что проявляется активацией пролактинергической активности и тиол-дисульфидной системы при МС; сниженной андрогенсинтетической активностью надпочечников при ГА у женщин бурятского этноса в сравнении с европеоидами.

Нейрокогнитивные предикторы жизнестойкости в условиях цифровой среды

Денисова Е.Г.^{1,*}, Ермаков П.Н.²

¹ФГБОУ ВО Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГАОУ ВО Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

*e-mail: keithdenisova@gmail.com

Современная цифровая среда представляет собой систему хронически действующих информационных стимулов высокой интенсивности, предъявляющих повышенные требования к механизмам когнитивного контроля, саморегуляции и стрессоустойчивости человека. В данном контексте особое значение приобретает жизнестойкость как интегративная характеристика способности субъекта выдерживать и справляться со стрессом и определяющего эффективность адаптации. Современные исследования указывают на значительный вклад генетических факторов в вариативность психологических характеристик, связанных с использованием интернета (Cerniglia et al., 2020; Ayorech et al., 2023). Однако исследования, где и генетические и психологические предикторы рассмотрены системно, представлены слабо.

В исследовании приняли участие 193 респондента в возрасте от 18 до 25 лет (85% женщины).

Методы: генотипирование (BDNF (rs6265), COMT (rs4680), DRD2 (rs1800497)); психологическое тестирование (русскоязычная версия теста жизнестойкости С. Мадди в адаптации Е.Н. Осина (2013); шкала интернет-зависимости С. Чена в адаптации В.Л. Малыгина и соавторов (2011); новый опросник толерантности к неопределенности Т.В. Корниловой (2009)); описательная статистика, регрессионный анализ.

Для оценки вклада психологических и генетических факторов в вариативность жизнестойкости был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в рамках которого показатель жизнестойкости рассматривался в качестве зависимой переменной. В качестве предикторов в модель были включены показатели проблемного использования интернета, толерантности к неопределенности, пол респондентов, а также полиморфные варианты генов COMT, BDNF и DRD2. Регрессионная модель продемонстрировала статистическую значимость и объясняла 33.5% дисперсии показателя жизнестойкости ($R^2 = 0.335$; Adjusted $R^2 = 0.298$). Наиболее выраженный положительный вклад в уровень жизнестойкости вносила толерантность к неопределенности ($\beta = 0.222$; $p = 0.001$). Также значимыми предикторами выступили генотип COMT (VV) ($p = 0.033$) и генотип DRD2 (TT) ($p = 0.049$), ассоциированные с более высокими показателями жизнестойкости.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о комплексном вкладе психологических и генетических факторов в формирование жизнестойкости и подчеркивают значимость психофизиологического подхода к изучению адаптации человека в условиях цифровой среды.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 22-78-10107-П).

Список литературы

1. Ayorech, Z., Baldwin, J.R., Pingault, J.-B., Rimfeld, K., Plomin, R. (2023) Gene-environment correlations and genetic confounding underlying the association between media use and mental health. *Scientific Reports*, 13, 1030. doi: 10.1038/s41598-022-25374-0
2. Cerniglia L, Zoratto F, Cimino S, Laviola G, Ammaniti M, Adriani W. Internet Addiction in adolescence: Neurobiological, psychosocial and clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 May;76(Pt A):174-184. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.024.

Особенности вызванной активности мозга при взаимодействии с цифровым контентом у носителей различных генотипов COMT

Денисова Е.Г.^{1,*}, Сылка Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

*e-mail: keithdenisova@gmail.com

Современная цифровая среда характеризуется высокой интенсивностью сенсорной и информационной нагрузки, предъявляя повышенные требования к механизмам внимания, когнитивного контроля и переработки визуальной информации. При этом различные формы взаимодействия с цифровым контентом могут существенно различаться по характеру вовлечения нейрокогнитивных процессов и функциональной организации активности мозга. ЭЭГ-исследования интернет-зависимого поведения демонстрируют изменения в нейрофизиологических маркерах когнитивного контроля, включая нарушения в осцилляторной активности и снижении эффективности исполнительных функций (Qi et al., 2022). Особый интерес в данном контексте представляет изучение роли генетических факторов, связанных с дофаминергической регуляцией когнитивных процессов. В частности, ген COMT, определяющий интенсивность метаболизма дофамина в префронтальной коре. Так, вариативность COMT связывают с индивидуальными различиями в устойчивости внимания, скорости принятия решений и способности к подавлению импульсивных реакций, а также уровнем интернет-зависимости (Ioannidis, et al., 2019).

Методы: генотипирование (COMT (rs4680)); электроэнцефалография («Нейровизор 136»). В ЭЭГ-исследовании приняли участие 82 человека (85% девушки) – активные пользователи социальных сетей, в том числе платформы «ВКонтакте» в возрасте от 18 до 25 лет. Участникам эксперимента были визуально предъявлены 5 серий, требующих пассивного использования сети VK и 5 серий, требующих активного использования сети VK. Каждое задание предъявлялось на 180 с.

Анализ спектральных характеристик ЭЭГ показал наличие различий в паттернах корковой активности при выполнении задач, моделирующих активные и пассивные формы взаимодействия с цифровым контентом. Наиболее выраженные изменения отмечены во фронтальных, центрально-парietальных и парietально-окципитальных областях коры головного мозга. Кроме того, выявлены различия в спектральной организации ЭЭГ в зависимости от полиморфизма COMT. В частности, у носителей генотипа Val/Val отмечается тенденция к более высокой относительной мощности медленно-волновых диапазонов, преимущественно в центрально-парietальных и частично фронтальных областях, что может отражать особенности функциональной организации процессов когнитивного контроля и перераспределения ресурсов внимания в условиях цифровой нагрузки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 22-78-10107-П).

Список литературы

1. Ioannidis K, Redden SA, Valle S, Chamberlain SR, Grant JE. Problematic internet use: an exploration of associations between cognition and COMT rs4818, rs4680 haplotypes. CNS Spectr. 2020 Jun;25(3):409-418. doi: 10.1017/S1092852919001019.
2. Qi Y, Liu Y, Yan Z, Hu S, Zhang X, Zhao J, Turel O, He Q. Slow-Wave EEG Activity Correlates with Impaired Inhibitory Control in Internet Addiction Disorder. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022; 19(5):2686. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052686>

Новые подходы для нормализации инсулинового сигналинга в мозге при различных формах сахарного диабета и метаболического синдрома

Деркач К.В.^{1,*}, Зорина И.И.¹, Захарова И.О.¹, Федорчук И.В.¹, Полозов А.С.¹, Басова Н.Е.¹,
Сорокоумов В.Н.¹, Шпаков А.О.¹

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

*e-mail: derkatch_k@list.ru

Инсулиновая и лептиновая системы в мозге отвечают не только за пищевое поведение и когнитивные функции, но и за центральную регуляцию метаболизма, периферическую инсулиновую чувствительность, функционирование эндокринной системы. Снижение активности инсулиновой и лептиновой систем в ЦНС при метаболических и нейродегенеративных заболеваниях приводит к нарушению метаболизма, гормональному дисбалансу, дисфункциям эндокринной системы. Вследствие этого восстановление активности этих систем в мозге при сахарном диабете (СД) и метаболическом синдроме (МС) является перспективным и практически ориентированным подходом как для предотвращения когнитивных дисфункций и нормализации пищевого поведения, так и для восстановления инсулиновой чувствительности, глюкозного гомеостаза, липидного обмена, функций репродуктивной и тиреоидной систем, что и было продемонстрировано нами на крысиных моделях СД 2 типа и МС. Для этого были разработаны и успешно апробированы следующие стратегии: (1) применение интраназально вводимого инсулина (ИВИ) в сравнительно низких дозах (0.5–2.0 МЕ/крысу) курсами в течение 3 недель и более; (2) применение ИВИ совместно с антидиабетическим препаратом метформином, агонистом глюкагоноподобного пептида-1 семаглутидом и С-пептидом проинсулина (в последнем случае оба препарата, инсулин и С-пептид, вводили интраназально); (3) применение интраназально вводимого фрагмента лептина 116–122, наделенного активностью полноразмерного лептина; (4) курсовое применение, в том числе совместно с ИВИ, разработанных авторами ингибиторов тирозиновых фосфатаз РТР1В и ТСРТР, в том числе наиболее активного соединения РІ4, этил 3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилата. Известно, что при СД 2 типа и МС нарушается транспорт инсулина и лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также развивается резистентность мозга к инсулину и лептину, обусловленная в том числе гиперактивацией РТР1В и ТСРТР, негативных регуляторов инсулинового и лептинового сигналинга.

Интраназальное введение инсулина и фрагмента лептина, обеспечивающее их транспорт в мозг, минуя ГЭБ, компенсирует дефицит этих гормонов в мозге и восстанавливает активность их сигнальных систем в условиях СД 2 типа и МС. Совместное введение ИВИ с изученными нами препаратами не только расширяет спектр их восстанавливающих эффектов, но и приводит к снижению эффективных доз, как это показано, например, для ИВИ в его комбинации с РІ4 и для метформина в его комбинации с ИВИ.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Применение биологически информированных графовых нейронных сетей и самообучения для анализа морфологии дендритных шипиков нейронов

Диденко Е.М.^{1,*}, Антонова Д.С.¹, Чуканов В.С.¹, Пчицкая Е.И.^{1,2}

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail:didenkojack@gmail.com

Изменения морфологии дендритных шипиков служат ранними биомаркерами нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, и определяют функциональное состояние нейронов и их интеграцию в синаптические сети. Пространственное распределение синапсов и геометрия отдельных шипиков несут критически важную информацию о синаптической пластичности. Существующие методы глубокого обучения для анализа трехмерных ультраструктурных данных требуют больших объемов аннотированных геометрических моделей (полигональных сеток или облаков точек), получение которых в нейробиологии ограничено высокой трудоемкостью ручной разметки. Для преодоления дефицита размеченных данных разработана биологически информированная графовая нейронная сеть NeuroGraph, предназначенная для кодирования и классификации дендритной морфологии. В предложенном подходе дендритные структуры представляются в виде пространственных графов, где узлами служат отдельные шипики, параметризованные векторами морфологических признаков, а ребра кодируют евклидово расстояние между ними. Обучение кодировщика реализовано на основе метода самообучения с использованием архитектуры Joint-Embedding Predictive Architecture (JEPA). Предварительное обучение модели выполнено на корпусе из 90 000 дендритных графов, сформированном путем сегментации реконструкций более 700 нейронов из открытого набора данных электронных микрофотографий MiCROnS (Minnie65). Оценка качества скрытых представлений методом linear probing на задачах бинарной и мультиклассовой классификации типов нейронов показала превосходство NeuroGraph над контролируемыми геометрическими аналогами (PointNet++, SpikingPointNet). Кодировщик продемонстрировал высокую обобщающую способность при переносе признаков на малообъемные данные конфокальной микроскопии для классификации сегментов дендритов гиппокампальных нейронов мышей в условиях инвитро моделирования амилоидной токсичности (точность 0.91, F1-score 0.91). Интеграция методов объяснимости (GNExplainer) позволила количественно оценить вклад классических морфологических дескрипторов (объем, площадь поверхности) и визуализировать ключевые подграфы, определяющие предсказания модели. Полученные результаты показывают, что NeuroGraph эффективно извлекает иерархические структурные закономерности от уровня единичных шипиков до целого нейрона без привлечения экспертной разметки.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-25.

Список литературы

1. Pchitskaya E. et al. 2023. SpineTool is an open-source software for analysis of morphology of dendritic spines. *Scientific Reports* 13:10561.
2. Randall Balestrieri and Yann LeCun. Lejapa: Provable and scalable self-supervised learning without the heuristics, 2025.

Смена механизмов индукции долговременной потенциации в гиппокампе крыс в хронической фазе литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии

Диеспиров Г.П.^{1,*}, Постникова Т.Ю.¹, Зайцев А.В.¹

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

*e-mail: diespirov.gp@yandex.ru

При височной эпилепсии (ВЭ) гиппокамп является ключевой структурой, вовлеченной в патологический процесс. Эпилептогенез ведет к прогрессирующим когнитивным нарушениям и ослаблению синаптической пластичности – ключевого клеточного механизма обучения и памяти. Однако молекулярные механизмы нарушения пластичности при ВЭ остаются недостаточно выясненными.

Цель работы – исследование механизмов индукции долговременной потенциации (ДВП) в гиппокампе крыс в хроническую фазу литий-пилокарпиновой модели ВЭ.

Эпилептический статус (ЭС) индуцировали у крыс Вистар (21 день) пилокарпином после предварительного введения LiCl и метилскополамина. Эксперименты проводили на переживающих срезах гиппокампа через 30–35 дней после ЭС, регистрируя полевые ВПСР в лучистом слое СА1 при стимуляции коллатералей Шаффера. ДВП индуцировали высокочастотной стимуляцией. Использовали антагонисты: AP-5 (50 мкМ, NMDA-рецепторы), FTDC (5 мкМ, mGluR1), МТЕР (10 мкМ, mGluR5) и нимодипин (10 мкМ, Ca²⁺-каналы L-типа). NMDA-токи регистрировали методом патч-кламп.

В хроническую фазу ВЭ величина ДВП была снижена, но сохранялась на высоком уровне (контроль: 1.66 ± 0.05 , $n = 14$; ВЭ: 1.38 ± 0.06 , $n = 31$). Блокатор NMDA-рецепторов AP-5 полностью предотвращал индукцию ДВП в контроле (1.03 ± 0.06 , $n = 7$), но не влиял на потенциацию в группе ВЭ (ВЭ+AP5: 1.45 ± 0.08 , $n = 17$), что указывает на переключение с NMDA-зависимого механизма на альтернативный. Патч-кламп выявил значимое снижение амплитуды (контроль: 737.28 ± 98.68 пА, $n = 7$; ВЭ: 385.15 ± 45.89 пА, $n = 7$) и заряда NMDA-токов (контроль: 457.41 ± 83.70 пА*с, $n = 7$; ВЭ: 226.23 ± 63.36 пА*с, $n = 7$), объясняющее утрату ведущей роли NMDA-рецепторов. Для выяснения альтернативного механизма исследовали вклад mGluR1/5 и Ca²⁺-каналов L-типа. В контроле их блокада не изменяла уровень пластичности ($F(4,37)=1.96$, $p = 0.12$), тогда как в группе ВЭ одновременное ингибирование трёх типов рецепторов (FTDC+МТЕР+нимодипин) достоверно снижало ДВП ($F(4,55)=4.69$, $p = 0.002$).

При височной эпилепсии NMDA-рецепторы утрачивают ведущую роль в индукции ДВП вследствие снижения NMDA-токов. Их функцию компенсаторно берут на себя альтернативные пути – метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR1/5) и Ca²⁺-каналы L-типа. Такая перестройка поддерживает синаптическую пластичность в условиях ослабленного NMDA-сигналинга и открывает новые перспективы для понимания и терапии когнитивных нарушений при ВЭ.

Работа поддержана в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Влияние нарушения циркадных ритмов на нейрональное развитие потомства крыс с пренатальным воспалением

Дмитриевская К.А.^{1,*}, Ситдикова Г.Ф.^{1,2}, Царева А.Е.^{1*}

¹КФУ, Казань, Россия

²НИЛ Газомедиаторы ИФМиБ, Казань

*e-mail:lcsuuush1994@mail.ru

Нарушения нейроразвития (ННР) имеют мультифакториальный генез: их манифестация требует конвергенции нескольких факторов риска, совокупно нарушающих нормальный морфогенез мозга. К числу ведущих факторов относится пренатальная инфекция, перенесенная в первом триместре беременности, что ассоциировано с повышением риска ННР у потомства. В эксперименте пренатальное инфицирование моделируют активацией материнского иммунитета (МИА) путем введения липополисахарида (ЛПС) беременным самкам. МИА индуцирует у потомства стойкие поведенческие дефициты, характерные для ННР, а также клеточные дисфункции, в частности изменения микроглии иммунных клеток ЦНС, критически значимых для синаптогенеза и ремоделирования нейронных цепей.

Важным, хотя и менее изученным фактором риска, выступает нарушение циркадных ритмов. Примерно 80% лиц с ННР испытывают расстройства сна и циркадных ритмов. Циркадная система, регулирующая суточные циклы поведения и физиологии, крайне чувствительна к внешним сигналам, главным из которых является свет. Хроническое нарушение циркадных ритмов, например, вследствие постоянного освещения, может оказывать негативное влияние на психическое здоровье.

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

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар в возрасте 4 недель. Животных помещали в экспериментальные камеры с постоянным искусственным освещением на 14 суток, после чего выполняли поведенческое тестирование для оценки уровня стресса и нарушений краткосрочной и долгосрочной памяти.

Данные демонстрируют, что нарушение циркадных ритмов в подростковом возрасте выступает в роли мощного модулятора эффектов пренатальной инфекции. Экспериментально установлено, что воздействие светового режима, индуцирующее дисрегуляцию циркадных осцилляций, вызывает нарушения нейронального развития, которые клинически проявляются в виде дефицита как краткосрочной, так и долгосрочной памяти. Комбинированное воздействие этих двух факторов риска (пренатальная инфекция и нарушение циркадных ритмов) приводит к значительным изменениям на поведенческом, клеточном и молекулярном уровнях. Поэтому анализ роли циркадных ритмов в понимании патогенеза нарушений нейроразвития (ННР) открывает перспективы для разработки циркадно-ориентированных терапевтических стратегий.

Список литературы

1. Tara C. Delorme, William Ozell-Landry, Nicolas Cermakian and Lalit K.Srivastava. 2023. Behavioral and cellular responses to circadian disruption and prenatal immune activation in mice.
2. Hadley C. Osman, Rachel Moreno, Destanie Rose, Megan E. Rowland, Annie Vogel Ciernia and Paul Ashwood1. 2024. Impact of maternal immune activation and sex on placental and fetal brain cytokine and gene expression profiles in a preclinical model of neurodevelopmental disorders.
3. Laura Carrero, Desireé Antequera, Ignacio Alcalde, Diego Megías, Joana Figueiro-Silva, Jesús Merayo-Llodes, Cristina Municio and Eva Carro. 2023. Disturbed circadian rhythm and retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease.
4. Wen-Pei Ma, Jun Cao, Meng Tian, Ming-Hu Cui, Hui-Li Han, Yue-Xiong Yang, Lin Xu. 2007. Exposure to chronic constant light impairs spatial memory and influences long-term depression in rats.

Поиск молекулярных компонентов световой чувствительности глаза *Pomacea canaliculata*

Доминова И.Н.^{1,*}, Жуков В.В.¹, Ширина С.Е.¹, Гагилева Е.А.¹, Фелькер Ю.С.¹, Галиев А.¹

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

*e-mail: irinadominova@gmail.com

Сигнальные пути и молекулярные компоненты преобразования светового сигнала в микровиллярных фоторецепторах глаз брюхоногих моллюсков остаются практически неизученными. Нами был предпринят поиск транскриптов генов некоторых функциональных компонентов фототрансдукции с идентификацией их молекулярной структуры у пресноводной улитки *Pomacea canaliculata*. По некоторым позициям молекулярный анализ был дополнен электрофизиологическим (ЭФ).

Доменный анализ родопсин-подобных белков *P.canaliculata*, взятых из NCBI Protein, показал, что не все из них (LOC112565941) относятся к родопсинам. Сопоставление 3D моделей структуры зрительного опсина *Todarodes pacificus* и белков улитки дало наименьшее значение RMSD для Rhodopsin-like (XP_025114680.1), что позволяет считать его наиболее вероятным зрительным опсином *P.canaliculata*. При этом спектральная зависимость световой чувствительности глаза, полученная по найденным в ЭФ числам квантов равной эффективности, близка к спектру поглощения родопсин-подобного пигмента с максимумом 490–500 нм.

Поиск генов G-белков показал наличие транскриптов Gq, Go и Gs в различных тканях улитки. При этом анализ гена Gq subunit alpha (LOC112558176) выявил повышенные уровни транскрипции в глазах и мозге относительно щупалец моллюска.

Биоинформатический анализ с помощью HMM-профиля и доменного поиска позволил предположить, что *Visual pigment-like receptor peropsin* (LOC112575522) является в действительности ретинохромом. Анализ генов ретинохрома и β -аррестина (LOC112555961) пока позволил выявить его транскрипты в гомогенатах тканей целой улитки, в которых также были обнаружены и транскрипты *IP₃R type 1-like* (LOC112571599).

В ЭФ опытах показано частично обратимое влияние 2-аминоэтилдифенил бората (2-APB) – модулятора токов Ca^{2+} – на фотоответы сетчатки при выраженной концентрационной зависимости: до 10 мкМ – преимущественно увеличение амплитуды ЭРГ, 50 мкМ – бимодальный эффект, а от 100 мкМ – подавление. Важная роль Ca^{2+} в формировании фотоответа подтверждается обратимым уменьшением амплитуды ЭРГ после введения в раствор 10 мМ EGTA. Таким образом, несмотря на вариабельность обнаруженного влияния 2-APB, можно утверждать участие Ca^{2+} в фототрансдукции в сетчатке *P.canaliculata*. При этом возможная роль рецепторов IP_3 остается пока гипотетичной.

Полученные результаты принципиально не противоречат предполагаемой схеме фототрансдукции в микровиллярных фоторецепторах головоногих и двустворчатых и способствуют ее детализации в отношении брюхоногих моллюсков.

ДАБ-19 – уникальный ингибитор ионотропных глутаматных рецепторов

Дронь М.Ю.^{1,*}, Барыгин О.И.¹, Жигулин А.С.¹, Мальцев Д.В.², Диваева Л.Н.³, Спасов А.А.²

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

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного
федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия

*e-mail: neuro.mike@yahoo.com

Избыточная активация глутаматергических синапсов увеличивает риск развития эксайтотоксических эффектов, в ходе которых кальций, поступающий в нейрон в избыточных количествах, способствует апоптозу нейронов, и, следовательно, нейродегенерации. Таким образом, ионотропные глутаматные рецепторы (iGluRs) в настоящее время рассматриваются как перспективные мишени для нейротерапии. На данный момент известно колоссальное число ингибиторов ионотропных глутаматных рецепторов, однако в клинической практике активно используется ограниченное их количество. В попытках решения этой проблемы нами был проведен скрининг ингибирующей активности производных диазеинобензимидазола, в ходе которого было найдено соединение ДАБ-19, исследованию специфической фармакологической активности которого посвящена данная работа.

Осуществлялась запись интегральных токов изолированных нейронов мозга крыс линии Вистар методом Patch-clamp в режиме фиксации потенциала, конфигурация «целая клетка». Путём вибродиссоциации выделялись пирамидальные нейроны зоны CA1 гиппокампа для исследования NMDA- и Ca^{2+} -непроницаемых (КН) AMPA-рецепторов, и гигантские холинергические интернейроны стриатума для исследования Ca^{2+} -проницаемых (КП) AMPA-рецепторов. Активация NMDA-рецепторов осуществлялась 100 μM NMDA и 10 μM глицина, в то время как активация AMPA-рецепторов реализовывалась аппликацией каината в концентрации 100 μM .

Коэффициенты полумаксимального ингибирования (IC_{50}) ДАБ-19 составили 9 ± 1 μM для NMDA-рецепторов, 12 ± 1 μM – для КН-AMPA и 4.9 ± 0.3 μM для КП-AMPA-рецепторов. Действие ДАБ-19 оказалось неконкурентным, но агонист-зависимым для NMDA- и КН-AMPA-рецепторов. Нами было показано, что для NMDA- и КП-AMPA-рецепторов блокада ионного канала является одним из механизмов действия соединения ДАБ-19. ДАБ-19 действовал на все три подтипа iGluRs, находящихся в закрытой конформации, что свидетельствует о дополнительном механизме действия на NMDA- и КП-AMPA-рецепторы. Также нами было показано, что ДАБ-19 реализует свои эффекты на все три типа рецепторов по механизму действия «из мембраны в канал» (МСИ). Проведенные с использованием циклотиазида эксперименты позволили выяснить механизм действия ДАБ-19 на КН-AMPA-рецепторы, заключающийся в аллостерической модификации рецепторов.

В ходе реализации проекта мы охарактеризовали активность субстанции ДАБ-19, ингибировавшей NMDA- и AMPA-рецепторы с IC_{50} в диапазоне 5-12 μM . Было найдено уникальное соединение, которое ингибировало iGluRs различными механизмами действия.

Работа поддержана средствами Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2022-296 о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости»», в рамках национального проекта «Наука и университеты»), а также ГЗ ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Влияние сока корня *Hemerocallis lilioasphodelus* на электроэнцефалографические показатели теменной доли мозга самок крыс линии Wistar

Дусеева А.Г.^{1,*}, Пятина И.С.², Садртдинова И.И.³

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

²Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, Уфа, Россия

³Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

*e-mail: duseeva.angelina@bk.ru

Лилейник желтый (*Hemerocallis lilioasphodelus*) – многолетнее травянистое растение, естественным ареалом которого являются умеренно теплые районы Восточной Азии и Европы. Традиционно используемый в лечебных целях, данный вид демонстрирует сложную фармакологическую картину. Согласно результатам работы И.С. Пятиной с соавт. (2021), в корнях лилейника идентифицированы соединения с разнонаправленным действием: нейротоксин гемероккалин и антрахиноны, оказывающие цитотоксическое действие на раковые клетки.

Цель работы: оценить изменения ЭЭГ-активности теменной доли мозга самок крыс линии Wistar, вызываемые длительным введением сока корня лилейника желтого. Исследования проводили на половозрелых самках крыс линии Wistar. Экспериментальная группа ($n = 6$, вес 225–280 г) получала перорально сок корня лилейника в дозе 0.01 мл сока на 100 мл воды из расчёта 20 мл/кг массы (Рыбакова А.В. с соавт., 2018) ежедневно в течение 28 дней. Контрольная группа ($n = 6$, вес 230–275 г) получала эквивалентный объем дистиллированной воды по той же схеме. Регистрацию ЭЭГ проводили на 14-й и 28-й день эксперимента. Статистический анализ проводили с помощью ANOVA-теста в программе «STATISTICA» v.10.0.

Достоверное повышение спектральной мощности дельта-ритма зафиксировано к 14-му дню (с 41.45 ± 12.45 до 55.49 ± 8.42 %, $p < 0.05$) с дальнейшим незначительным снижением к 28-му дню (54.14 ± 3.60 %, $p < 0.05$). К 28-му дню также отмечена тенденция к повышению средней амплитуды дельта-ритма (с 10.00 ± 2.00 до 12.29 ± 1.44 мкВ). В тета-диапазоне к 28-му дню выявлено повышение спектральной мощности (с 13.30 ± 1.80 % до 17.01 ± 2.39 %, $p < 0.05$). Бета-ритмы (низко- и высокочастотный) демонстрировали достоверное повышение спектральной мощности как на 14-й, так и на 28-й день ($p < 0.05$).

Полученные данные свидетельствуют об усилении синхронизирующих механизмов наряду с активацией корковых процессов, что может отражать развитие состояния эмоционального напряжения.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. Пятина И.С., Бастамова Р.И., Реут А.А., Сафиуллина Л.М., Шакурова Э.Р. 2021. Исследование элементного состава растений рода *Hemerocallis* l., произрастающих на территории республики Башкортостан. Вестник Башкирского университета. 4:944-949.
2. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е., Вичаре А.С., Рюффер Фрауке-Регина. 2018. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 4:207-217.

Новая вызывающая ультразвуки тестовая процедура для грызунов в биомедицинских исследованиях

Дымская М.М.^{1,*}, Володин И.А.², Володина Е.В.^{2,3}

¹Санкт-Петербургский государственный университет, биологический факультет,
Санкт-Петербург, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический
факультет, Москва, Россия

³Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

*e-mail: rita.dym@yandex.ru

Ультразвуковые вокализации лабораторных мышей и крыс широко используются для тестирования лекарств в биомедицинских исследованиях. Однако разработанные для этого методические подходы плохо применимы для нелабораторных видов грызунов. Новые виды грызунов могут быть потенциально важными в качестве биологических моделей тех болезней, для которых не подходят традиционные лабораторные виды. Целью исследования было разработать вызывающую ультразвуки процедуру для социальных видов полевок.

Была проведена запись ультразвуков, сопровождающих дружелюбные контакты между взрослыми особями полевки Брандта *Lasiodromys brandtii* и китайской полевки *L. mandarinus*, живущих в постоянных социальных группах в условиях лаборатории. Клетку с фокальной группой перемещали в отдельную комнату без других животных. Ультразвуки записывали от всей группы на коллективной основе, без индивидуальной идентификации животных, поскольку при ультразвуковой вокализации не видно движений рта или носа и невозможно установить, кто конкретно кричит. Животных слегка беспокоили, переставляя или убирая домики-укрытия, как бы имитируя начало обычной чистки клетки. Это стимулировало животных перемещаться по клетке, взаимодействовать и издавать ультразвуки. Всего в анализ было включено 793 ультразвука от 10 социальных групп полевок Брандта и 11 групп китайских полевок.

Акустический анализ показал, что величины всех параметров основной и доминантной частот были достоверно выше у полевки Брандта, чем у китайской полевки, а длительность ультразвуков была вдвое больше у полевки Брандта. Однако виды не различались по встречаемости ультразвуков с различной формой контура крика, по наличию в криках нелинейных вокальных феноменов и процентам криков с различным числом нот. Ультразвуки при дружеских контактах были неотличимы от тех, которые данные виды издавали при изоляции животного на незнакомой территории.

Разработанная тестовая процедура была эффективна для вызывания ультразвуков у двух социальных видов полевок. Эта простая и неинвазивная процедура записи ультразвуков при мирных контактах в социальной группе может быть потенциально пригодна для пилотных и сравнительно-видовых исследований ультразвуков других нелабораторных видов грызунов, недавно полученных из природы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 25-14-0008).

Температурная зависимость тахифилаксии ASIC1aЕвланенков К.К.^{1,*}, Николаев М.В.¹, Потапьева Н.Н.¹, Тихонов Д.Б.¹¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: konstantin361@iephb.ru

Протон-управляемые каналы семейства ASIC (acid-sensing ion channel) привлекают все большее внимание в связи с их влиянием на различные физиологические и патологические процессы в ЦНС. Активация ASIC происходит при синаптической передаче и вносит вклад в синаптическую пластичность, поскольку ASIC активируются в постсинаптической мембране за счет высвобождения протонов из синаптических пузырьков совместно с нейромедиатором. ASIC1a демонстрирует медленное, зависящее от активности прогрессирующее снижение ответа, известное как тахифилаксия. Тахифилаксия зависит от pH и, вероятно, связана с проницаемостью ASIC1a для Ca^{2+} . Недавно нашей лабораторией было продемонстрировано, что эффекты тахифилаксии обратимы и представляют собой медленную форму десенситизации при открытом состоянии ASIC1a (Komarova et al, 2023). Свойства ASIC млекопитающих часто изучаются при комнатной температуре, которая довольно далека от физиологической. Поэтому выводы из этих результатов должны учитывать температурную зависимость. Целью данной работы является изучение взаимосвязи между тахифилаксией и температурой.

Эксперименты проводились на рекомбинатных каналах ASIC1a экспрессированных в клетках линии CHO. Запись токов проводилась с использованием метода патч-клампа. Температура в камере контролировалась с помощью устройства Thermoclamp-1.

Чтобы вызвать выраженную тахифилаксию, мы активировали ASIC1a, используя 10-секундные аппликации кислого раствора с pH 5.0, разделенные 20-секундными интервалами. Амплитуда ответов снижалась за счет развития тахифилаксии до равновесного уровня после 10-15 активаций. Уровень тахифилаксии оценивался как отношение амплитуд в начале регистрации (I1) и после установления равновесия (I2). Для активации при pH=5.0 и 22°C это значение составило 6.8 ± 1.1 ($n = 5$). Повышение температуры приводит к постепенному снижению тахифилаксии. Начальная тахифилаксия становилась менее выраженной при 28°C ($I1/I2 = 2.5 \pm 1.4$, $n = 5$) и при 32°C ($I1/I2 = 1.5 \pm 0.5$, $n = 5$) и полностью исчезала при 36°C ($I1/I2 = 1.0 \pm 0.3$, $n = 6$).

Таким образом, повышение температуры ускоряет быструю десенситизацию и уменьшает время открытого состояния, что, в свою очередь, уменьшает медленную десенситизацию (тахифилаксию). Наша работа подчеркивает важность физиологических температурных условий. Это особенно важно для анализа вклада ASIC1a в сложные физиологические и патологические процессы, при которых развивается и быстрая и медленная десенситизация.

Работа выполнялась в рамках программы исследований по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. Komarova MS, Bukharev AR, Potapieva NN, Tikhonov DB. (2023) Modulation of Slow Desensitization (Tachyphylaxis) of Acid-Sensing Ion Channel (ASIC)1a. Cellular and molecular neurobiology 43(2):771-83. doi: 10.1007/s10571-022-01207-6.

Развитие идей Г.В. Гершуни в трудах группы Нейрофизиологических основ механо-рецепторных функций Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Егорова М.А.^{1,*}, Акимов А.Г.¹, Хорунжий Г.Д.¹, Лупанова А.С.¹, Вартанян И.А.¹

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

*e-mail: ema6913@yandex.ru

Григорий Викторович Гершуни – член-корреспондент Академии наук СССР, выдающийся ученый, исследования которого внесли большой вклад в развитие физиологии органов чувств и послужили основой формирования школы физиологии слуха в нашей стране. Творческий путь Г.В. Гершуни начинался в студенческие годы в Первом ленинградском медицинском институте, где в 20-х гг. 20-го столетия он выполнял работы по адапционно-трофической функции симпатической нервной системы под руководством Л.А. Орбели. В начале 30-х гг., работая в Военно-медицинской академии, Г.В. Гершуни начал исследования слуха, впервые обнаружив «телефонный эффект уха» в 1933г. С 1936-го года Г.В. Гершуни руководил научной группой в Институте физиологии АН СССР, сотрудники которой проводили электрофизиологические исследования электрической активности различных отделов слуховой системы животных. Спустя годы, в 1971 г., будучи крупнейшим в стране специалистом в области физиологии слуха, Г.В. Гершуни организовал лабораторию сравнительной физиологии сенсорных систем в ИЭФиБ им. И.М. Сеченова АН СССР, сосредоточившись на изучении центральных и периферических механизмов анализа звуков представителями различных классов животных – млекопитающих, амфибий и насекомых. Среди направлений исследований Г.В. Гершуни, в первую очередь, как наиболее актуальные, выделял нейрофизиологический анализ частотных и временных характеристик звуков слуховой системой, а также исследование взаимосвязи биологического звукоизлучения и звуковосприятия и приспособлений слуховой системы к анализу биологически значимых звуков.

Идеи Г.В. Гершуни о комплексном изучении слуховой функции с применением современных электрофизиологических подходов находят продолжение в трудах сотрудников группы Нейрофизиологических основ механо-рецепторных функций ИЭФБ РАН. В основе работы – комплексное исследование частотных и временных механизмов кодирования звуков в слуховых центрах мозга методами регистрации активности одиночных нейронов и суммарных ответов слуховых центров мозга здоровых грызунов (мышей и крыс) и животных, подвергнутых редактированию генов, связанных с функционированием медиаторных систем мозга, участвующих в реализации слуховой функции. Особое внимание в исследованиях уделяется биологическому звукоизлучению исследуемых объектов и слуховым адаптациям, направленным на успешное обнаружение и анализ биологически значимых звуковых сигналов.

Работа выполняется за счет средств федерального бюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Оценка адаптационных резервов участников морской арктической экспедиции

Елфимова А.Э.^{1,*}, Пятявина О.И.², Зябишева В.Н.¹, Типисова Е.В.¹, Аликина В.А.¹,
Молодовская И.Н.¹

¹Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики УрО РАН,
Архангельск, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Морские арктические экспедиции сопряжены со сложными климатическими, судовыми и социальными условиями, адаптироваться к которым необходимо в кратчайшие сроки. В работе представлена оценка адаптационных резервов организма участников трехнедельной экспедиции «Арктический плавучий университет» на основе анализа соотношения дегидроэпиандростерон/кортизол (ДГЭА/кортизол) слюны, т.к. одновременная оценка двух стероидных гормонов с обратным действием может применяться в качестве информативного индикатора катаболического/анаболического баланса, стресса и состояния здоровья. За основу взята запатентованная методика оценки адаптационных резервов Алхутовой Н.А. и Ковязиной Н.А. (2019), но в качестве биологического материала использовалась слюна и свободные фракции гормонов в ней.

Обследовано 37 человек: 16 мужчин и 21 женщина (19–49 лет) в начале и в конце 21-суточного арктического рейса. Образцы нестимулированной слюны собраны после пробуждения натошак, заморожены, а затем центрифугированы в течение 15 мин при 3000 об/мин. В надосадочной фракции методом иммуноферментного анализа определены уровни ДГЭА и кортизола, рассчитано соотношение ДГЭА/кортизол. Значимых половых различий не обнаружено, корреляции с возрастом не выявлено.

Рассчитаны процентильные интервалы индекса ДГЭА/кортизол, определенного в конце рейса: участники со значениями индекса выше 75-го процентиля (≥ 0.184) были отнесены к группе А ($n = 9$; 4 муж, 5 жен), участники со значениями индекса ниже 25-го процентиля (≤ 0.048) – к группе В ($n = 9$; 4 жен, 5 муж), остальные участники составили промежуточную группу ($n = 19$). Сравнение групп А и В выявило значимо более низкий уровень ДГЭА в группе В, как в начале (1.04 против 2.39 нмоль/л; $p < 0.0001$), так и в конце экспедиции (0.31 против 1.54 нмоль/л; $p = 0.001$), а также более высокие значения кортизола в конце маршрута (8.8 против 4.6 нмоль/л; $p = 0.018$). Индекс ДГЭА/кортизол также значимо ниже в группе В на каждом этапе рейса (0.035 против 0.097 усл.ед.; $p = 0.040$ в начале и 0.027 против 0.236 усл.ед.; $p < 0.0001$ в конце). Таким образом, предлагается способ оценки адаптационных резервов организма участников экспедиции: при значении в конце рейса саливарного индекса ДГЭА/кортизол равном или выше 0.184 адаптационные резервы организма сохранены, при значении индекса в диапазоне 0.049–0.183 – адаптационные резервы расходуются, а при значении менее 0.048 адаптационные резервы истощены. Данный способ позволяет произвести оценку успешности адаптации к условиям арктического рейса неинвазивным способом.

Список литературы

1. патент RU №2679906, МКИ G01N 33/48, 2019 г.

Тоническая активация NMDA-рецепторов в ходе эпилептиформных разрядов в энторинальной коре крыс *in vitro*

Ергина Ю.Л.^{1,*}, Амахин Д.В.¹, Зайцев А.В.¹

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

*e-mail: julia.ergina@gmail.com

Предполагается, что при эпилептиформной активности транспортеры обратного захвата не справляются с удалением глутамата, из-за чего увеличивается спilloвер и растет фоновая концентрация этого нейромедиатора. NMDA-рецепторы, высокочувствительные к глутамату, способны отвечать на это тоническим током. Цель работы – проверить, реализуется ли такая тоническая активация в первые секунды иктального разряда и достаточно ли одной лишь синаптической активации для формирования регистрируемого тока.

Эксперименты выполнены методом патч-кламп в конфигурации «целая клетка» на срезах энторинальной коры крыс. Эпилептиформная активность индуцировалась комбинацией 4-аминопиридина и сниженной концентрации Mg^{2+} и представляла собой стереотипные тонико-клонические разряды длительностью около минуты (далее – иктальные разряды).

С помощью рамп командного потенциала и внутриклеточного МК-801 подтверждено, что в первые секунды разряда доминирует NMDA-рецептор-опосредованный ток. Временной профиль NMDA-тока оценивался множественным усреднением при -40 мВ, что позволило снизить вклад ГАМК-рецепторов и отфильтровать АМРА-компонент. Показано, что NMDA-ток нарастает в первые секунды разряда, тогда как нейроны демонстрируют скромную спайковую активность – короткие серии из 5–7 потенциалов действия с частотой около 10 Гц. При такой частоте эффективная временная сумма синаптических NMDA-токов маловероятна.

Для проверки гипотезы о тонической активации проведено математическое моделирование. На основе статистического анализа паттернов спайковой активности в первые три секунды разряда создан стохастический генератор таймингов потенциалов действия. Суммарный NMDA-ток рассчитывался с помощью апробированной кинетической модели рецептора; каждый из 200 паттернов спайкинга инициировал аналогичный паттерн быстрых выбросов глутамата. Расчетный ток, полученный исключительно за счет синаптической активации, кардинально расходился с экспериментальным по временному профилю. Добавление в модель медленно нарастающей фоновой концентрации глутамата (до 2 мкМ) позволило достичь хорошего согласования с экспериментом.

Таким образом, установлено, что синаптической активации недостаточно для формирования NMDA-тока, регистрируемого в начале иктального разряда. Получены свидетельства значительного вклада тонического NMDA-тока.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-75-10123).

Оценка эффективности когнитивных и речевых тестов для русскоговорящих подростков с трудностями в чтении

Еремичева Т.А.^{1,2,*}, Алексеева С.В.¹

¹Центр языка и мозга, Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Санкт-Петербург, Россия

²Центр языка и мозга, Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, Россия

*e-mail: teremicheva@hse.ru

Выявление эффективных предикторов нарушений чтения является актуальной исследовательской задачей. Ранее была доказана способность различных когнитивных и речевых навыков (например, навыков фонологической обработки, зрительной обработки) предсказывать успешность освоения чтения в будущем. Дети, которые получали более низкие баллы в тестах, оценивающих такие навыки, были склонны к развитию трудностей при освоении навыков чтения.

Предыдущие исследования были сфокусированы на выявлении эффективных предикторов нарушений чтения у детей дошкольного и младшего школьного возрастов. При этом подростки изучались реже и с менее системным подходом к оценке навыков чтения. Отсутствие согласованных инструментов для оценки когнитивных и речевых навыков у подростков ограничивает возможность быстрого выявления и эффективного компенсирования возможных трудностей при чтении. Целью настоящего исследования стало оценить эффективность тестов для оценки навыков фонологической, зрительной обработки, а также тестов на чтение в группе русскоговорящих подростков и выбрать наиболее валидные из отобранных инструментов.

В исследовании приняли участие 155 детей-учеников 8–11 классов, у которых русский язык был родным. Участники представляли собой две группы: участники без нарушений чтения (29 девочек, 69 мальчиков, $Mean_{age} = 15.71$), и участники с признаками трудностей при чтении (17 девочек, 40 мальчиков, $Mean_{age} = 15.30$). Контрольная группа была сбалансирована по полу и возрасту с экспериментальной группой. Участники выполнили по пять тестов: фонологический тест из батареи “ЗАРЯ” (Dorofeeva et al., 2020), зрительный тест из батареи нейропсихологического обследования (Семенович, 2002), тесты на чтение слов и псевдослов (Дорофеева и др., 2021) и тест на чтение текста (Alexeeva et al., in print).

Результаты показали, что фонологический тест и три теста на чтение успешно различают участников с трудностями в чтении и без трудностей ($p < 0.001$). Кроме того, в результате ROC-анализа фонологический тест, тест на чтение псевдослов и тест на чтение текста показали высокие уровни надежности ($> .80$), а также чувствительности и специфичности. Таким образом, данные инструменты могут использоваться для выявления трудностей при чтении у детей подросткового возраста.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ (HSE-BR-2025-078).

Список литературы

1. Дорофеева С.В., Гринько И.Ю., Перевощикова Т.Д., и Драгой О.В. (2021) Разработка тестов на чтение слов и псевдослов для оценки навыков чтения у русскоговорящих детей. В: Когнитивная наука в Москве: новые исследования. 502-507.
2. Семенович А.В. (2002) Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. Учеб. пособие для высш. учеб. заведений. М.: Академия.
3. Alexeeva S., Burdyna A., Lezina A., Nikonova Y., Koltuntseva V., and Cherevik A. (in print). Reading pseudowords, words and texts by Russian-speaking adolescents in grades 8–11. The Russian Journal of Cognitive Science.
4. Dorofeeva S.V., Laurinavichyute A., Reshetnikova V., Akhutina T.V., Tops W., and Dragoy, O. (2020). Complex phonological tasks predict reading in 7 to 11 years of age typically developing Russian children. Journal of Research in Reading, 43(4), 516–535.

Коррекция поведенческих расстройств нейропротекторными соединениями из разных фармакологических групп на модели эпизодического воздействия алкоголя

Ереско С.О.^{1,*}, Айрапетов М.И.¹, Лоусон А.Х.², Косякова Г.П.^{1,2}, Шабанов П.Д.¹

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

²«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: erescko.sergei@yandex.ru

Эпизодическое злоупотребление алкоголем служит начальным звеном в развитии алкоголизма, вызывая изменения в механизмах регуляции когнитивных и мнестических способностей человека, что сопровождается утратой адекватного контроля над принятием решений. Причиной этому могут служить наблюдаемые морфологические изменения в цингулярной коре головного мозга. Фармакологические исследования, направленные на изучение влияния нейропротекторных соединений при моделировании эпизодических форм злоупотребления алкоголем в эксперименте с параллельным анализом поведенческих расстройств представляют интерес для получения новых сведений о патогенезе алкоголизма и способах коррекции измененных форм поведения.

Эксперименты проводились на двух модельных организмах – крысы *Wistar* и рыбы *Danio rerio*. Моделирование эпизодического воздействия алкоголя (ЭВА) у крыс осуществлялось путем внутрижелудочного введения 25%-го раствора этанола (4г/кг) два через два дня на протяжении 28-ми дней. Моделирование ЭВА у рыб выполняли путем погружения рыб в 1%-ый раствор этанола на 20 минут в день на протяжении 14-ти дней. Поведенческие особенности оценивали с помощью серии тестов. Для крыс проводили тесты «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Тест Барнс». Для рыб проводили тесты «Двигательная активность и тревожность» и «Социальное предпочтение» в привычных условиях и в условиях новизны, тест «Реакция избегания опасности», тест «Лабиринт для оценки пространственной памяти». Тесты проводили до начала алкоголизации, в последний день алкоголизации и после лечения в условиях отмены алкоголя. Для фармакологической коррекции использовали следующие соединения – доксициклин, рифампицин, флуоксетин, метформин, мемантин и пирацетам.

В ходе выполненных исследований на двух модельных организмах были получены новые сведения относительно изменений в поведении организмов в результате моделирования эпизодического воздействия алкоголя. Кроме того, полученные результаты позволили получить новые сведения относительно центральных эффектов действия у исследованных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-25-00965).

Список литературы

1. Пешковская А.Г., Галкин С.А., Бохан Н.А. Когнитивные функции и их нарушения при алкогольной зависимости: Обзор актуальных концепций, гипотез и методов исследования. Сибирский психологический журнал. 2023. №87. С. 138-158.

Возрастные особенности адаптации к компьютеризированной умственной нагрузке обучающихся начального и основного общего образования

Ермакова И.В.^{1,*}, Адамовская О.Н.¹

¹ФГБНУ Институт развития, здоровья и адаптации ребенка, Москва, Россия

*e-mail: ermek61@mail.ru

Цель: изучение вегетативной нервной регуляции сердечного ритма (СР) и уровня кортизола в слюне при выполнении умственной нагрузки (УН) на планшете и ноутбуке у обучающихся 2-х и 9-х классов.

В исследовании принимали участие 39 обучающихся 2-х классов и 30 обучающихся 9-х классов. УН (таблицы Шульте) выполнялось в течение 5 минут на ноутбуке и планшете. Таблицы Шульте отличались по сложности в соответствии с возрастом школьников.

Регистрацию ЭКГ для изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) проводили в исходном состоянии и в ходе УН. Сбор слюны для определения концентрации кортизола проводили до и после УН.

Выявлены возрастные особенности ВСР в исходном состоянии: у 9-классников отмечена более высокая суммарная вегетативная и парасимпатическая активность (SDNN, мс; RRNN, мс; LF, %) по сравнению с 2-классниками, что обусловлено созреванием механизмов регуляции с возрастом. Кроме того, в исходном состоянии у 9-классников отмечен более высокий уровень кортизола в слюне по сравнению с 2-классниками.

Наиболее выраженные изменения временных и частотных показателей ВСР в ходе УН, как на ноутбуке, так и на планшете отмечались у 2-классников по сравнению с 9-классниками: наблюдалось снижение вегетативной и парасимпатической активности (уменьшались TP, мс²; SDNN, мс; HF, мс², %; RMSSD, мс; pNN50%), при этом структура спектра перераспределялась в сторону усиления симпатических влияний на СР. У 9-классников при УН на ноутбуке существенных изменений мощности волн разной частоты не отмечается. При выполнении УН на планшете у 9-классников отмечается выраженное уменьшение вклада высокочастотного компонента (HF, мс²; RMSSD, мс; pNN50%) в общую мощность спектра, смещение вегетативного баланса в сторону усиления симпатических влияний на СР.

У 2-классников отмечалось статистически значимое снижение уровня кортизола в ходе выполнения УН на ноутбуке, при работе на планшете реакция кортизола была аналогичная, но не достигала статистической значимости. У 9-классников уровень кортизола в ответ на УН на электронных устройствах не изменялся.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о более благоприятной адаптивной реакции ВНС без вовлечения эндокринной системы у 9-классников по сравнению с 2-классниками.

Ингибирование потенциал-управляемых натриевых каналов новыми производными фенитоина

Жигулин А.С.^{1,*}, Николаев М.В.¹, Василенко Д.А.², Барыгин О.И.¹, Тихонов Д.Б.¹

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

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический
факультет, Москва, Россия

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

Фенитоин – антиконвульсант, являющийся ингибитором потенциал-управляемых натриевых каналов и AMPA рецепторов. В нашей предыдущей работе мы продемонстрировали, что фенитоин действует на нейрональные кальций-непроницаемые AMPA рецепторы в тех же порядках концентраций, что и на натриевые каналы (Dron et al., 2021). Также нами были синтезированы новые производные фенитоина с модификациями как гидантоинового комплекса, так и фенильных радикалов. Оказалось, что большая часть модификаций приводит к ослаблению активности на AMPA рецепторах ($IC_{50} > 100$ мкМ), тогда как замена атома кислорода, связанного с гидантоиновым кольцом, на атом серы, приводит к увеличению активности ($IC_{50} \sim 15$ мкМ) (Жигулин и др., неопубликованные данные). Оценка клинических перспектив новых производных невозможна без понимания того, как данные модификации повлияют на активность против второй главной мишени фенитоина – потенциал-управляемых натриевых каналов. Таким образом, целью данной работы было исследовать действие новых производных фенитоина на нейрональные потенциал-управляемые натриевые каналы.

Эксперименты проводились на изолированных пирамидных нейронах зоны CA1 гиппокампа крыс линии Вистар (13–19 дней) методом локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка». Изоляция клеток из срезов осуществлялась методом вибродиссоциации. Натриевые каналы активировались с помощью скачка потенциала в 0 мВ из –110 мВ (состояние покоя) или из –80 мВ (инактивированное состояние).

Производные фенитоина, которые ранее проявляли слабую активность к AMPA рецепторам, оказались также менее активны, чем фенитоин, при обоих режимах активации натриевых каналов ($IC_{50} > 500$ мкМ и > 77 мкМ, соответственно). При этом серосодержащее производное, которое было более активным, чем фенитоин, на AMPA рецепторах, оказалось также более эффективным на натриевых каналах при активации из состояния покоя ($IC_{50} \sim 185$ мкМ), однако на инактивированных каналах отличие от фенитоина оказалось незначительным ($IC_{50} \sim 73$ мкМ). Таким образом, более высокая активность серосодержащего производного фенитоина на натриевых каналах связана с ростом тонического блока, но не с влиянием на инактивированную форму каналов. Более высокая активность данного соединения к натриевым каналам и AMPA рецепторам делает его перспективным с точки зрения разработки антиконвульсантов, действующих комбинированно на обе эти мишени.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2024-548).

Список литературы

1. Dron, MY et al. “Screening for Activity Against AMPA Receptors Among Anticonvulsants-Focus on Phenytoin.” *Frontiers in pharmacology* vol. 12 775040. 7 Dec. 2021, doi:10.3389/fphar.2021.775040

Современное состояние исследований молекулярных механизмов световой чувствительности в микровиллярных фоторецепторах брюхоногих моллюсков

Жуков В.В.^{1,*}, Доминова И.Н.¹

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

*e-mail: valerzhukov@mail.ru

В светочувствительных органах беспозвоночных животных доминируют микровиллярные фоторецепторы (МквФ). Наибольший прогресс в изучении механизмов световой чувствительности МквФ моллюсков достигнут в исследованиях головоногих и двустворчатых. Сформировано представление о фотохимических процессах и сигнальном пути фототрансдукции. Возбужденный квантом света зрительный пигмент, содержащий г-опсин (Gq-Rh), на стадии метародопсина активирует белок Gq, а тот – фосфолипазу C, что ведет к накоплению в цитоплазме IP_3 , регулирующего $[Ca^{2+}]_i$ и посредством этого состояние TRP каналов, открытие которых деполяризует клетку. Останавливает фотокаскад β -аррестин. Gq-Rh является бистабильным пигментом и после фотоизомеризации может восстанавливаться вторым квантом, а также обменом транс- и цис-формы ретиналя с ретинохромом при участии ретиналь-связывающего белка (RALBP) (Choi et al., 2021).

Длительное время предположение о том, что такой путь фототрансдукции может реализовываться у брюхоногих, опиралось на модулирующее влияние IP_3 на трансмембранный ток фоторецепторов *Hermisenda crassicornis* (Sakakibara et al., 1986, 1994, 1998). Заметный прогресс в этом направлении связан с недавними работами на слизне *Ambigolimax valentianus* (Matsuo et al., 2019, 2023, 2025), в МквФ сетчатки которого установлено: 1) наличие нескольких опсинов, в том числе Gq-Rh, и специфически активируемый им Gαq; 2) миграция β -аррестина при изменении освещенности; 3) присутствие ретинохрома и RALBP.

Нами был выполнен комплексный биоинформатический анализ протеома улитки *Lissachatina fulica* с помощью HMM-профилей, доменного поиска в InterPro, BLAST и филогенетических деревьев, который позволил выявить последовательности белков: родопсин (Afu005002), рецептор IP_3 (Afu009118), β -аррестин (Afu020778), ретинохром (Afu015821). Анализ структурной гомологии 3D моделей белков (AlphaFold3) улитки с референсными показал высокие уровни консервативности родопсина при сравнении с *Todarodes pacificus* (PDB ID:2Z73) (RMSD = 0.70Å), *A. valentianus* (RMSD = 0.42Å) и *Peronia verruculata* (RMSD = 0.54Å); β -аррестина – с *A. valentianus* (RMSD = 0.54Å) и IP_3R – с *Pomacea canaliculata* (RMSD = 0,11Å), кроме ретинохрома — с *A. valentianus* (RMSD = 2.45Å). С помощью кПЦР транскрипты Afu005002 были обнаружены в глазу и коже в большем количестве, чем в мантии, при том, что в мозге и кишечнике они не найдены.

Результаты аналогичной работы на *P. canaliculata* представлены в соответствующем сообщении этой конференции.

Модуляция наномолярными концентрациями убаина синаптической передачи в гиппокампе: роль натрий-кальциевого обменника

Журавлева З.Д.^{1,*}, Степаненко Ю.Д.¹, Сибаров Д.А.¹

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

*e-mail: zhuravlyova@iephb.ru

Na⁺/K⁺-АТФаза поддерживает электрохимические градиенты Na⁺ и K⁺ практически во всех клетках млекопитающих, включая нейроны. Многочисленные данные о т.н. «сигнальной функции» Na⁺/K⁺-АТФазы возобновили интерес к специфическим ролям нейрональных Na⁺ насосов и их высокоаффинных связывающих участков с кардиотоническим стероидом убаином. Кроме того, было показано, что аппликация убаина потенцирует кальциевые ответы нейронов на глутамат, что зависит от работы Na⁺/Ca²⁺ обменника (NCX) (Song et al., 2013), который является белком плазматической мембраны, участвующим в гомеостазе внутриклеточного Ca²⁺. Учитывая возможный вклад этого механизма в синаптические процессы (Stepananko et al., 2025), целью работы была оценка влияния наномолярной концентрации убаина (1 нМ) на постсинаптические ответы в ЦНС на модели зоны СА1 гиппокампа в норме и на фоне блока обменника.

Основным методом исследования явился электрофизиологический метод регистрации полевых потенциалов на переживающих срезах гиппокампа крыс линии Вистар. Постсинаптические ответы вызывали с помощью электрической стимуляции коллатералей Шаффера в поле СА2 гиппокампа. Регистрация полевых потенциалов проводилась в поле СА1 гиппокампа. Кальциевые ответы модулировались с помощью аппликации растворов убаина в концентрации 1 нМ и блокатора натрий-кальциевого обменника CB-DMB в концентрации 2 мкМ.

В первой серии экспериментов было показано, что скорость нарастания нейронального ответа (slope) на электрическую стимуляцию возрастала практически вдвое при аппликации раствора убаина ($p < 0.05$). При этом на фоне блокирования обменника CB-DMB убаин не вызывал изменения slope. Несмотря на то, что CB-DMB сам по себе вызывает повышение slope ($p < 0.05$) примерно в полтора раза, его аппликация на фоне эффекта убаина не вызывала изменений slope. Таким образом, модуляция постсинаптических ответов Na/K-АТФазой зависит от работы NCX и от динамики внутриклеточного кальция в нейронах.

Полученные данные об увеличении скорости нарастания постсинаптического ответа на электрическую стимуляцию при аппликации раствора убаина коррелируют с данными из литературных источников (Stepananko et al., 2025) о потенциации кальциевого ответа при аппликации убаина. При этом оба феномена зависят от работы NCX.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-15-00242).

Список литературы

1. Song et al., 2013. J. Physiol. doi:10.1113/jphysiol.2012.248336
2. Stepananko et al., 2025. Biomolecules. doi: 10.3390/biom15091236

Нейрофизиологические характеристики создания рассказов: исследование в парадигме гиперсканнинга в условиях коммуникации

Заводова Е.М.^{1,*}, Нагорнова Ж.В.¹, Шемякина Н.В.¹

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

*e-mail: catherine.zavodova@itmo.ru

Гиперсканнинг, одновременная регистрация нейрофизиологической активности двух и более участников, становится перспективным методом исследования социального познания и совместной деятельности (Zamm et. al 2024).

В исследовании регистрировалась биоэлектрическая активность (ЭЭГ) 24 пар участников (20-30 лет) во время выполнения ими вербального творческого задания. Участникам предлагали придумать историю по картинке (изображения из теста социального интеллекта Гилфорда-Салливана, 1976), затем продолжить собственную историю (Shemyakina & Nagornova, 2019) и продолжить историю партнера. В контрольном задании участники составляли описания картинки из того же набора стимульного материала.

При индивидуальном рассмотрении оценивалась спектральная мощность ЭЭГ в пяти диапазонах (θ (4–8 Гц), $\alpha 1$ (8–10 Гц), $\alpha 2$ (10–13 Гц), $\beta 1$ (13–18 Гц), и $\beta 2$ (18–30 Гц)) в каждом из заданий и состоянии бодрствования с открытыми глазами. По мере увеличения вовлеченности партнера в творческий процесс было выявлено характерное для творческой деятельности увеличение мощности в обоих альфа диапазонах в теменно-затылочной области, а также увеличение мощности в диапазонах бета-1 и бета-2 в центральных отведениях. При этом субъективная сложность заданий по оценкам участников значимо не отличалась.

Для оценки межсубъектной синхронизации в каждом из заданий были рассчитаны значения фазовой синхронизации (phase locking value, PLV) и коэффициента круговой корреляции (circular correlation coefficient, CCorr). Наибольшая синхронизация выявлена в контрольном задании. Также выявлено увеличение синхронизации между участниками во время создания продолжения истории партнера по сравнению с созданием продолжения собственной истории.

Лингвистический анализ созданных участниками рассказов и описаний показал, что продолжения истории партнера были значимо длиннее, чем собственная история и описание. Анализ семантического разнообразия ответов (DSI, Johnson et al., 2022) выявил достаточно высокие средние показатели и значимо большее разнообразие в продолжениях историй по сравнению с контрольным заданием.

Таким образом, совместное выполнение творческих заданий отличается от выполнения нетворческого задания на физиологическом и лингвистическом уровнях.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 24-28-01797.

Список литературы

1. Zamm, A., Loehr, J. D., Vesper, C., Konvalinka, I., Kappel, S. L., Heggli, O. A., Vuust, P., & Keller, P. E. (2024). A practical guide to EEG hyperscanning in joint action research: from motivation to implementation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 19(1). <https://doi.org/10.1093/scan/nsae026>
2. Shemyakina, N. V., & Nagornova, Z. V. (2019). EEG “Signs” of Verbal Creative Task Fulfillment with and without Overcoming Self-Induced Stereotypes. *Behavioral Sciences*, 10(1), 17. <https://doi.org/10.3390/bs10010017>
3. Johnson, D.R., Kaufman, J.C., Baker, B.S. et al. Divergent semantic integration (DSI): Extracting creativity from narratives with distributional semantic modeling. *Behav Res* 55, 3726–3759 (2023). <https://doi.org/10.3758/s13428-022-01986-2>

Таргетная модуляция глиальных клеток: новый подход к лечению эпилепсии и предотвращению эпилептогенеза

Зайцев А.В.^{1,*}

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

*e-mail: aleksey_zaitsev@mail.ru

Фармакорезистентность при фокальной эпилепсии развивается у 30% пациентов, даже при проводимой терапии часто развивается нейровоспаление и реактивный глиоз, поддерживающие гипервозбудимость. Целью работы была экспериментальная оценка препаратов с известным профилем безопасности, способных повлиять на глиальные клетки, на литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс.

Анакинра (антагонист рецептора IL-1 β), введённая в латентной фазе, уменьшала частоту и длительность спонтанных рецидивирующих приступов в хронической фазе, оказывала нейропротекторный эффект в гиппокампе. Агонисты PPAR (фенофибрат, пиоглитазон) модулировали экспрессию генов глиальных маркеров, снижали уровень провоспалительных цитокинов (*Il1b*, *Nlrp3*, *Tnfa*) и способствовали переходу глии в нейропротекторный A2/M2-фенотип. Семаглутид (агонист GLP-1 рецепторов) улучшал выживаемость крыс, снижал экспрессию маркеров цитотоксических астроцитов A1 (*Lcn2*, *Gbp2*) и повышал маркеры защитного A2-фенотипа (*S100a10*, *Ptx3*), при этом не влияя напрямую на частоту судорог. Миноциклин индуцировал морфологическое ремоделирование микроглии (увеличение длины отростков, восстановление фрактальной размерности), не влияя на их количество. Это сопровождалось полным восстановлением NMDA-зависимой долговременной потенциации в гиппокампе и частичным восстановлением NMDA-токов при высокочастотной стимуляции, а также снижением тревожноподобного поведения. Полученные данные подтверждают, что таргетная модуляция глиального метаболизма – через блокаду IL-1 β , активацию PPAR или GLP-1 рецепторов или ремоделирование микроглии – ослабляет эпилептогенез, нейровоспаление и гипервозбудимость. Препараты с доказанной безопасностью (анакинра, семаглутид, фибраты, миноциклин) могут быть репозиционированы для адъювантной терапии фармакорезистентной эпилепсии, однако требуются дальнейшие исследования по оптимизации временного окна, преодолению гематоэнцефалического барьера и комбинированному применению.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (грант № 075-15-2024-548).

Физиологические механизмы адаптации студентов педагогического вуза к учебной нагрузке в условиях вовлечённости в деятельность спортивного клуба

Запольских В.Н.^{1,*}, Мыльченко И.В.¹

¹*Сургутский государственный педагогический университет, Сургут, Россия*

*e-mail: vladzapolskih222@mail.ru

Обучение в педагогическом вузе – хронический стрессор, ведущий к напряжению и возможному срыву адаптации, особенно у младших курсов. Систематические занятия в спортивном клубе рассматриваются как фактор, модулирующий стресс-реакции.

Цель: анализ физиологических механизмов адаптации студентов педвуза к учебной нагрузке при систематической вовлечённости в деятельность спортивного клуба.

Задачи. 1) выявить особенности вегетативной регуляции у тренированных и нетренированных студентов; 2) раскрыть гемодинамические и метаболические механизмы адаптации к сочетанным нагрузкам; 3) охарактеризовать гормональную регуляцию и феномен перекрёстной адаптации; 4) оценить биоритмологический и педагогический эффекты занятий.

Материалы и методы. Теоретическую основу составили концепции экологической физиологии (стратегии адаптации), учение о функциональных системах и теория стресса Г. Селье. Основной метод – сравнительный анализ физиологических показателей студентов, систематически занимающихся в спортклубе, и студентов с дефицитом двигательной активности.

Методология и вегетативная регуляция. Адаптация имеет две стратегии (толерантную и резистентную) и регулируется вегетативной нервной системой. У нетренированных студентов учебная нагрузка вызывает симпатическое доминирование и рост индекса напряжения, указывая на срыв адаптации. У членов спортклуба наблюдается «экономизация функций»: в покое преобладает парасимпатический тонус (брадикардия, рост HF-компонента), обеспечивающий меньшую реактивность на экзамены.

Гемодинамика и метаболизм. Учебная гиподинамия ухудшает мозговой кровоток. Физические нагрузки улучшают реологию крови и микроциркуляцию, обеспечивая трофику нейронов. В метаболизме повышается чувствительность к инсулину и запасы гликогена, стабилизируется гликемия, утилизируются метаболиты стресса.

Гормональная регуляция и биоритмы. Тренировки повышают устойчивость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Проявляется перекрёстная адаптация: снижается кортизоловый ответ на умственные нагрузки. Регулярный режим тренировок синхронизирует циркадианные ритмы, нормализует сон и процессы консолидации памяти, что критически важно в экзаменационный период при высоком риске десинхроноза.

Выводы. Спортклуб формирует профессионально значимые качества педагога: дисциплину, стрессоустойчивость, профилактику выгорания. Ключевой вывод: регулярная мышечная активность – не факультативный, а необходимый механизм оптимизации адаптации, сохранения умственной работоспособности и здоровья будущих педагогов. Требуется разработка индивидуализированных тренировочных программ.

Вклад NMDA- и AMPA-рецепторов в патогенез судорог, вызванных гипербарическим кислородом

Зарипов К.А.^{1,*}, Алексеева О.С.¹

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

*e-mail: zaripovkarim@gmail.com

Введение. Развитие судорожного синдрома вследствие кислородной интоксикации центральной нервной системы (ЦНС) является лимитирующим фактором при проведении гипербарической оксигенотерапии и в водолазных работах. Несмотря на доказанную роль глутаматной эксайтотоксичности в патогенезе судорог, участие конкретных типов ионотропных рецепторов остается дискуссионным, поскольку блокада NMDA-рецепторов классическими антагонистами зачастую не обеспечивает ожидаемого противосудорожного эффекта. В настоящей работе проверена гипотеза о доминирующем вкладе AMPA-рецепторов в процессы инициации и распространение судорожной активности при экстремальной гипероксии.

Методы. Эксперименты проведены на крысах Вистар, подвергнутых воздействию 100% O₂ при давлении 6 АТА. Животным предварительно вводили антагонист NMDA-рецепторов мемантин (1.0; 5.0; 25 мг/кг) или антагонист AMPA-рецепторов перампанел (0.2; 1.0; 5.0 мг/кг). Фиксировали латентный период и степень тяжести судорог. Статистический анализ выполняли с помощью дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и анализа выживаемости Каплана–Мейера.

Результаты. Установлено, что блокада NMDA-рецепторов мемантином не приводила к увеличению времени до начала гипербарических судорог, а в большинстве случаев ускоряла их развитие. Напротив, введение перампанела вызывало статистически значимое дозозависимое увеличение латентного периода судорог и снижало частоту генерализованных тонико-клонических приступов. При сочетанном применении мемантина и перампанела порог судорожной готовности повышался до уровня, эквивалентного эффекту перампанела.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о различной роли рецепторов глутамата в генезе кислородной интоксикации ЦНС. Быстрая синаптическая передача, опосредованная AMPA-рецепторами, выступает ведущим фактором гипервозбудимости в условиях ГБО₂. Ингибирование AMPA-рецепторов перампанелом демонстрирует выраженный противосудорожный потенциал, в то время как блокада NMDA-рецепторов неэффективна. Это предполагает, что фармакологическое таргетное блокирование AMPA-рецепторов является перспективной стратегией профилактики гипербарических судорог.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Анализ бинарных смесей естественных экскретов самцами джунгарского хомячка (*Phodopus sungorus*) и сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*)

Захаров А.П.^{1,*}, Семенова П.Д.², Хрущова А.М.^{1,3}, Васильева Н.Ю.¹

¹Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

²Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: zakharovant678@gmail.com

Животные существуют в информационно насыщенной среде, и способность выделять из множества сигналов биологически значимые, имеет ключевое значение для их выживания. Запаховые сигналы – различные экскреты, чаще встречаются в виде смесей, образующихся в результате мечения территории.

До настоящего времени остается неясным, как животные воспринимают такие сложные смеси – как набор дискретных единиц (элементарное восприятие), или как стимул, обладающий новыми характеристиками (конфигурационное восприятие). Работа проведена с целью определить алгоритм восприятия бинарных смесей некоторых естественных экскретов самцами джунгарского хомячка (*Ph. sungorus*, *Ps*) и сирийского хомяка (*M. auratus*, *Ma*). Использовали тест, основанный на угасании исследовательской реакции при повторном предъявлении одинаковых стимулов (фаза привыкания) и её восстановлении при предъявлении нового, отличающегося по анализируемому параметру образца (фаза распознавания) (habituation-discrimination тест). Проведено две серии экспериментов: 1) в фазе привыкания предъявляли экскрет одного конспецифического донора, в фазе распознавания – тот же экскрет, к которому был добавлен аналогичный экскрет нового донора, т.е. бинарную смесь; 2) в фазе привыкания предъявляли бинарную смесь экскретов, в фазе распознавания – один из образцов, входивший в ее состав. В качестве экскретов использовали мочу самцов (*Ps* и *Ma*), секреты кожных желез самцов (*Ps* и *Ma*) и вагинальный секрет самок (*Ma*). В экспериментах первой серии самцы обоих видов демонстрировали угасание реакции на экскрет одного донора и её восстановление при предъявлении бинарной смеси. Однако это может означать как распознавание появления экскрета новой особи в смеси, так и восприятие ее как качественно нового стимула. В экспериментах второй серии у самцов обоих видов наблюдали угасание реакции на бинарную смесь и отсутствие её восстановления при предъявлении экскрета, входившего в смесь. Это свидетельствует о том, что стимул знаком животному, и оно способно вычленять экскрет отдельной особи из бинарной смеси.

Таким образом, самцы *Ps* и *Ma* воспринимают бинарные смеси экскретов элементарно – как сочетание двух независимых индивидуально различимых экскретов. Эти результаты согласуются с данными, полученными на крысах и собаках с использованием метода, основанного на обучении, и приближают к пониманию феномена «индивидуального запаха».

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 25-24-00711), <https://rscf.ru/project/25-24-00711/>.

Влияние природы экскрета и конфигурации искусственных двухкомпонентных запаховых меток на их восприятие самцами джунгарского хомячка (*Phodopus sungorus*) и сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*)

Захаров А.П.^{1,*}, Хрущова А.М.^{1,2}, Карасева Е.В.¹, Васильева Н.Ю.¹

¹Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

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

*e-mail: zakharovant678@gmail.com

Запаховая коммуникация играет важную роль в поддержании социальной структуры популяций животных. У представителей разных таксономических групп описаны маркировочное поведение и феномен перемаркировки – нанесение своего экскрета поверх меток других индивидуумов. Вопрос об алгоритмах восприятия реципиентами образующихся в результате перемаркировки сложных запаховых меток остается дискуссионным. Целью работы было выяснение характера восприятия искусственных (имитирующих естественные) меток (ИМ), составленных из выделений двух индивидуумов, в зависимости от: 1) природы экскретов и 2) взаимного расположения экскретов (конфигурации ИМ).

Работа выполнена на самцах джунгарского хомячка (*Phodopus sungorus*, *Ps*) и сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*, *Ma*). Использовали тест, основанный на феномене угасания исследовательской реакции (время исследования, сек) на одинаковые стимулы в серии их последовательных предъявлений и ее восстановлении в ответ на отличающийся по анализируемому параметру стимул (habituation-discrimination тест). Бинарные ИМ предъявляли на предметных стеклах. ИМ составляли из мочи, секрета среднебрюшной (*Ps*), боковых желез и вагинального секрета (*Ma*). Аналогичные экскреты от двух конспецифических особей в составе ИМ предъявляли: 1) в виде смеси или 2) не смешивая помещали на расстоянии 0.5 см один от другого, а также 3) последовательно наносили один поверх другого таким образом, чтобы верхний образец частично или полностью перекрывал нижележащий. Образцы секретов желез и вагинального секрета готовили в виде эмульсий и предъявляли, как и ИМ, состоящие из мочи, после их высыхания.

Результаты показали, что самцы обоих видов способны независимо от природы экскрета узнавать индивидуальный образец в составе бинарной ИМ. Исключение составляли ИМ, состоявшие из секрета среднебрюшной железы (*Ps*) и вагинального секрета (*Ma*), когда верхняя метка полностью перекрывала нижнюю. Очевидно, что в этом случае белки, жиры и воска, входящие в состав этих экскретов, предотвращают эмиссию веществ из нижележащего слоя, что делает невозможным их идентификацию.

Полученные данные подтверждают результаты наших экспериментов, в которых изучали способность самцов обоих видов анализировать жидкие бинарные смеси мочи, и свидетельствуют о наличии их элементного восприятия, т.е. способности различать индивидуальные экскреты в составе двухкомпонентной метки.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-24-00711), <https://rscf.ru/project/25-24-00711/>.

Влияние инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 на апоптотическую и аутофагическую гибель нейронов коры мозга крыс в первичной культуре в условиях окислительного стресса

Захарова И.О.^{1,*}, Баюнова Л.В.¹, Аврова Д.К.¹, Аврова Н.Ф.¹

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

*e-mail: zakhar@iephb.ru

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), принадлежащие к одному семейству пептидных гормонов и активирующие схожие сигнальные пути, находят экспериментальное и ограниченное клиническое применение при нейродегенеративных заболеваниях и травмах мозга. Для понимания механизма нейропротекторного действия инсулина и IGF-1 в опытах на животных и при наблюдениях на людях важную роль играют исследования на первичных культурах нейронов.

В условиях окислительного стресса, вызванного H₂O₂, преинкубация с 1 мкМ инсулина позволяет на 50% снизить количество погибших клеток в культуре. В случае преинкубации нейронов с IGF-1 эквивалентный эффект наблюдается при концентрации 80 нМ, что может быть связано с более высокой экспрессией рецепторов к IGF-1. В наших опытах показано, что как инсулин, так и IGF-1 активируют протеинкиназу В (Akt), увеличивая уровень ее фосфорилирования по Ser⁴⁷³. Через 15 минут и 6 часов после добавления прооксиданта уровень pAkt(Ser⁴⁷³)/Akt в клетках, преинкубированных с IGF-1, был достоверно выше, чем в нейронах, преинкубированных с 1 мкМ инсулина. Эти результаты согласуются с полученными данными о том, что, нейропротекторный эффект IGF-1 в предотвращении апоптоза нейронов, оцениваемый по уменьшению уровня расщепленной каспазы-3, превосходит этот эффект инсулина в первичной культуре нейронов при окислительном стрессе.

Помимо апоптоза окислительный стресс интенсифицирует аутофагические процессы, что приводит к гибели нейронов. Нами показано усиление интенсивности аутофагии, проявляющееся в активации протеинкиназы AMPK и, как следствие, протеинкиназы ULK-1 при фосфорилировании по активирующему сайту Ser⁵⁵⁵, накопление маркера аутофагии LC3B-II и деградация p62/SQSTM1 в аутофаголизосомах. Найдено, что ингибирующее влияние инсулина и IGF-1 на аутофагию прослеживается как на стадии формирования новых фагофоров, так и на заключительном этапе слияния аутофагосом с лизосомами. Показано, что ингибирование аутофагии в нейронах инсулином и IGF-1 в большей мере зависит от модулирования активности ULK-1 через фосфорилирование ингибирующего сайта Ser⁷⁵⁷, а не активирующего сайта.

Таким образом, инсулин и IGF-1 могут найти применение при патологических состояниях, связанных с доминированием клеточной гибели от апоптоза и чрезмерной активации аутофагии. Для успешного внедрения в клиническую практику необходимо дальнейшее изучение механизма нейропротекторного действия этих соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 25-55-00294).

Кондиционирующие режимы периодической нормобарической гипоксии не оказывают собственных эффектов на поведение крыс

Зенько М.Ю.^{1,*}

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

*e-mail: zenkomy@infran.ru

Одним из перспективных нефармакологических методов является гипоксическое кондиционирование с применением периодической нормобарической гипоксии (ПНГ). Ранее в нашей лаборатории были разработаны различные режимы кондиционирования на установке ОХУТERRA, из которых были отобраны 4 режима ПНГ, наиболее эффективные для предотвращения и коррекции тревожно-депрессивных патологий у крыс. Цель данной работы – изучение эффектов 4 режимов ПНГ на поведение и память у крыс без модельных патологий.

Крысы-самцы линии Вистар подвергались ПНГ в следующих режимах: 3×3×9/21% O₂ – 3 цикла в день по 5 мин 9% O₂ и 15 мин нормоксии 21% O₂, проводился ежедневно в течение 3 дней; 3×3×9/30% O₂ – аналогично, но реоксигенация путем 3 мин гипероксии 30% O₂; 3×5×9/30% O₂ – ежедневный сеанс состоял из 5 циклов гипоксии/гипероксии, 10×5×12/30% O₂ – сеансы из 5 циклов гипоксии/гипероксии ежедневно в течение 10 дней. Эффекты ПНГ изучали в поведенческих тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт», а также в когнитивном тесте «распознавание нового объекта».

Было показано, что по показателям горизонтальной двигательной активности в различных зонах «открытого поля», вертикальной двигательной активности, времени груминга, исследовательской активности (времени и количества выходов в центр и открытые рукава установки ПКЛ) животные разных изучаемых групп не отличались от контроля и между собой. Индекс распознавания объекта был положительным у всех групп крыс на временной отметке 2 часа, однако, к 4 часам происходило забывание объекта со смещением индекса распознавания в сторону отрицательных значений у контроля и, в меньшей степени, в группе 3×5×9/30% O₂. В остальных группах он оставался положительным через 4 часа после обучения, что говорит о сохранении памяти у этих животных.

Таким образом, исследованные режимы ПНГ не оказывали существенного влияния на поведение крыс, что свидетельствует о вероятном отсутствии побочных поведенческих эффектов в случае их применения в качестве кондиционирующих воздействий. Отсутствие влияния на уровень тревожности крыс без патологии, и при этом наличие анксиолитического и антидепрессантного эффекта в стрессорных моделях, позволяет заключить, что эффект ПНГ носит контекст-специфический характер.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-15-00381).

Сохранение когнитивных эффектов активатора TRPC6 *сmp2* при неспецифическом ингибировании TRPC-каналов

Зернов Н.^{1,*}, Мелентьева Д.М.¹, Безprozванный И.Б.¹

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

*e-mail: zernovni@infran.ru

В данной работе исследовалась роль транзиторного рецепторного потенциального канала канонического типа 6 (TRPC6) в реализации нейропротекторных эффектов производного пиперазина N-(2,6-дифторфенил)-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропанамида (*сmp2*). В предыдущих исследованиях нами было показано, что *сmp2* восстанавливает морфологию дендритных шипиков в первичной культуре гиппокампальных нейронов, нормализует показатели синаптической пластичности у мышей линии 5xFAD и улучшает когнитивные функции животных в различных поведенческих тестах. Кроме того, *in silico* и *in vitro* исследования подтвердили селективность *сmp2* по отношению TRPC6 по сравнению с другими представителями семейства TRPC, включая TRPC3 и TRPC7.

Несмотря на установленную селективность *сmp2* в отношении TRPC6, оставалось неясным, опосредованы ли его положительные эффекты на когнитивные функции именно активацией TRPC6 *in vivo*. Для проверки этой гипотезы в модели болезни Альцгеймера 5xFAD было исследовано влияние интрагиппокампального введения *сmp2*, неспецифического ингибитора TRPC-каналов SKF-96365 (SKF), а также их комбинации на когнитивные показатели с использованием теста распознавания нового объекта.

Неожиданно было обнаружено, что совместное введение SKF не устраняет положительный эффект *сmp2* на когнитивные функции. Одним из возможных объяснений является то, что *сmp2* селективно активирует TRPC6, тогда как SKF одновременно ингибирует несколько представителей семейства TRPC, включая TRPC3, гиперактивация которого ассоциирована с патологической кальциевой сигнализацией и нейродегенеративными изменениями. Таким образом, ингибирование TRPC3 может частично компенсировать блокаду TRPC6 и способствовать сохранению суммарного нейропротекторного эффекта.

Данное предположение подтверждается результатами кальциевого имиджинга в клетках HEK293 с экспрессией TRPC6-каналов. Было показано, что кальциевый ответ, индуцированный аналогом диацилглицерола (OAG) в присутствии SKF, оставался статистически выше при добавлении *сmp2* по сравнению с действием одного SKF, что указывает на частичное сохранение TRPC6-зависимой кальциевой сигнализации в условиях неспецифического ингибирования TRPC-каналов.

Исследование выполнено при поддержке Государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН № 1021062411629-7-3.1.4.

Раннее интраназальное введение инсулина предотвращает постишемическую потерю массы тела и дисфункцию гипоталамо-тиреоидной оси у крыс

Зорина И.И.^{1,*}, Черненко Е.Е.¹, Печальнова А.С.¹, Деркач К.В.¹, Шпаков А.О.¹

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

*e-mail: zorina.inna.spb@gmail.com

Острые нарушения мозгового кровообращения индуцируют системную стресс-реакцию, приводя к постишемической кахексии. Ранее мы показали, что интраназально вводимый инсулин (ИВИ) оказывает нейропротекторное действие в модели глобальной ишемии мозга крысы. Кроме этого, ИВИ способен модулировать центральные и периферические звенья стресс-ответа. Цель исследования: изучить влияние ИВИ на метаболические и нейроэндокринные нарушения после транзиторной ишемии переднего мозга крысы.

Самцам крыс Вистар индуцировали 10-мин глобальную двухсосудистую ишемию переднего мозга с гипотензией (Иш). Через 2 ч или 4 ч после эпизода ишемии крысам вводили инсулин интраназально в дозе 0.5 МЕ/крыса и далее по 0.5 МЕ/крыса/сут в течение 7 сут. (Иш-Инс-2 и Иш-Инс-4). На 8-е сут. оценивали потерю массы тела, уровни тиреоидных гормонов (ТГ) в крови и экспрессию генов в гипоталамусе методом ПЦР-РВ.

Ишемия мозга вызывала потерю массы тела, снижение уровня свободного и общего трийодтиронина на фоне роста уровня свободного тироксина в крови, уменьшение индекса периферической конверсии (ИПК). В гипоталамусе при Иш повышалась экспрессия генов *Agrp*, *Mc4r*, *Dio2*, при этом экспрессия *Pomc*, *Npy* и *Mc3r* не изменялись. Раннее введение инсулина предотвращало потерю массы тела, нормализовало тиреоидный профиль и ИПК, показано снижение экспрессии *Agrp*, *Mc4r* и *Dio2* и повышение – *Pomc*. Более позднее введение ИВИ не предотвратило кахексию и не повлияло на тиреоидный статус, несмотря на сходный, как у Иш-Инс-2, паттерн экспрессии генов и 7-ми дневное введение ИВИ, кроме уровня экспрессии *Dio2*, сравнимый с Иш.

Более раннее введение инсулина способно снижать системный стресс-ответ и сохранять периферическую конверсию ТГ и массу тела, что в свою очередь может оказывать нейропротекторное действие, описанное нами ранее. Отсроченное ИВИ (4 ч) не оказывает позитивный системный эффект, несмотря на попытку нормализации паттерна экспрессии генов в гипоталамусе и дальнейший 7-ми дневный курс инсулина. Это подчеркивает решающее значение раннего введения нейропротекторов для поддержания эутиреоидного статуса при церебральной ишемии, необходимого для повышения выживаемости нервной ткани.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Влияние миноциклина на поляризацию глиальных клеток и поведение в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс

Зубарева О.Е.^{1,*}, Диеспилов Г.П.¹, Трубина А.К.¹, Горгуль Ю.А.¹, Теряева А.И.¹, Зайцев А.В.¹

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

*e-mail: ZubarevaOE@mail.ru

Эпилепсия остается тяжелым заболеванием: 30% пациентов фармакорезистентны, коморбидные нейropsychиатрические расстройства ухудшают качество жизни. Ключевая роль нейровоспаления и его связь с судорогами обосновывают поиск средств, воздействующих на глиальные клетки. Миноциклин рассматривается как потенциальный препарат, однако его влияние на поляризацию микроглии (M1/M2) и астроцитов (A1/A2) при височной эпилепсии (ВЭ) изучено недостаточно.

Целью работы было исследование влияния миноциклина на поведение и экспрессию генов, связанных с поляризацией глии, в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс.

ВЭ индуцировали у крыс-самцов Wistar. LiCl вводили в дозе 127 мг/кг, через сутки после него – пилокарпин в дозе 20–40 мг/кг до достижения судорог 4 и выше балла по шкале Racine. Миноциклин вводили внутрибрюшинно: 100 мг/кг в первые 2 дня, затем 50 мг/кг в последующие 5 дней. Поведение тестировали в латентной (7-й день) и хронической (60–90-й дни) фазах модели в тестах Открытое поле, Социальный тест, Лабиринт Барнса. На 8-й день методом ОТ-ПЦР оценивали экспрессию генов маркеров активации глии (*Gfap*, *Aif1*), цитокинов (*Il1b*, *Il1rn*), а также провоспалительных (M1, A1) и защитных (M2, A2) фенотипов глиальных клеток.

Показано, что миноциклин не влиял на выживаемость, массу тела и частоту судорог. В латентной фазе он ослаблял гиперактивность в Открытом поле, но в хронической фазе эффект исчезал. Миноциклин не корректировал нарушения социального поведения в Социальном тесте и памяти в Лабиринте Барнса. У эпилептических крыс выявлено повышение экспрессии генов маркеров астроглиоза (*Gfap*, *S100b*) и микроглиоза (*Aif1*), преобладание A1-фенотипа астроцитов (повышение экспрессии генов *Lcn2*, *Gbp2*) и снижение маркера M2-фенотипа микроглии (*Arg1*). Миноциклин не влиял на эти показатели, экспрессия генов *Il1b* и *Il1rn* не различалась.

Таким образом, миноциклин не оказал значимого влияния на выживаемость, поляризацию глии, частоту судорог, а также на когнитивные и социальные нарушения; выявленный эффект ограничился уменьшением гиперактивности в латентном периоде модели.

Работа поддержана грантом № 075-15-2024-548 Минобрнауки РФ.

Межклеточные сигналы и митохондриальный транспорт в молекулярных механизмах клеточного старения

Зубарева Т.С.^{1,2,*}, Панфилова А.С.^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

²АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: molpathol@bk.ru

Нарушение межклеточных взаимодействий является одним из основных внутренних факторов в комплексном процессе старения наряду с митохондриальной дисфункцией, окислительно-восстановительным стрессом, дисрегуляцией иммунной системы, гормональными изменениями, эпигенетическими модификациями, истощением теломер и запаса стволовых клеток. Биологическое старение характеризуется хроническим слабым воспалительным процессом, «воспалением старения» или «inflammaging», которое является значительным фактором риска развития возраст-ассоциированных заболеваний. Межклеточные взаимодействия представляют собой сложную и многогранную сеть сигналов и молекулярных механизмов, которые критически важны для поддержания гомеостаза и функциональной активности клетки и ткани. Эти взаимодействия обеспечиваются различными сигнальными молекулами.

Митохондрии являются активными клеточными органеллами, структуры которых (в частности, мембрана) экспрессируют большое количество сигнальных молекул (в основном, белков), которые выполняют важную регуляторную роль в их активном функционировании. Основными принципами большинства транспортных процессов в митохондриях являются протонный градиент и мембранный потенциал внутренней мембраны. Митохондрии участвуют в важнейших центральных метаболических путях и полностью интегрированы во внутриклеточные сигнальные сети, которые регулируют различные клеточные функции. Поэтому митохондриальные дефекты или дисрегуляция их функций играют ключевую роль в старении и в цитопатологических механизмах, лежащих в основе опухолевого роста, нейродегенеративных и других заболеваний.

Целью работы было изучить особенности экспрессии сигнальных молекул межклеточных взаимодействий и митохондриальных транспортных белков в экспериментальной модели естественного старения. Исследование проведено на крысах линии Вистар, двух возрастных групп: молодые (4 мес) и старые (более 18 мес), с развившимся процессом инфламэйджинга. Для молекулярно-микроскопического анализа (общеморфологического и методом ИГХ) в сердце, легких, печени, селезенке и почке определена экспрессия биомаркеров TOM 20, TOM 70, VDAC, RAGE, ICAM1, убиквитин UCHL1 и коннексины 37 и 43.

Сигнальные молекулы нейроиммуноэндокринных взаимодействий являются интегральными маркерами межклеточных коммуникаций, а более 80% патофизиологических механизмов в организме человека и крысы, совпадают, что позволяет провести параллели в исследованиях на моделях экспериментальных животных и человека, значительно увеличив доказательный уровень гипотез старения человеческого организма.

Трансгенерационный эффект пренатальной гипоксии матери проявляется в дисфункции глифатической системы и когнитивных нарушениях взрослого и стареющего потомства крыс

Зуган Е.А.^{1,*}, Потапова С.С.¹, Тюлькова Е.И.¹, Ветровой О.В.¹

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

*e-mail: lizuzuzuzu@gmail.com

Гипоксия во время беременности может иметь долгосрочные негативные последствия для здоровья потомства. Считается, что материнский глюкокортикоидный стресс играет ключевую роль в нарушении нормального развития мозга у потомства, приводя к неврологическим и эндокринным патологиям во взрослом возрасте. Эти изменения сохраняются на протяжении всей жизни и могут передаваться будущим поколениям. Целью данного исследования было изучение изменений в глюкокортикоид-регулируемой глифатической системе головного мозга на протяжении всей жизни потомства самок крыс, подвергшихся пренатальной гипоксии.

Исследование проводили на крысах линии Вистар. На 14–16 дни беременности самки крыс подвергались воздействию тяжелой гипобарической гипоксии (180 мм рт. ст., 3 сеанса по 3 часа, интервал между сеансами 24 часа). В возрасте трех месяцев самок контрольной группы и самок, подвергавшихся пренатальной гипоксии, скрещивали с интактными самцами. Дальнейшие исследования проводили на взрослых и стареющих самцах второго поколения.

У крыс, матери которых подвергались пренатальной гипоксии, наблюдается пожизненное снижение пространственной памяти в водном лабиринте Морриса, сопровождающееся уменьшением экспрессии мРНК и белка AQP4 и накоплением β -амилоида в гиппокампе.

Таким образом, последствия пренатальной гипоксии оказывают негативное влияние даже на второе поколение, проявляясь в нарушении функций глифатической системы и ухудшении пространственной памяти.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-75-10002).

Некоторые анатомо-функциональные особенности зимних анадромных преднерестовых миног *Lampetra fluviatilis*

Иванова Т.И.^{1,*}, Суфиева Д.А.¹

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

*e-mail: itilampetra_fl@mail.ru

Известные со времени кембрийского взрыва миноги имеют сложный онтогенез, в котором *пресноводная личинка миноги – пескоройка*, анатомически и функционально резко отличается от *взрослой миноги – имаго*. Имаго 1.5–2 года нагульного периода проводят в море, нападая на косяки рыб, и таким образом накапливают запасы питательных веществ, необходимых им для созревания половых продуктов в гонадах. Для нереста миноги возвращаются в реки, в которых они, в качестве личинок, вылупляются из икры. На протяжении 10 месяцев речного преднерестового периода миноги не питаются. После нереста животные погибают. В литературе присутствуют многочисленные работы, в которых рассматривались особенности анатомии, физиологии, и других жизненно важных параметров миног – *эволюционных предшественников всех современных позвоночных*. Но за пределами внимания исследователей остаются изменения, происходящие в самих жизненно важных органах, и их системах, приводящие преднерестовых миног к гибели. Цель работы – проследить динамику преднерестовых изменений некоторых важных анатомо-функциональных показателей миног.

Работа проведена на самках и самцах миног, содержавшихся в аквариумах с постоянно аэрируемой, и ежедневно сменявшейся водой при температуре 5–8°C. Проведённые исследования показали: до начала февраля все измерявшиеся показатели самок, и самцов не обнаруживали статистически достоверных изменений. Но по мере приближения нереста у самок: изменялись цвет и размер икринок; рос вес гонад. Одновременно вес печени самок уменьшился в 2–3 раза, а цвет и консистенция органа указывали на признаки его деградации. Эти выраженные изменения связаны с тем, что у самок миног печень – источник гликогена, входящего в состав желтка – основного питательного вещества для развития эмбрионов. Перед нерестом печень самок как бы «перетекает» в икринки гонад. У самцов на протяжении преднерестового периода печень практически не теряет веса, и не проявляет признаков деградации. % соотношения веса печени к весу животного и веса печени к весу гонад не проявляет резких сдвигов в какую-либо сторону. Это связано с тем, что печень преднерестовых самцов служит для них источником энергетического запаса (источник АТФ), необходимого для процесса оплодотворения икры.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00264-26-00).

Особенности воздействия глюкокортикоидов самок крыс, переживших пренатальную гипоксию, на их развивающееся потомство

Исаков Я.Э.^{1,*}, Потапова С.С.¹, Тюлькова Е.И.¹, Ветровой О.В.¹

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

*e-mail: isuramavo@gmail.com

Пренатальная гипоксия является клинически значимым неблагоприятным фактором, который может влиять на развитие плода как напрямую, так и через активацию материнской глюкокортикоидной сигнализации. Плацента играет ключевую роль в регуляции действия материнских глюкокортикоидов на плод, однако остается неясным, могут ли вызванные пренатальной гипоксией эндокринные изменения распространяться на следующее поколение. В данном исследовании мы изучали, влияет ли пренатальная гипоксия матери на проникновение глюкокортикоидов через плаценту, глюкокортикоид-зависимую экспрессию генов в плаценте и развивающемся мозге потомства.

В плазме крови взрослых самок крыс линии Вистар, переживших пренатальную гипоксию (ПГ), исследовали циркадианную динамику концентрации кортикостерона. После спаривания самок с контрольными самцами эмбриональные ткани их потомства (ППГ) собирали на 14-й, 16-й, 18-й и 20-й дни гестации. Измеряли концентрацию кортикостерона в амниотической жидкости и головном мозге плода методом конкурентного ИФА, а экспрессию глюкокортикоидных рецепторов (ГР), глюкокортикоид-зависимых генов и ферментов метаболизма кортикостерона в плаценте и головном мозге плода – с помощью количественной ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга.

В плазме крови ПГ самок наблюдалось общее повышение концентрации кортикостерона на протяжении циркадного цикла, с более высоким значением MESOR и сниженной ритмической устойчивостью. У ППГ плодов материнская и фетальная части плаценты демонстрировали время- и компартмент-специфические изменения в экспрессии *Nr3c1* и *Fkbp5*, сопровождающиеся снижением содержания мРНК *Hsd11b2* в фетальной части плаценты на 14-й день эмбрионального развития без изменений в содержании белков HSD11B1 и HSD11B2. Концентрация кортикостерона в амниотической жидкости повышалась на 14-й, 16-й и 20-й дни гестации, а в головном мозге ППГ плодов – на 14-й и 16-й дни. В головном мозге ППГ плодов экспрессия *Fkbp5* увеличивалась на 16-й и 18-й дни эмбрионального развития, экспрессия *Dusp1* снижалась на 20-й день, а экспрессия *Hsd11b1* снижалась на 16-й день, в то время как содержание белков GR и HSD11B2 оставалось неизменным.

Эти данные указывают на то, что пренатальная гипоксия матери связана с устойчивым изменением глюкокортикоидной регуляции у взрослых самок и со специфической для стадии развития перестройкой метаболизма глюкокортикоидов в плаценте и глюкокортикоидной сигнализации в головном мозге развивающегося потомства в следующем поколении.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-75-10002).

Влияние структуры положительной обратной связи на пороговые свойства ферментативных каскадов

Кадыров Т.И.^{1,*}, Пантелеев М.А.^{1,2,3}

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, кафедра медицинской физики, Москва, Россия

*e-mail: kadyrov.ti17@physics.msu.ru

Сегодня хорошо известно, как устроена система свёртывания крови и каковы роли её многочисленных положительных обратных связей (ПОС) (Panteleev et al., 2010). Однако то, почему эта система устроена именно так, остаётся плохо изученным. В настоящей теоретической работе исследовалось влияние структуры реакций ПОС в каскадных системах протеолитических ферментов на их пороговые свойства.

Рассматривались математические модели обобщённого каскада протеаз в гомогенном растворе. Модели имеют вид систем ОДУ со следующими особенностями: наличие экспоненциально убывающего активатора, усиливающий каскад последовательно активирующих друг друга ферментов с пренебрежимо малым истощением прекурсоров, эффектор и его прекурсор с истощением и положительная обратная связь, в которой последний фермент каскада активирует один из предыдущих в каскаде (ПОС тем длиннее, чем дальше эти ферменты находятся друг от друга в каскаде). Для всех реакций использована эффективная кинетика I порядка, кроме ПОС (рассмотрено 4 варианта кинетики). Рассматривались 1) зависимости сигнал-ответ, 2) порог активации, при котором эффектор за время моделирования достигает заданного уровня, 3) порог активации, при котором происходит переключение бистабильности. Использованы методы численного интегрирования и оптимизации из библиотеки SciPy на языке Python, а также стандартные методы анализа стационарных состояний.

Получены следующие результаты: 1) Наличие в системе сильной ПОС не гарантирует ответ по типу «всё-или-ничего» – такой ответ наблюдался только при кинетике ПОС более I порядка (что соответствует наличию реакции образования комплекса, кооперативности или хилловской кинетике). 2) Если в ПОС имеется реакция образования комплекса, самый низкий порог по эффектору при прочих равных наблюдается в системе с наиболее короткой ПОС. 3) Если реакция ПОС имеет степенную кинетику (кооперативность) или кинетику Хилла, то самый низкий порог по эффектору и порог переключения бистабильности при прочих равных наблюдается в системе с наиболее длинной ПОС.

Настоящее исследование делает вклад в понимание принципов конструирования биохимических систем и позволяют выдвинуть гипотезу о том, что ответственность FVa-зависимой ПОС за ответ «всё-или-ничего» связана с оптимизацией каскадом свёртывания своей структуры и параметров в процессе эволюции, обеспечившей наиболее эффективное выполнение этой функции.

Список литературы

1. Panteleev MA, Balandina AN, Lipets EN, Ovanesov MV, Ataullakhanov FI. Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation. Biophys J. 2010 May 19;98(9):1751-61.

Пациент-специфичные модели нейродегенеративных заболеваний, как платформа для изучения нарушений кальциевой сигнализации и селективной уязвимости

Казначеева Е.В.^{1,*}, Грехнев Д.А.¹, Ерошенко М.Н.¹, Новикова Ю.В.¹, Вигонт В.А.¹

¹*ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: evkzn@incas.ru

Открытие индуцированной плюрипотентности произвело настоящую революцию в области моделирования патологических процессов на клеточном уровне. С помощью технологий генетического репрограммирования и направленной дифференцировки стало возможным создавать модели именно на том типе клеток, физиология которых претерпевает наибольшие изменения в патогенезе заболевания. Особый интерес представляет моделирование нейродегенеративных патологий с помощью индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), поскольку ранее доступ к нейрональным клеткам пациентов был существенно затруднен и ограничивался, в основном, post mortem материалом. Важным преимуществом пациент-специфичных моделей в изучении процессов нейродегенерации стала возможность направленной дифференцировки ИПСК в различные типы нейронов, что позволит проанализировать особенности нейрональной физиологии и выявить ключевые факторы, определяющие уязвимость или устойчивость различных типов нейронов при конкретных нейродегенеративных заболеваниях. В наших исследованиях мы получили ИПСК от здоровых доноров и пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и такими полиглутаминовыми патологиями, как болезнь Хантингтона (БХ) и спиноцеребеллярные атаксии 1 и 17 типов (СЦА1 и СЦА17) и дифференцировали их в направлении нигростриатальных дофаминергических нейронов (ДН), которые являются высокоуязвимыми при БП, но не при полиглутаминовых патологиях и ГАМК-ергических срединных шипиковых нейронов (СШН), которые массово гибнут при БХ и СЦА17, но не подвержены дегенерации при СЦА1 и БП. Показано, что для болезнь-специфичных нейронов характерны различные паттерны нарушений кальциевой сигнализации, выражающиеся в изменениях потенциал-управляемого и депо-управляемого входа кальция. При этом, именно увеличение депо-управляемого входа кальция оказалось маркером уязвимых нейронов при исследуемых патологиях. Еще одной важной особенностью ИПСК является «обнуление биологических часов» клетки при возврате к плюрипотентному состоянию, что позволяет рассматривать их в качестве примитивной модели предманифестационных нарушений. Мы продемонстрировали, что наблюдаемое увеличение депо-управляемого входа кальция не характерно для ИПСК и нейрональных предшественников, но появляется в терминально-дифференцированных нейронах уязвимого типа. Все это делает депо-управляемый вход кальция перспективной мишенью для лекарственного воздействия, в том числе, для проведения превентивной фармакологической коррекции.

Особенности срочной адаптации сердечно-сосудистой системы у лиц с различным уровнем здоровья: гендерные различия и роль исходного вегетативного тонуса

Калинина И.Н.^{1,2*}

¹Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма,
Краснодар, Россия

²Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия

*e-mail: kalininirina@yandex.ru

Цель работы: выявление особенностей срочной адаптации СС у лиц женского и мужского пола с различным уровнем здоровья и исходным вегетативным тонусом (ИВТ). С соблюдением биоэтических требований исследованы показатели вариабельности сердечного ритма (ВРС) в нагрузочных кардиоваскулярных тестах (по Ewing). Изучены результаты 171 мужчины и 174 женщин второго периода зрелого возраста не имеющих выраженных отклонений в состоянии здоровья (УЗ); 194 мужчин и 225 женщин с признаками флебопатии нижних конечностей (ФЛП). Распределение по ИВТ: среди УЗ мужчин – 34% ваготоники (ВТ), 44% эйтоники (ЭТ), 22% симпатотоники (СТ), среди УЗ женщин – 14% ВТ, 41% ЭТ, 45% СТ. Для групп с флебопатией: у мужчин 46% ВТ, 48% ЭТ, 6% СТ; у женщин 15 ВТ, 46% ЭТ, 39% СТ.

Выявлено в пробе с глубоким дыханием у лиц с ФЛП «коэффициент дыхания» максимален у ВТ ($p < 0.001$) и минимален у СТ; у УЗ лиц низкие значения показателя отмечены у СТ. Дыхательная аритмия наиболее выражена: у мужчин и женщин-ВТ с ФЛП ($p < 0.05$); у УЗ мужчин – ЭТ ($p < 0.001$). Напряжение регуляторных систем (по показателю $gmSSD$) выявлено у СТ независимо от уровня здоровья ($P < 0.01-0.001$): флебопатия – 22.75 ± 0.43 мс (мужчины), 34.50 ± 0.23 мс (женщины); УЗ – 30.51 ± 1.82 мс (мужчины), 41.58 ± 0.52 мс (женщины).

Коэффициент Вальсальвы (проба с натуживанием) у лиц с ФЛП ниже ($p < 0.001$), чем у здоровых, и находится в зоне пограничных/патологических значений – признак нарушения барорефлексов. Активный ортостаз: Коэффициент $K_{30:15}$ у лиц с ФЛП значимо ниже ($p < 0.05-0.001$), чем у УЗ лиц, варьирует в диапазоне < 1.2 (зона патологии), что указывает на недостаточность вагальных влияний. Общая мощность спектра (TP, ms^2) у мужчин ВТ выше с признаками ФЛП: 6759.50 ± 47.36 ms^2 ; у УЗ – 6618.62 ± 63.41 ms^2 . У женщин ФЛП адаптационные возможности ниже ($p < 0.001$): 4223.78 ± 17.83 ms^2 против 6618.62 ± 63.41 ms^2 здоровых.

В пробе с изометрической нагрузкой наибольшая TP отмечена у ВТ независимо от уровня здоровья. Преобладание VLF (%) наблюдается у ЭТ и СТ: $VLF > LF > HF$ – активность симпатических центров.

Т.о. выявлены гендерные и вегетативно-обусловленные особенности срочной адаптации, определяющие нарушение вегетативного и гемодинамического гомеостаза. Для мужчин с ФЛП: ВТ – активный ортостаз (горизонтальное → вертикальное положение); ЭТ активный ортостаз и повышение внутригрудного/внутрибрюшного давления; СТ – натуживание и изометрическая нагрузка. Женщины с ФЛП: ВТ и ЭТ – изменение положения тела и натуживание; для СТ – натуживание и изометрическая нагрузка.

Характеристика фотопереключаемых азобензольных производных фомокаина для управления активностью натриевых каналов

Калита А.Д.^{1,*}, Гатаулина Э.Д.¹, Николаев М.В.¹

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

*e-mail: alice.kalita01@gmail.com

Потенциалзависимые натриевые каналы (Nav) критически важны для генерации и распространения потенциала действия. Регуляция их функциональной активности – важная задача современной нейрофармакологии. Традиционные модуляторы ионных каналов обладают низкой пространственно-временной точностью, и зачастую действуют необратимо. Решением проблемы могут стать фотопереключаемые лиганды, действие которых обратимо контролируется светом.

Цель настоящей работы состояла в определении активности и фотозависимости эффектов серии азобензол-содержащих производных фомокаина на нативные Nav.

Исследовались токи через Nav пирамидных клеток гиппокампа (зона CA1) методом пэтч кламп (режим фиксации потенциала, конфигурация «целая клетка»). Nav активировали скачком мембранного потенциала. Для каждого соединения оценивалось влияние на натриевые токи в условиях комнатного освещения и при облучении УФ светом (365 нм).

При комнатном освещении аппликация веществ в фиксированной концентрации 50 μM уменьшала токи через Nav. При облучении клетки УФ светом угнетение ослабевало. Следовательно, все соединения являются транс-активными антагонистами нативных Nav. В ряду соединений-гомологов выраженность и фотозависимость угнетения различалась. Наиболее перспективным оказалось соединение PLA-6, которое в тестовой концентрации вызывало $83.6 \pm 5.0\%$ блока в условиях без освещения и $41.8 \pm 15.5\%$ при облучении светом. Действие вещества в транс- и цис- форме было концентрационно-зависимым. Величины IC_{50} составляли 15.9 ± 0.2 и $87.1 \pm 26.6 \mu\text{M}$ в темноте и при облучении светом, соответственно. В условиях высокочастотной стимуляции (10Hz) угнетение дополнительно усиливалось, что является характерным свойством классических местных анестетиков. УФ-свет ослаблял частотно-зависимый компонент блока.

Таким образом, включение азобензола в состав локального анестетика позволяет получить фотопереключаемые антагонисты нейрональных Nav с умеренной активностью. Дальнейшая оптимизация структуры наиболее перспективного соединения позволит получить более активные фоточувствительные антагонисты, что не только расширит арсенал современных инструментов для изучения функций нейронов и нейронных сетей, но и откроет перспективы создания новых фотопереключаемых терапевтических агентов для направленной модуляции активности возбудимых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Нейротрофный потенциал секретируемой формы дофаминового нейротрофического фактора (CDNF) в животной модели РАС

Каминская Я.П.^{1,*}, Науменко В.С.¹, Цыбко А.С.^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

*e-mail: kaminskaya@bionet.nsc.ru

Дофаминовый нейротрофический фактор (CDNF) перспективен для терапии нейропатологий, однако его роль в немотормном поведении изучена слабо. Косвенные данные указывают на участие CDNF в регуляции социального поведения: у рыбок *Danio rerio* с нокаутом *Cdnf* нарушено формирование косяков (Chen et al., 2020), а у мышей линии BTBR T+ Itpr3tf/J (BTBR) – модели расстройств аутистического спектра (РАС) с выраженным дефицитом социального взаимодействия – снижена экспрессия *Cdnf* во фронтальной коре (Pravikova et al., 2024). В отличие от классических нейротрофинов, CDNF локализован в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и модулирует ответ на несвернутые белки, но способен секретироваться при стрессе, что предполагает различные механизмы действия его внутриклеточной и внеклеточной форм. Целью работы стала сравнительная оценка влияния сверхэкспрессированного внутриклеточного CDNF, конститутивно секретируемого мутантного CDNF (mutCDNF) и рекомбинантного белка CDNF на социальный интерес у мышей BTBR.

С-концевой мотив KTEL удерживает CDNF в ЭПР; его удаление усиливает секрецию, но лишает цитопротекторной активности. Чтобы преодолеть это ограничение, мы сконструировали mutCDNF с заменой сигнального пептида на пептид куриного лизоцима, что обеспечило конститутивную секрецию. В культуре нейробластомы N1E-115 секретируемый CDNF стимулировал рост нейритов: увеличивалась доля клеток с отростками, превышающими длину тела более чем вдвое, и снижалась экспрессия Grp78 – негативного регулятора нейритогенеза.

Было обнаружено, что инъекция рекомбинантного CDNF в область фронтальной коры повышает социальный интерес у мышей BTBR. На следующем этапе мы создали AAV-вектор, несущий mutCDNF. Через 30 дней после стереотаксической инъекции AAV-mutCDNF во фронтальную кору мышей BTBR социальное поведение оценивали в двухкамерном тесте: сверхэкспрессия mutCDNF привела к значимому увеличению индекса социального предпочтения, аналогично эффекту рекомбинантного белка. В дополнительном эксперименте сверхэкспрессия внутриклеточного CDNF во фронтальной коре не повлияла на социальное поведение.

Таким образом, впервые продемонстрировано участие CDNF в контроле социального поведения на животной модели РАС. Результаты указывают на ключевую роль сигнальных каскадов, активируемых секретируемой (внеклеточной) формой CDNF, и открывают перспективы для изучения CDNF как терапевтической мишени при РАС.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-25-00971).

Список литературы

1. Chen, Y.-C. C., Baronio, D., Semenova, S., Abdurakhmanova, S., and Panula, P. 2020. Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor Regulates Multiple Neuronal Subtypes and Behavior. *J Neurosci* 40(32) 6146–6164.
2. Pravikova, P.D., Arssan, M.A., Zalivina, E.A., Kondaurova, E.M., Kulikova, E.A., Belokopytova, I.I., and Naumenko, V.S. 2024. Dopamine receptors and key elements of the neurotrophins (BDNF, CDNF) expression patterns during critical periods of ontogenesis in the brain structures of mice with autism-like behavior (BTBR) or its absence (C57BL/6J). *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii*. 28(4) 407–415.

Физико-химические и молекулярно-эволюционные особенности γ М-кристаллинов хрусталиков глаза пресноводных рыб

Капитунова А.И.^{1,*}, Жуков В.В.¹

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

*e-mail: AIKapitunova@mail.ru

Адаптация к подводному зрению оптического аппарата у рыб выразилась в формировании высокой преломляющей силы их преимущественно сферического хрусталика в сочетании с механизмами компенсации аберраций. Белковый состав хрусталика представлен преимущественно кристаллинами, среди которых у костистых рыб основная доля относится к группе γ М.

По результатам ПЦР анализа нами были определены гены γ М-кристаллинов, специфически экспрессирующиеся в хрусталиках трех видов пресноводных рыб: карпа *Cyprinus carpio* (*Gcm1*, *Gcm1l*, *Gcm2l*, *Gcm2l3*), судака *Sander lucioperca* (*Gcm2l*, *Gcm2l3*, *Gcnal*) и европейского (речного) угря *Anguilla anguilla* (*Gcm1l*). На основании установленных аминокислотных последовательностей соответствующих кристаллинов были рассчитаны значения ряда индикаторов их физико-химических свойств и построены схемы филогенетического родства.

Ключевым фактором, определяющим оптические свойства кристаллинов рыб, является содержание в них аминокислот с высоким уровнем поляризации (Trp > Phe > Tyr > His > Arg = Cys > Met). У изученных видов γ М-кристаллины характеризуются высоким содержанием таких аминокислот – от 40 до 55%. У карпа особенно богаты Arg, Met, Phe и Tyr изоформы *Gcm2l* и *Gcm2l2* (53–55%), у судака преобладают Tyr и Arg, у угря – Arg, Met и Phe.

Рассчитанные значения инкремента показателя преломления (dn/dc) для γ М-кристаллинов находятся в диапазоне 0.193–0.201 мл/г. Несмотря на различия в аминокислотном составе, эти величины близки между собой и в среднем выше, чем у α -кристаллинов. Все γ М-кристаллины обладают выраженной гидрофильностью (индекс GRAVY от –0.6 до –1.0), что критически важно для растворимости белков при концентрациях свыше 1000 мг/мл и предотвращения агрегации.

Анализ вторичной структуры выявил высокую консервативность γ М-кристаллинов: в их структуре преобладают неупорядоченные участки (50–60%) и β -складчатость (около 40%), при низкой доле α -спиралей (<5%).

3D-моделирование (AlphaFold2) и анализ структурной гомологии (RMSD) показали высокое сходство изоформ внутри каждого вида. Филогенетическое дерево и аминокислотное выравнивание подтвердили консервативность четырёх мотивов «греческого ключа» и обогащение γ М-кристаллинов Met и Arg по сравнению с γ N- и γ S-изоформами, также встречающиеся в составе хрусталиков рыб. Наибольшая филогенетическая близость наблюдается между γ М-кристаллинами судака и карпа, тогда как γ M7-кристаллин *Danio rerio* занимает наиболее обособленное положение. При этом γ N- и γ S-кристаллины собираются в отдельные группы.

Нейроиммуноэндокринология: роль и место в современной физиологии

Кветной И.М.^{1,2,*}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru

В последние годы традиционные представления о механизмах гомеостаза организма претерпели революционные изменения. Выявление общего молекулярного «языка» для обмена сигнальной информацией между клетками стерло привычные структурно-функциональные границы между тремя классическими регуляторными системами организма – нервной, эндокринной и иммунной. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что различные клетки, принадлежащие к нервной, иммунной или эндокринной системам, синтезируют идентичные сигнальные молекулы – медиаторы межклеточных взаимодействий.

Начало целенаправленным исследованиям в этом направлении положил английский патолог А.Е. Pearse, впервые обнаруживший в конце 60-х годов XX века, в организме специализированную серию клеток (APUD – серию), основной функциональной характеристикой которой является выработка пептидных гормонов и биогенных аминов.

Многочисленные исследования по верификации идентичных физиологически активных веществ, действующих в нервной системе как нейротрансмиттеры, а в эндокринной системе – как гормоны, позволили объединить клетки APUD – серии, аминергические и пептидергические нейроны в универсальную диффузную нейроэндокринную систему – ДНЭС. Позднее было установлено, что иммунные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты, мастоциты, дендритные клетки), способны секретировать нейропептиды, а нервные клетки – цитокины и другие иммунотропные молекулы.

Учитывая это обстоятельство, представляется возможным объединить нейроны, APUD-клетки и иммунокомпетентные клетки, продуцирующие общие сигнальные молекулы в единую функциональную систему и расширить понятие «диффузная нейроэндокринная система – ДНЭС» (DNES) до «диффузная нейроиммуноэндокринная система – ДНИЭС» (DNIES).

Участие единых молекул в функционировании нервной, эндокринной и иммунной систем стимулировало в начале XXI века развитие новой области биомедицины – нейроиммуноэндокринологии, которая изучает роль и вклад нейро-иммуно-эндокринных молекулярных взаимосвязей, формирующихся в каждом органе и системе живого организма в обеспечение их функций, как в условиях физиологической нормы, так и при различной патологии.

Дальнейшее развитие интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем открывает новые широкие перспективы для углубления знаний о формировании многих биологических процессов, а также для разработки эффективных методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Трансформация референтной модели в биомедицине. Валидность результатов исследований

Ким К.Х. ^{1,*},

¹*ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург*

*e-mail: kirakim2000@gmail.com

Почему более 90% препаратов, успешно прошедших испытания на животных, проваливаются в клинических исследованиях на людях? Долгое время мы считали, что причина в «плохой химии». На самом деле проблема глубже: это системный кризис референтной модели. Мы пытаемся механически перенести биологические нормы с мыши на человека, игнорируя фундаментальные молекулярные различия (например, в работе иммунных рецепторов или ионных каналов). Старая парадигма «животное → человек» исчерпала себя, потому что биология не терпит грубого упрощения.

Сегодня наука совершает принципиальный переход: мы перестаем просто описывать природу и начинаем создавать собственные модели. На смену усредненным популяционным стандартам приходят церебральные органоиды («мини-мозги» в пробирке), микрофлюидные системы «мозг-на-чипе», 3D-биопечать тканей и цифровые двойники пациентов. Но здесь кроется новая методологическая ловушка: у каждой из этих платформ своя «норма». Чип отлично имитирует синапс, но существует в системном вакууме без иммунного и эндокринного контекста. Цифровой двойник удобен, но может наследовать предвзятость и ошибки исторических данных, на которых он обучался. В этих условиях валидность результата определяется не тем, насколько модель идеально копирует природу, а тем, насколько точно она отвечает на конкретный исследовательский вопрос.

Молекулярная и синтетическая биология превращают то, что раньше считалось «биологическим шумом» (индивидуальные вариации генов, особенности сплайсинга, посттрансляционные модификации), в ценный ресурс для дизайна. С помощью технологий генного редактирования (CRISPR), опто- и хемотропики мы стираем грань между лечением и инженерией. Мы больше не просто «чиним» сломанный природный механизм, мы можем перепроектировать его, создавая новую, искусственную норму.

Будущее биомедицины – за тотальной персонализацией. Норма перестает быть статичной точкой в учебнике и становится динамической траекторией конкретного человека во времени (учитывая его генетику, возраст и образ жизни). Однако эта свобода проектирования несет огромную этическую ответственность. Где теперь проходит граница между восстановлением здоровья и созданием «улучшенной» версии человека? Кто утверждает эту новую норму: врач, пациент, алгоритм или регулятор? Поиск ответов на эти вопросы станет главным вызовом для нового поколения исследователей.

Работа выполнена при финансовой поддержке КНП №075-15-2024-548.

Отражение эмоций в речи и мимике подростков с расстройствами аутистического спектра и интеллектуальными нарушениями

Клешнев Е.А.^{1,*}, Ляксо Е.Е.^{1,**}

¹*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: kleshnev.egor@gmail.com

**e-mail: lyakso@gmail.com

Проявление эмоций в речи и мимике зависит от возраста и психоневрологического статуса человека. В работах, посвященных изучению эмоциональной речи детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) и интеллектуальными нарушениями (ИН) описаны особенности речи и мимической экспрессии детей (Lyakso et al. 2023), однако исследования, проведенные на подростках – единичны.

Цель исследования – оценить способности подростков с РАС и ИН к отражению эмоций в речи и мимике.

В исследовании приняли участие 25 подростков в возрасте 12-16 лет: 15 подростков с типичным развитием (ТР); 5 подростков с РАС; 10 подростков с ИН. Использовали часть тестовых заданий Методики оценки эмоционального развития детей (CEDM) (Ляксо и др., 2025) – по отражению эмоциональных состояний «радость – нейтральное (спокойное) – печаль – гнев», при произнесении текстов бессмыслиц и при изображении этих эмоций в мимике. Использовали два метода анализа речи: перцептивный анализ, проводимый с целью оценки распознавания аудиторами ($n = 10$) эмоциональных состояний подростков по их речи; инструментальный анализ в программе «Cool Edit Pro 2.0». Инструментальный анализ мимики проводили в программе «FaceReader 8v.». Определяли частоту проявления эмоций в мимике детей, значения валентности и активации.

Аудиторы лучше определяли нейтральное состояние по речи подростков с РАС (61% – правильные ответы аудиторов) и ТР (75%); по речи подростков с ИН – состояние радости (59%). Речь подростков с РАС и ИН характеризуется большей длительностью слов и ударных гласных ($p < 0.05$), большими значениями ЧОТ в состояниях радости и гнева ($p < 0.05$) по сравнению с ТР подростками. Подростки с РАС и ИН чаще подростков с ТР демонстрируют в мимике состояния гнева, реже – нейтральное состояние.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 25-15-00139).

Список литературы

1. Lyakso E., Frolova O., Nikolaev A., Grechanyi S., Matveev A., Matveev Y., Makhnytkina O., and Nersisson R. 2023. Emotional State of Children with ASD and Intellectual Disabilities: Perceptual Experiment and Automatic Recognition by Video, Audio and Text Modalities. LNAI 14338:525.
2. Методика оценки эмоционального развития детей (Child Emotion Development Method – CEDM): Методическое пособие / Е. Е. Ляксо, О. В. Фролова, С. В. Гречаный, Ю. О. Филатова, А. В. Куражова, А. С. Николаев, Е. А. Клешнев. – СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2025

Приёмники сетчатки амфибий в фотопических условиях

Кондрашев С.Л.^{1,2,*}

¹Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН,
Владивосток, Россия

²ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

*e-mail: slk49@mail.ru

В сетчатке бесхвостых амфибий, которые используются как модельные объекты для изучения механизмов цветового зрения, имеется три приемника с разной спектральной чувствительностью. Уникальной особенностью лягушек и жаб в отличие от других позвоночных является наличие “зеленых палочек”, спектр поглощения которых идентичен спектру поглощения синечувствительных колбочек. Таким образом, синечувствительный приемник представлен комбинацией палочек и колбочек, имеющих различные физиологические свойства. Их работа, включая динамику ответов в темновых и световых условиях, а также поведение интактных животных ранее изучались при интенсивности освещения не более 200 люкс. В мезопических условиях жабы ведут себя как трихроматы и в природе часто активны при более ярком освещении, однако до сих пор неизвестно сохраняется ли при этом цветное зрение.

Целью данной работы являлось определение роли каждого из трёх приемников в условиях дневного освещения, приближенных к естественным.

Поведенческие опыты проводили на серых жабах (*Bufo bufo* L.) в период размножения (апрель–май 2022–2026 гг.), при дневном освещении 2000–5000 люкс, под открытым небом с переменной облачностью. В это время самцы жаб проявляют характерную двигательную реакцию: сближение с подвижными и неподвижными зрительными объектами, имитирующими самку, с предпочтением синих объектов по цвету. Жабам предъявляли плоские бумажные диски или их изображения на экране компьютера. Параметры сравниваемых стимулов в цветовом пространстве были подобраны таким образом, чтобы они отличались возбуждением только одного из приёмников либо комбинацией возбуждений двух приёмников.

Показано, что серые жабы сохраняют цветоразличение в условиях яркого дневного освещения. При этом зрение было дихроматическим, так как обычные (“красные”) палочки не работали. Так же, как и в мезопических условиях, увеличение вклада красночувствительных колбочек уменьшало привлекательность стимулов, а увеличение вклада синечувствительного приёмника – повышало её. Предполагается, что при значительном обесцвечивании “зеленых” палочек на ярком свете такая цвето-оппонентная система может сохранять свою функциональность за счет работы красно- и синечувствительных колбочек.

Нейропсихологические особенности развития детей с редкими моторными нарушениями

Корякина М.М.^{1,*}, Агранович О.Е.², Благовещенский Е.Д.¹

¹НИУ ВШЭ, Лаборатория психофизиологии эмоций, Санкт-Петербург, Россия

²НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: mkoriakina@hse.ru

Дети с врождёнными непрогрессирующими двигательными нарушениями – например, с артрогрипозом (АМС) и акушерским параличом плечевого сплетения (ОБПП) – представляют собой уникальную модель для изучения того, как ранний двигательный опыт влияет на когнитивное развитие. Эти состояния присутствуют с рождения, не прогрессируют и не сопровождаются поражением головного мозга. Это позволяет отделить последствия самого двигательного ограничения от влияния. Ранее нами было продемонстрировано, что дети с ВМА и ПДЭ имеют сниженные показатели рабочей памяти, внимания и вербальной беглости по сравнению с типично развивающимися сверстниками (Koriakina et al., 2021; Koriakina et al., 2025; Koriakina et al., 2026, Blagovechtchenski, 2023). При этом общий уровень интеллекта у этих детей остаётся сохранным. Физиологическая природа этих когнитивных различий на данный момент изучена недостаточно. Это могут быть как первичные последствия двигательного ограничения, так и вторичные компенсаторные перестройки высших когнитивных функций.

Целью данной работы является выявление особенностей исполнительных функций (пространственной рабочей памяти, когнитивной гибкости и пространственного мышления) у детей с ВМА и ПДЭ в возрасте 7–17 лет по сравнению с типично развивающимися сверстниками.

Исследование проводилось на 36 детях с ВМА и ПДЭ и 32 типично развивающихся детях того же возраста. Все участники выполняли три компьютеризированных теста, реализованных на платформе PsyToolkit: тест «Блоки Корси» (пространственная рабочая память), Висконсинский тест сортировки карточек (когнитивная гибкость) и методику ментального вращения (пространственное мышление). Осуществлялась регистрация точности выполнения заданий и времени реакции.

Продemonстрировано, что дети с моторными нарушениями имеют статистически значимо более низкие показатели пространственной рабочей памяти по сравнению с контролем: медиана максимального количества блоков составила 4.0 против 6.0 в контрольной группе ($U = 158.5$; $p = 0.005$). По когнитивной гибкости выявлен значительно более высокий процент персеверативных ошибок у пациентов (0.25 vs. 0.14; $U = 79.5$; $p < 0.001$), что указывает на когнитивную ригидность и трудности переключения между правилами. При этом по пространственному мышлению точность выполнения не отличалась от контрольной группы, однако время выполнения было значимо выше у пациентов (5950.5 мс vs. 4345.9 мс; $U = 126.0$; $p < 0.001$). Важно, что статистически значимых различий между группами ВМА и ПДЭ не обнаружено ни по одному из показателей, что позволяет объединять их в одну клиническую группу.

Таким образом, дети с врождёнными двигательными нарушениями верхних конечностей (ВМА и ПДЭ) демонстрируют специфический дефицит исполнительных функций – снижение пространственной рабочей памяти и когнитивной ригидность – при сохранной общей точности пространственного мышления, но с замедлением его скорости. Эти данные свидетельствуют о том, что хроническое двигательное ограничение с рождения влияет не только на моторное, но и на когнитивное развитие, в особенности на компоненты, связанные с управлением собственным поведением. Выявление физиологической роли изменённого развития исполнительных функций при врождённых двигательных нарушениях и их влияние на эффективность реабилитации является целью наших дальнейших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке ВШЭ (HSE-BR-2025-078).

Список литературы

1. M. Koriakina, O. Agranovich, E. Petrova, Dz. Kadieva, G. Kopytin, E. Ermolovich, O. Moiseenko, M. Alekseeva, D. Bredikhin, B. BermúdezMargaretto, I. Ntoumanis, ..., E. Blagovechtchenski. Aberrant auditory and visual memory development of children with upper limb motor disorders //Brain Sciences. – 2021. – T. 11. – №. 12. – С. 1650
2. Koriakina M., Agranovich O., Bermúdez-Margaretto B., Ulanov M., Shestakova A., & Blagovechtchenski E. (2023, September). Verbal Fluency and Semantic Association Deficits in Children with Upper Limb Motor Disorders. In 2023 Fifth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN) (pp. 1-5). IEEE.
3. Blagovechtchenski E., Koriakina M., Bredikhin D., Agranovich O., Kadieva D., Ermolovich E., ..., Shestakova A.N. Similar Cognitive Skill Impairment in Children with Upper Limb Motor Disorders Due to Arthrogryposis Multiplex Congenita and Obstetrical Brachial Plexus Palsy //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2023. – T. 20. – №. 3. – С. 1841.

Малые молекулы и сорцин: пути преодоления множественной лекарственной устойчивости при раке лёгкого

Косова А.Д.^{1,2,*}, Миронова Е.С.^{1,2,3,4}

¹*Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия*

²*Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия*

³*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

⁴*Институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: annkosova@bk.ru

Рак лёгкого (РЛ) занимает первое место в структуре онкологической смертности в России. Хирургическое вмешательство – основной метод лечения немелкоклеточного рака лёгкого, однако его применение ограничено состоянием пациента, распространённостью и формой опухоли, поэтому требуются дополнительные методы, например, таргетная терапия. Поиск её мишеней и их регуляторов – перспективное направление исследований в области РЛ.

Одной из молекул-мишеней для воздействия на опухоль является белок сорцин, высокоэкспрессируемый в химиорезистентных клетках. Сорцин – это кальций-связывающий белок, который регулирует гомеостаз кальция в клетках и подавляет стресс эндоплазматического ретикула (ЭР). Увеличение концентрации Ca^{2+} в ЭР, вызванное сверхэкспрессией сорцина, ведёт к устойчивости клетки к апоптозу. Регуляция сигналов Ca^{2+} играет важную роль в развитии ангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода. Сорцин модулирует уровень матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9) и катепсина Z, способствуя метастазированию и активации связанных с лекарственной устойчивостью сигнальных путей STAT3 и NF- κ B. Взаимная регуляция гена сорцина SRI и гена ABCB1 АТФ-зависимых мембранных белков, отвечающих за отток химиопрепаратов из клеток, подчеркивает ключевое значение сорцина в развитии резистентности опухоли.

Развитие таргетной терапии РЛ на основе малых молекул-ингибиторов сорцина, для противодействия онкогенезу и множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток является особенно актуальным. Примерами регуляторов являются дигидромирицетин, ондансетрон, тетрандрин, РН II-7, кальцитриол, триптолид.

Дигидромирицетин снижает уровень сорцина через сигнальный путь ERK/Akt, а его сочетание с ондансетроном более эффективно приводит к ингибированию p53 и апоптозу. Производное оксииндола РН II-7 и кальцитриол подавляют пролиферацию раковых клеток и экспрессию гена SRI. Алкалоид тетрандрин подавляет экспрессию сорцина и действие проапоптотических каспаз, блокирует кальциевые каналы и сигнальные пути, через которые SRI регулирует факторы роста эндотелия сосудов. Похожим действием обладает и триптолид, который также индуцирует апоптоз за счёт ингибирования NF- κ B и активации протеаз -3, -8 и -9.

Таким образом, малые молекулы снижают уровень сорцина в раковых клетках лёгкого, способствуют замедлению онкогенеза и повышают эффективность химиотерапевтических лекарств. Малые молекулы вызывают научный интерес в качестве перспективных агентов для эффективной таргетной терапии РЛ.

Влияние синтетических аналогов kiss1 и kiss2 (САК1 и САК2) на уровень стероидных гормонов у молодых половозрелых особей *Danio rerio*

Костина М.И.^{1,*}, Глебская С.А.¹, Афанасьева И.А.¹, Зайцева П.Е.¹, Блаженко А.А.¹,
Беспалова О.Н.¹

¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: kostena@list.ru

Кисспептин является ключевым регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у позвоночных, однако у *Danio rerio* физиологическая роль двух его паралогичных форм (kiss1 и kiss2) у особей раннего репродуктивного периода (3–5 месяцев) изучена недостаточно. В данной работе проведено исследование дозо- и времязависимых эффектов интрацеребрального введения синтетических аналогов kiss1 (САК1) и kiss2 (САК2) в дозах 1 и 4 нг на уровень прогестерона, тестостерона и кортизола в гонадах и хвостовой мышце молодых половозрелых особей. Эксперименты выполняли на рыбах в возрасте 3–5 месяцев: после анестезии лидокаином им интрацеребрально вводили САК1, САК2 или 0.9% NaCl (контроль), экспозиция составляла 1 или 4 часа. Затем проводили гонадоэктомию и забор хвостовой мышцы, образцы гомогенизировали, а концентрацию гормонов определяли методом ИФА.

В ходе работы был выявлен дозо- и время-зависимый эффект САК1. Через 1 ч после введения 1 нг – повышение прогестерона в гонадах и снижение кортизола в хвостовой мышце ($p < 0.05$); после 4 нг – снижение тестостерона и кортизола ($p < 0.05$). Через 4 ч после 4 нг – достоверное снижение прогестерона, тестостерона и кортизола ($p < 0.001$, $p < 0.0001$, $p < 0.05$ соответственно).

Для САК2 эффекты были разнонаправленными. Через 1 ч после 1 нг – повышение тестостерона и кортизола ($p < 0.05$ и $p < 0.01$). Через 4 ч после 4 нг – напротив, снижение прогестерона и тестостерона ($p < 0.0001$ и $p < 0.05$).

Таким образом, САК1 и САК2 оказывают функционально различные эффекты на стероидогенез у молодых половозрелых *D. rerio*: САК1 преимущественно ингибирует синтез половых стероидов и кортизола в отсроченный период (4 ч), тогда как САК2 стимулирует быстрый (1 ч) выброс тестостерона и кортизола в низкой дозе, но угнетает стероидогенез при высокой дозе и длительной экспозиции. Полученные данные свидетельствуют о функциональной дифференциации двух паралогов кисспептина в регуляции стресс-гонадной оси на этапе раннего репродуктивного периода.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФНИ № 1025022000090-7-3.2.2 (Создание биологических моделей нарушений репродуктивной функции для разработки индивидуальных подходов к фармакологической коррекции 2026-2028).

Морфометрические характеристики транс-дифференцирующихся клеток при прямом репрограммировании астроцитов в нейроны в фокусе эпилепсии

Котова И.М.^{1,*}, Комарская С.Н.^{1,2}, Сулейманова Е.М.¹, Балабан П.М.¹

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

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

*e-mail: Laylay.96@mail.ru

Одним из самых распространённых неврологических заболеваний является эпилепсия, при этом более 30% случаев не поддаются медикаментозному контролю. Эпилепсия характеризуется возникновением спонтанных приступов: синхронизированного гипервозбуждения нейронов, которое зачастую происходит из определённого фокуса (очага эпилепсии). Прямое репрограммирование глиальных клеток в тормозные нейроны в фокусе эпилепсии может стать перспективным терапевтическим подходом, однако доказательство факта транс-дифференцировки требует подробной морфометрической характеристики вирус-индуцированных клеток, чего ранее на моделях эпилепсии сделано не было.

Исследования проводили на самцах мышей линии C57BL/6. Для моделирования височной эпилепсии животным вводили 50 нл 15 мМ каиновой кислоты в гиппокамп, спустя 8 дней вводили вирусный вектор. Координаты введения: A/P=–1.8; M/L=–1; D/V=–2 и A/P=–1.8; M/L=–1; D/V=–1.6 для каината и вектора, соответственно. Для экспериментальной группы ($n = 6$) вектор содержал транскрипционный фактор *NeuroD1* и красный флуоресцентный белок, для контрольной группы ($n = 6$) вектор был аналогичным, но без *NeuroD1*. Спустя 3 и 12 недель после введения вирусного конструкта животные были выведены из эксперимента. Срезы головного мозга были окрашены иммуно-гистохимическим методом на маркеры реактивных астроцитов GFAP и зрелых нейронов NeuN. Визуализация и морфометрический анализ клеток производили с помощью конфокальной микроскопии и платформы Fiji (ImageJ 1.54p, NIH USA).

Было показано, что с течением времени количество вирус-индуцированных клеток, колокализующихся с маркером реактивных астроцитов GFAP снижается в экспериментальной группе, но не в контрольной, при этом, появляются NeuN-положительные клетки, что может свидетельствовать в пользу происходящей транс-дифференцировки астроглии в нейроны. Морфология заражённых клеток также значительно отличалась между группами. В контрольной группе клетки имели типичную астроцитарную форму: большое число (5–6) отростков, наличие отростков 2 и 3 порядков, широкий разброс в радиальном направлении отростков относительно самого длинного. Для вирус-индуцированных клеток экспериментальной группы были характерны округлая сома, наличие 1–2 длинных отростков, практически нулевое количество отростков 2 и 3 порядков.

Таким образом, проведенный морфометрический анализ показал, что в ходе трансдифференцировки вирус-индуцированные астроциты в фокусе эпилепсии приобретают морфологические признаки, характерные для нейронов.

Влияние длительного космического полета на биоспутнике БИОН-М № 2 на эндокринную часть поджелудочной железы мышей C57BL/6

Кривова Ю.С.^{1,*}, Грушецкая Е.О.¹, Прощина А.Е.¹

¹*Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва, Россия*

*e-mail: homulkina@rambler.ru

Изменения метаболизма считаются ключевым фактором, ограничивающим длительные космические полёты (КП). Эксперименты на Земле и после полётов показали изменения в эндокринной части поджелудочной железы (ПЖ): в невесомости снижается синтез инсулина и глюкагона, а после посадки ингибируется их выход в кровь. Целью работы было оценить состояние эндокринной части ПЖ мышей, находившихся в условиях длительного (в течение 30 суток) воздействия факторов КП на борту биоспутника Бион-М2.

Исследован материал ПЖ от 15 мышей (по 5 из групп полета на борту биоспутника, наземного контроля и вивария). На парафиновых срезах фиксированных в нейтральном формалине образцов ПЖ проводили гистологическое окрашивание гематоксилином и эозином и по Маллори, и множественное иммунофлуоресцентное (ИФ) окрашивание антителами к инсулину, глюкагону и соматостатину. На полноразмерных цифровых изображениях сканированных гистологических препаратов измеряли длинный диаметр и площадь панкреатических островков. На изображениях препаратов с ИФ реакциями, полученных с использованием конфокальной микроскопии, считали количество разных типов клеток во всех островках на срезах. Морфометрический анализ выполняли в программе ImageJ 1.54г. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.

Ранее нами выявлено увеличение размеров островков ПЖ у мышей линии C57/BL из группы полета на борту биоспутника Бион-М1, которое коррелировало с весом мышей. В данном исследовании строение ПЖ мышей из группы полета было сходным с таковым в контрольных группах. Островки ПЖ имели структуру плащевого типа, в которой инсулин-содержащие клетки расположены по всему островку, а глюкагон- и соматостатин-содержащие клетки локализованы на периферии, что типично для ПЖ мышей. В группе наземного контроля выявлялись единичные гигантские сливающиеся островки, сходные с описанными нами ранее в ПЖ мышей из групп полета и восстановления после эксперимента на биоспутнике Бион-М1. Однако их присутствие не внесло существенного вклада в общую морфологическую картину. Статистически значимых отличий в размерах островков (длинный диаметр и площадь островков), и их клеточном составе (соотношение инсулин-, глюкагон- и соматостатин содержащих клеток) и весе животных между группами не выявлено. Тем не менее, недавние работы показали, что КП вызывает изменения в сигнальных путях инсулина у грызунов и человека, что указывает на необходимость дальнейших исследований метаболических последствий КП.

Работа выполнена в рамках государственного задания FURG-2025-0031.

Влияние приема глюкозы на семантические компоненты ССП (N400/LPC) у подростков

Кручинина О.В.^{1,*}, Гальперина Е.И.¹

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

*e-mail: kruchinina_ol@mail.ru

Подростковый возраст характеризуется интенсивным созреванием мозга и высокими метаболическими потребностями. Глюкоза – основной энергетический субстрат ЦНС, однако ее влияние на семантическую обработку у подростков остается малоизученным. Цель работы – исследовать эффект однократного приема глюкозы (0.5 г/кг массы тела) на нейрофизиологические корреляты семантической категоризации слов «Еда» vs. «Не-еда» у здоровых подростков ($n = 12$, возраст 14.6 ± 1.6 лет) после ночного голодания. Регистрировали ЭЭГ во время выполнения теста классификации натошак и через 25 мин после приема глюкозы. Анализировали поведенческие показатели (точность, ошибки, время реакции) и амплитуды компонентов ССП: N400 (368–412 мс) и LPC (440–584 мс) в центрально-теменных отведениях (CP3, CPz, CP4, P3, Pz, P4) с помощью линейных смешанных моделей. Показано, что прием глюкозы снижал точность категоризации для стимулов «Еда» ($p = 0.02$) и повышал процент ошибок (23.0% против 16.8% натошак, $p = 0.02$) без изменения времени реакции. Амплитуда N400 после приема глюкозы значительно уменьшалась ($p < 0.001$), что указывает на облегчение семантического доступа. Амплитуда LPC увеличивалась в левом полушарии ($p = 0.02$) независимо от типа стимулов, отражая усиление когнитивного контроля и реанализа. Стимулы «Еда» вызывали большую амплитуду LPC в обоих состояниях ($p < 0.01$). Таким образом, на фоне приема глюкозы у подростков происходит облегчение ранней семантической интеграции (снижение N400) на фоне ухудшения точности классификации для пищевых стимулов, что может объясняться перераспределением когнитивных ресурсов в пользу более глубокого контроля (усиление LPC) на фоне асинхронного созревания лимбической и префронтальной систем. Полученные данные свидетельствуют о сложной нелинейной модуляции семантических процессов глюкозой в подростковом возрасте и требуют репликации с плацебо-контролем и прямым измерением глюкозы крови.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Исследование противосудорожных свойств производных фенитоина на модели аудиогенного киндлинга

Куликов А.А.^{1,*}, Филиппова Р.А.¹, Черниговская Е.В.¹, Ивлев А.П.¹, Наумова А.А.¹

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

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

Фенитоин подавляет возбуждение, блокируя потенциал-зависимые натриевые каналы и, в меньшей степени, модулируя AMPA-рецепторы. Однако низкое сродство фенитоина к AMPA-рецепторам ограничивает его возможности, тогда как блокада именно этого типа глутаматных рецепторов считается крайне перспективной стратегией – её клиническую эффективность убедительно демонстрирует перампанел. Разработка производных фенитоина с различным профилем мишеней позволяет изучить вклад натриевого и AMPA-рецепторного механизмов в подавление качественно разных типов припадков – стволовых клонико-тонических и лимбических клонических, а также выявить новые мишени.

Цель – исследовать действие новых производных фенитоина (Hud1, Hud5, Hud8) с разным профилем мишеней на модели аудиогенной эпилепсии у крыс Крушинского-Молодкиной. Однократная стимуляция (100 дБ, 10 кГц) вызывала клонико-тонический припадок; 9-дневный аудиогенный киндлинг использовали для вовлечения лимбической системы и появления лимбических клонических припадков. Группы: контроль, фенитоин (РНТ), Hud1 (не действует на Na-каналы и AMPA), Hud5 (селективный блокатор Na-каналов), Hud8 (блокатор AMPA-рецепторов с более высоким сродством, чем у РНТ, сохраняющий блокаду Na-каналов). Поведение оценивали в «Открытом поле».

При однократном припадке фенитоин, Hud5 и Hud8 значительно снижали тяжесть клонико-тонических судорог вплоть до полной отмены; Hud8 немного уступал РНТ. Hud1, напротив, удлинял приступ. При киндлинге Hud8 и РНТ одинаково эффективно подавляли и стволовую, и лимбическую компоненты, тогда как Hud5 плохо контролировал лимбическую фазу. Неожиданно Hud1 при хроническом введении вызывал разнообразные ответы – от полной отмены до значительного снижения тяжести припадков, что контрастирует с его про-конвульсивным эффектом при однократном приступе. Это указывает, что при киндлинге у РНТ и Hud1 может реализовываться действие через дополнительную, пока не идентифицированную мишень. В «Открытом поле» РНТ, Hud5 и Hud8 проявляли сопоставимый седативный эффект.

Таким образом, блокада AMPA-рецепторов является перспективным направлением; усиление этого механизма у Hud8 обеспечивает контроль не только лимбических, но и стволовых компонентов при эпилептогенезе, а изолированной блокады Na-каналов недостаточно. Противосудорожное действие Hud1 при киндлинге говорит о наличии дополнительной мишени, общей с РНТ, и позволяет создать низкодозовые агенты.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки России № 075-15-2024-548.

Нейрофизиологические механизмы влияния эфирного масла апельсина на слуховую и зрительную рабочую память студентов-билингвов

Кундупьян О.Л.^{1,*}, Кундупьян Ю.Л.¹, Старостин А.Н.¹, Бибов М.Ю.¹

¹ФГАОУ ВО ЮФУ, Академия биологии и медицины им. Д.И. Ивановского,
Ростов-на-Дону, Россия

*e-mail: olkundupyan@sfsu.ru

Обонятельный анализатор тесно связан со структурами лимбической системы, миндалиной и гиппокампом, участвующими в механизмах памяти и эмоций. Активация обонятельной системы модифицирует процессы внимания и рабочей памяти. Рабочая память обеспечивает выполнение текущих поведенческих и мыслительных операций. Ранее нами было показано, что запах апельсина достоверно увеличивает объём слуховой и зрительной рабочей памяти и количество верно воспроизведенных слов родного языка (Айдаркин и др., 2016). Несмотря на наличие данных о влиянии обонятельной стимуляции на когнитивные функции, нейрофизиологические механизмы модификации рабочей памяти под воздействием одорантов у билингвов остаются недостаточно изученными. Целью работы было изучить влияние эфирного масла апельсина на слуховую и зрительную рабочую память билингвов.

В исследовании участвовали 15 практически здоровых иностранных студентов 18–22 лет. Слуховую и зрительную рабочую память оценивали модифицированной методикой А.Р. Лурия с русскими и туркменскими словами в контрольных условиях и при предъявлении эфирного масла апельсина открытым способом. Регистрировали количество правильных ответов и ЭЭГ, достоверность результатов оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

В контроле после предъявления тестового материала студенты воспроизводили достоверно больше туркменских слов, чем русских, а через 15 минут объём воспроизведения снижался. Запах апельсина увеличивал объём слуховой и зрительной рабочей памяти на слова родного языка, а также количество верно воспроизведённых русских слов при зрительном предъявлении. Объём слуховой памяти на русские слова в присутствии апельсина снижался, однако через 15 минут испытуемые вспоминали до 98% туркменских и 90% русских слов. Спектральный анализ ЭЭГ показал, что обработка русских слов у туркменских студентов сопровождалась активацией передней и задней систем внимания, тогда как работа с туркменскими словами преимущественно отражала активацию задней системы внимания. Внесение одоранта апельсина приводило к усилению дельта-, тета- и альфа-активности в лобных областях и появлению генерализованного бета-ритма, а также формированию двух фокусов максимальной выраженности в передних и затылочно-теменных отделах коры, что свидетельствовало об активации передней и задней систем внимания и участии ретикулярных структур.

Таким образом, у студентов-билингвов воздействие эфирного масла апельсина приводило к повышению эффективности слуховой и зрительной рабочей памяти, преимущественно за счёт усиления запоминания материала на родном языке, и сопровождалось перестройкой нейрофизиологических механизмов регуляции внимания.

Список литературы

1. Айдаркин Е.К., Кундупьян О.Л., Кундупьян Ю.Л., Старостин А.Н., Стоянова Т.С., Бибов М.Ю. Влияние эфирного масла апельсина на спектральные показатели ЭЭГ в процессе выполнения тестов на кратковременную слуховую память // 2016 № 3. – 2016. – С. 64.

Два гормона – один ион: натрийуретическое действие вазопрессина и глюкагоноподобного пептида-1

Кутина А.В.^{1,*}

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

*e-mail: kutina_anna@mail.ru

Поддержание натриевого баланса – важная физиологическая проблема. Основными процессами, которые обеспечивают стабильность содержания натрия в организме, являются регуляция потребления натрия с пищей и экскреции натрия почками. Доклад обобщает результаты исследований лаборатории физиологии почек и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН за последние 15-20 лет по поиску новых механизмов поддержания баланса натрия. Обосновано, что вазопрессин, гормон нейрогипофиза, и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), инкретин желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являются физиологически значимыми регуляторами натриевого баланса. Вазопрессин важен для выведения натрия почками при гипернатриемии различного генеза (избыточное поступление NaCl или дегидратация). Основным механизмом усиления экскреции натрия при участии вазопрессина является угнетение реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона (предположительно, в толстом восходящем отделе петли Генле) при активации V1a-рецепторов. Для ГПП-1 обоснована ключевая роль в функциональной связи «кишка–почка», обеспечивающей выведение избытка NaCl, поступившего перорально. Уровень ГПП-1 в крови повышается не только после приема пищи, но и воды и растворов солей. Первоначальным стимулом секреции ГПП-1, по-видимому, служит возбуждение механорецепторов верхних отделов ЖКТ и рефлекторная холинэргическая регуляция энтероэндокринных клеток. В почке ГПП-1 снижает активность Na/H-обменника в проксимальном канальце нефрона и усиливает приток жидкости в дистальные отделы и собирательные трубки. ГПП-1 может рассматриваться как интегратор регуляции ионного баланса, обеспечивающий большую эффективность действия других гормонов. На модели гипернатриемии, связанной с избыточным потреблением NaCl, экспериментально обосновано существование ранее неизвестного механизма повышения эффективности ионорегулирующей функции почек – модуляции действия вазопрессина при участии ГПП-1. Аналоги вазопрессина и ГПП-1 – сильные салуретики с новым механизмом действия. Аналоги вазопрессина стимулируют экскрецию натрия наряду с реабсорбцией осмотически свободной воды, что важно для коррекции гипернатриемии. Аналоги ГПП-1 вызывают салурез за счет ингибирования реабсорбции натрия и хлоридов в проксимальных почечных канальцах, и эффект препаратов зависит от состояния водно-солевого баланса. Аналоги вазопрессина и ГПП-1 демонстрируют новые мишени для терапевтического действия и разработки новых классов диуретиков.

Работа выполнена по государственному заданию ИЭФБ РАН (№ 075–00264–26–00).

Влияние хронического недостатка сна на нейрофизиологические функции у крыс с сахарным диабетом 2 типа

Лапшина К.В.^{1,*}, Пази М.Б.¹, Чернышев М.В.¹, Гузеев М.А.¹, Деркач К.В.¹, Шпаков А.О.¹, Екимова И.В.¹

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

*e-mail: ksenia.lapshina@gmail.com

Сахарный диабет 2 типа (СД2) провоцирует развитие диабетической энцефалопатии, которая сопровождается когнитивными нарушениями, прежде всего ухудшением памяти. В свою очередь, недосыпание может провоцировать развитие когнитивных расстройств из-за нейродегенеративных изменений в головном мозге, а также существенно повышать риск возникновения ожирения и СД2. Остается не ясным, могут ли эти факторы усиливать повреждающее действие друг друга на нейрофизиологические функции. Целью исследования было изучение сочетанного влияния СД2 и хронического недосыпания на когнитивные функции и структурную целостность гиппокампа и вентральной тегментальной области (ВТО) у крыс.

Опыты проводили на шестимесячных самцах крыс Вистар. СД2 индуцировали с помощью длительной высокожировой диеты и однократной инъекции стрептозотоцина (25 мг/кг, в/б). Ограничение сна (ОС) проводили по методу качающейся платформы: трехчасовые циклы депривации сна чередовались с 1 ч покоя в течение 5 суток непрерывно. Пространственную рабочую память оценивали с помощью Y-образного лабиринта, долговременную память – в лабиринте Барнс. Для анализа морфологических изменений в поле СА1 гиппокампа и ВТО применяли метод Ниссля и иммуногистохимическое окрашивание. Уровни глюкозы в крови, в том числе в глюкозотолерантном тесте (ГТТ), оценивали с помощью глюкометра, уровень инсулина – с помощью ИФА.

При совместном воздействии СД2 и ОС (СД2+ОС) отмечали повышение базового и стимулированного глюкозой уровней глюкозы по сравнению с контролем и группами СД2 и ОС, а также повышение значения AUC [0–120] для глюкозных кривых в ГТТ и индекса инсулиновой резистентности. По отдельности ОС и СД2 не оказывали значимого влияния на число нейронов в поле СА1 гиппокампа и память. Сочетание СД2 и ОС приводило к гибели нейронов в СА1 и ухудшению пространственной рабочей памяти, но не влияло на долговременную память. Число дофаминергических нейронов в ВТО не менялось при СД2, при ОС уменьшалось на 24%. Сочетанное влияние СД2 и ОС не приводило к усугублению нейродегенерации в ВТО.

Таким образом, ОС при СД2 усиливает метаболические нарушения и приводит к появлению когнитивных дисфункций, что может быть связано с повреждением нейронов гиппокампа и ВТО. Хроническое недосыпание при СД2 может способствовать прогрессированию метаболических расстройств и развитию нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00264-26-00).

Временная организация стимулов модулирует постстимульную спектральную мощность при пассивном прослушивании легко различимых частот

Левкович К.М.^{1,*}, Михайлова К.Д.²

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

²*ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия*

*e-mail: kliaukovich@ihna.ru

Способность обнаруживать сенсорные нарушения регулярности – фундаментальное свойство слуховой системы. Мы сравнили три парадигмы обнаружения изменения с использованием стандартного (480–960–1440 Гц) и отклоняющегося (520–1040–1560 Гц) стимулов. Стимулы предъявлялись: одиночно (англ. oddball; интервал 1 секунда (с)), в парах (англ. two-tone; интервал в паре 500 миллисекунд (мс), первый звук стандартный, второй – стандартный или отклоняющийся; интервал между парами 1 с) и в пачках по пять (англ. local irregularity; интервал 100 мс, первые четыре стандартные, пятый – стандартный или отклоняющийся; интервал между пачками 1 с). Задачей добровольцев (средний возраст 24 ± 6 лет, 10 мужчин, 23 женщины) было смотреть фильм без звука, пока на фоне проигрывались три последовательности в псевдослучайном порядке.

Ранее мы показали, что при пассивном прослушивании негативность рассогласования (англ. mismatch response, MMR) была максимальной в пачке, тогда как одиночный звук и пара не различались между собой (Liaukovich & Martynova, 2026). Для выяснения нейронных механизмов мы сравнили, как меняется мощность ЭЭГ в лобно-центральных отведениях в первые 90–300 мс от начала предъявления отклоняющегося стимула. Анализ проводился в стандартных частотных диапазонах: дельта (2–4 Гц), тета (4–8 Гц) и альфа (8–13 Гц) с помощью пермутационного кластерного анализа (FieldTrip, Matlab).

Выявлено, что условия различаются по частотным профилям. Для пачки характерна наиболее высокая мощность в узких полосах 4–5 Гц и 8 Гц. В отличие от пачки, в условии одиночного звука наиболее высокая мощность наблюдается в диапазоне 10–13 Гц, а на частотах 2–4 Гц и 6 Гц его мощность минимальна. Пара демонстрирует промежуточные значения между двумя другими условиями. Все описанные различия статистически значимы ($p < 0.05$).

Полученные частотные профили позволяют предположить, что усиление постстимульной мощности в тета- и нижнем альфа-диапазонах является нейронным маркером быстрой и эффективной обработки локальной нерегулярности в пачке, обеспечивающим более раннее и точное обнаружение сенсорного отклонения. Профиль одиночного звука (снижение мощности в дельта- и низкой тета-активности, повышение в высоком альфа-диапазоне) может отражать режим вероятностного ожидания и торможения, который замедляет и ослабляет реакцию на отклоняющийся по частоте стимул (на 80 Гц).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 24–78–00182).

Список литературы

1. Liaukovich K., Martynova O. 2026. Does Sound Timing Organization Matter? How Time Interval Influences the Perception of Closely Spaced Frequencies. Brain Sciences 16(5): 439.

Торможение реакции детекторов ориентированных линий стимулами, ортогональными их предпочтительной ориентации

Левченко А.В.^{1,*}, Дамянович И.¹, Алипер А.Т.¹, Максимов П.В.¹, Максимова Е.М.¹

¹ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

*e-mail: levchenko1alena@gmail.com

В зрительной системе рыб результаты первичной обработки изображения в сетчатке передается по аксонам ганглиозных клеток (ГК) в основной зрительный центр – tectum opticum (ТО). В сетчатке рыб описано более десяти типов ГК, один из них – ориентационно-избирательные (ОИ) ГК – объект этой работы. ОИ ГК рыб были обнаружены давно, и достаточно подробно исследованы. Но сведений об адекватной тормозной стимуляции по-прежнему недостаточно. В настоящей работе предпринята попытка ответить на вопросы: влияет ли знак контраста тормозного стимула и его пространственные характеристики на выраженность торможения; а также в какой момент наступает торможение при движении тормозного стимула через рецептивное поле (РП) ОИ ГК.

Импульсную активность регистрировали от окончаний аксонов ОИ ГК в ТО низкоомным экстраклеточным электродом. Программно-сгенерированные стимулы предъявляли на CRT мониторе. Стимулы: контрастная граница предпочтительной ориентации, вызывающая постоянную импульсацию, и тормозящие эту реакцию ортогональные полоски разной ширины и степени контраста. Для обработки экспериментальных данных (около 400 записей) использовались программные скрипты на языке Python, разработанные на основе ПО лаборатории.

Временные границы полного торможения практически совпадали с началом и окончанием действия тормозного стимула; после наступал период восстановления. Различали полное и неполное торможение импульсации; знак контраста тормозящего стимула влияет на вероятность полного торможения: чёрная полоска на сером фоне вызывает полное торможение достоверно чаще, чем белая. Для чёрного стимула увеличение ширины повышает вероятность полного торможения. Для белого стимула те же закономерности не всегда очевидны, возможно, из-за небольшого количества экспериментов. В опытах, с движущимся тормозящим длящуюся активностью стимулом показано, что торможение наступает при входе в центр РП ОИ ГК. Область торможения не зависит ни от скорости движения, ни от знака контраста, ни от ширины стимула.

Таким образом, показано, что характеристики торможения длящегося разряда детекторами ОИ ГК и горизонтального и вертикального края движущимися и стационарными стимулами единообразны.

Структурный анализ пространственного распределения дендритных шипиков в норме и на клеточной модели болезни Альцгеймера

Липс Е.К.^{1,2,*}, Антонова Д.С.², Чуканов В.С.^{1,2}, Пчицкая Е.И.²

¹*Кафедра прикладной математики, Санкт-Петербургский политехнический университет, Санкт-Петербург, Россия*

²*Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский политехнический университет физиологии, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: ek.lipsss@mail.ru

Изменения в пространственном расположении дендритных шипиков являются важным признаком нарушения синаптической пластичности при болезни Альцгеймера. Значение имеет не только количество шипов, но и их взаимное расположение на дендрите, поскольку кластеризованные шипики могут эффективнее участвовать в передаче сигнала и быть устойчивее к элиминации. Целью работы является разработка подхода к количественному описанию пространственной организации шипов и классификации дендритов на нормальные и патологические.

Исследование проводилось на четырех группах дендритов первичных гиппокампальных нейронов мышей: дендриты в норме, дендриты, моделирующие болезнь Альцгеймера, а также дендриты этих групп после введения вещества, компенсирующего дегенеративные изменения синаптической активности.

Для описания каждого дендрита был использован ранее разработанный алгоритм получения вектора признаков структурной организации (Lips E. K. et al., 2025; Pchitskaya E. et al., 2023). Вектор включает метрики пространственной структурированности, отражающие плотность, упорядоченность и автокорреляцию расположения шипов, признаки кластерного анализа, характеризующие локальную сгруппированность и взаимное расположение морфологических типов, а также графовые характеристики.

Полученные векторные представления дендритов были использованы для решения задачи классификации дендритов на нормальные и патологические. Было протестировано несколько моделей машинного обучения, после чего выбиралась модель с наилучшим качеством. В результате были получены высокие показатели качества классификации: accuracy = 0.86, ROC-AUC = 0.97. Наиболее информативными признаками для классификации стали графовые характеристики, коэффициент группировки и энтропия Шеннона, отражающая количественную характеристику графика функции парной корреляции. Также модель была протестирована на группах дендритов, которым было введено вещество, компенсирующее нарушения при патологии. Как и ожидалось, большинство дендритов данных типов были определены моделью как нормальные, что с заявленным эффектом воздействия введенного препарата на структурную организацию шипов (Rakovskaya A. et al., 2023).

Таким образом, было установлено, что вектор признаков структурной организации дендрита информативен для анализа нейродегенеративных изменений. Данный подход может использоваться в доклинических исследованиях для автоматизации оценки состояния дендритов и выявления влияния веществ, направленных на восстановление синаптической пластичности.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-25.

Список литературы

1. Lips E. K. et al. Structural Analysis of Spatial Dendritic Spines Distribution Patterns in Norm and Alzheimer's Disease Pathology //2025 Systems and Technologies of the Digital HealthCare (STDH). – IEEE, 2025. – С. 42-46.
2. Pchitskaya E. et al. SpineTool is an open-source software for analysis of morphology of dendritic spines //Scientific reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 10561.
3. Rakovskaya A. et al. Positive allosteric modulators of SERCA pump restore dendritic spines and rescue long-term potentiation defects in Alzheimer's disease mouse model //International journal of molecular sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 18. – С. 13973.

Агонистическое поведение лабораторных макак-резусов как поддерживающий и стабилизирующий механизм социальной адаптации в условиях искусственной среды

Литков Ю.С.^{1,2,*}, Фролова О.В.¹, Голубева И.Ю.²

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

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

*e-mail: st107447@student.spbu.ru

Изучение конфликтного поведения приматов важно для понимания механизмов поддержания стабильности в социуме и является биологической основой конфликтного поведения человека (Чалян и др. 2023). Агрессия у макак-резусов составляет один из ключевых механизмов регуляции внутригрупповых отношений.

Цель работы – оценка уровня выраженности агрессии в элементах агонистического поведения и анализ интенсивности типов конфликтов в малой группе взрослых макак-резусов в лабораторных условиях.

Выявлены элементы поведения с разным уровнем выраженности агрессии: демонстративные (угрожающее лицо, поза, выпад – наблюдались у всех особей), активные (атака, погоня, драка – отсутствовали у самок) и подчинительные (избегание, подчинение, демонстрация страха – отсутствовали у доминантного самца). Доминантный самец отличался короткими, но частыми проявлениями демонстративных и активных паттернов, среднеранговые самцы – длительными и частыми проявлениями всех паттернов, а низкоранговые особи – преобладанием подчинительных паттернов.

Выделены 6 типов конфликтов: чаще возникали «агрессия на внешние объекты», «конкуренция за место», «демонстрация иерархии», и реже – «переход игрового поведения в агрессивное», «конкуренция за корм», «контроль группы». У доминантных особей преобладал конфликт «контроль группы», а у субдоминантного самца – «демонстрация иерархии» и «конкуренция за корм». Конфликты типа «контроль группы» характеризовались высокой, а «конкуренция за место в вольере» – низкой интенсивностью.

Средне- и низкоранговые особи часто использовали прием переадресации агрессии на внешние объекты, а также создавали коалиции на почве этого типа конфликта.

Таким образом несмотря на то, что макаки-резусы являются высоко агрессивными животными с низкой толерантностью друг к другу, их конфликтное поведение может способствовать стабилизации иерархии и снижению хронического стресса за счет предсказуемости отношений.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 25-28-02525.

Список литературы

1. Чалян ВГ, Мейшвили НВ, Пачулия ИГ, Аникаева ЕН, Задорожный ДВ Летальная агрессия у содержащихся в неволе обезьян. Рос. физиол. ж. им. ИМ Сеченова 2023, 109(2), 178–191.

Влияние диабета 2 типа на вкусовую чувствительность к сладкому у мышей

Лукина Е.А.^{1,*}, Муровец В.О.¹

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

*e-mail: lukinaea@infran.ru

Патологические состояния, сопровождающиеся гипергликемией, такие как сахарный диабет второго типа (Д2Т), нарушают вкусовую чувствительность к сладкому, что потенциально может оказывать негативное влияние, провоцируя человека на повышение его потребления. Это делает актуальным исследование хеморецепторных механизмов регуляции питания. Вместе с тем, линия мышей Kasukabe (KK), достаточно давно введенная в лабораторную практику как модель ожирения и диабета, мало охарактеризована по вкусовой чувствительности к сладкому.

Задачей работы было исследовать влияние вкусовой чувствительности к сладкому у двух разновидностей линии мышей KK: KK.Cg-a/J (KK) с рецессивным геном Агути леталь желтый и KK.Cg-A^y/J (KK-Ay), несущих доминантную аллель данного гена, что приводит к развитию симптомов Д2Т.

В тесте краткого доступа (ТДК), с использованием густометра Davis MS-160 (DiLog Instruments, US), было показано, что мыши линии KK демонстрировали типичный S-образный рост потребления и предпочтения относительно воды всех сладких веществ (сахарозы, сахара и сукралозы) при повышении их концентрации. У KK-Ay было повышено потребление воды и низких концентраций, по сравнению с KK, в результате чего не было предпочитаемой концентрации для всех сладких веществ. Добавление пищевой депривации в процедуру тестирования в ТДК, что вызвало снижение глюкозы крови, привело у KK-Ay к снижению предпочтения и потребления низких концентраций и росту потребления высоких. В длительном тесте с выбором – 48 часовом двухбутылочном тесте – было показано, что KK-Ay предпочитали низкие концентрации больше, а высокие меньше, чем родительская линия KK, независимо от калорийной ценности сладкого. Таким образом, в обоих тестах у KK-Ay наблюдалось независимо от метаболической ценности увеличение чувствительности к низким концентрациям сладкого и снижение к его высоким концентрациям, что указывает на непосредственное влияние гипергликемии на чувствительность вкусовых клеток.

Линия мышей Касукабе демонстрирует характеристики вкусовой чувствительности к сладкому близкие к линии мышей C57BL6, несмотря на более высокую базальную глюкозу. Гипергликемия у мышей вызванная повышенной экспрессией белка Агути (ASIP), что нарушает функционирование меланокортиновой системы регуляции питания и обмена веществ, существенно изменяет характер реакций на сладкое, увеличивая предпочтение низких концентраций и снижая потребление высоких.

Данная работа финансировалась за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

Слухоречевой контроль при говорении в шуме многоголосия

Луничкин А.М.^{1,*}, Зайцева Л.Г.¹, Андреева И.Г.¹

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

*e-mail: bolverkdc@mail.ru

Контроль собственного голоса осуществляется при участии обратной связи между центрами слуха и речи, которая наиболее сильно нарушается в условиях шума многоголосия. Непроизвольный слухоречевой контроль влияет на фонацию и артикуляцию и создает контраст между речью и шумом (эффект Ломбарда). Целью работы было выявить воздействие шума многоголосия уровнем 60 дБ(А) на амплитудно-спектральные характеристики свободной монологической речи, а также произнесение заученного списка слов. В исследовании приняло участие 5 мужчин и 5 женщин молодого возраста (28 ± 3 года). Анализ записей речи выполняли в программе Praat (6.1.40) для каждого слова были определены частоты основного тона (F0), интенсивности (I) и спектрального центроида (Cen). Определяли изменения F0 ($\Delta F0$), интенсивности (ΔI) и центроида (ΔCen) при произнесении в шуме по сравнению с тишиной. Изменения характеристик речи дикторов сравнивали непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Все дикторы в шуме многоголосия демонстрировали достоверно более высокие значения F0, I и Cen, по сравнению с условиями тишины, причем речевая задача не оказывала достоверного влияния на $\Delta F0$ и ΔI . Изменения характеристик фонации под влиянием шума в группах мужчин и женщин не различались для двух речевых задач, тогда как ΔCen было достоверно выше у женщин, чем у мужчин как в случае свободной монологической речи, так и произнесении списка заученных слов. И у мужчин, и у женщин Cen в случае монологической речи сдвигалось более высокочастотную область, чем при произнесении списка слов: для женщин значения ΔCen составили 483 ± 250 Гц и 268 ± 132 Гц, для мужчин, – 270 ± 148 Гц и 165 ± 134 Гц, соответственно. Спектральный центроид зависит как от F0, так и последующих формант, то есть его смещение в высокочастотную область связано с изменениями фонации и артикуляции одновременно. По-видимому, основной вклад в различия ΔCen вносит изменение артикуляционных программ в зависимости от речевой задачи, что демонстрирует влияние произвольной составляющей слухоречевого контроля. В результате монологическая речь, обладающая большей вариативностью просодики, характеризуется в шуме более значительными изменениями, чем произнесение слов заученного списка, которые преимущественно применяются при изучении эффекта Ломбарда.

Работа выполнена при финансовой поддержке госбюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Физиологическая регуляция поведения в социально напряженных ситуациях у лиц с алкоголизмом

Лысенко Н.Е.^{1,*}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

*e-mail: nlisenko@yandex.ru

Согласно исследованиям, лица, страдающие алкоголизмом, характеризуются неадекватными эмоциональными реакциями и повышенной конфликтностью в межличностных отношениях (Игонин А.Л. с соавт. 2009; Трусова А.В. 2020). В исследованиях физиологических маркеров алкоголизма наблюдается сниженный тонус блуждающего нерва и вариабельность сердечного ритма (ВСР), повышенный уровень симпатической активации (Акалаев Р.Н. с соавт., 2020). Имеющиеся данные не позволяют, однако, прогнозировать поведение таких пациентов в конфликтных ситуациях в связи с недостаточной экологической валидностью исследований (Бахчина А.В., 2014).

В исследовании приняли участие 32 пациента ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России с верифицированным диагнозом зависимости от алкоголя 2 ст. (19 мужчин; средний возраст 41.63 ± 9.46 год). Группу сравнения составили 29 студентов вузов, не страдающих психическими расстройствами (19.00 ± 0.38 лет).

Процедура включала предъявление пяти видеозаписей ситуаций межличностного взаимодействия: угрозы (единичная и длительная), унижения достоинства (единичная и длительная) и потенциально конфликтной ситуации. После каждой видеозаписи требовалось выбрать вариант реагирования. Длительность видеозаписей варьировалась от 45–50 с. Среднее время этапа реагирования составило от 11 до 17 секунд. Регистрировались параметры: индекс вовлеченности (ИВ, ЭЭГ), кожно-гальваническая реакция (КГР, %), амплитуда систолической волны (АСВ, у.е.), а также среднеквадратичное отклонение последовательных различий (СКОПР, или RMSSD) и спектральные характеристики (pHF и pLF). Оценивалась динамика показателей от этапа видеозаписей к этапу выбора варианта реагирования.

Результаты свидетельствуют о дефиците резервов адаптации в межличностных конфликтах у лиц, страдающих алкоголизмом, которое выражается в снижении pHF, СКОПР при предъявлении видеозаписей по сравнению с фоном, и по сравнению с группой нормы. В группе лиц, страдающих алкоголизмом, отмечается низкий уровень симпатической активации при выборе варианта реагирования, которое свидетельствует о дефиците целевой активности. Вместе с тем, отмечается высокая вовлеченность (ИВ) в просмотр ситуаций, содержащих открытый и потенциальный конфликт. При выборе реакции в ситуациях унижения достоинства у лиц с алкоголизмом отмечаются более высокие показатели внимания, которые указывают на повышенную чувствительность к унижающим воздействиям.

Индекс TyG как интегральный показатель ранних дисметаболических нарушений

Лысенко Л.А.^{1,*}, Мирская Т.А.¹, Провоторов Д.С.¹, Рендаков Н.Л.¹, Родионова В.В.¹

¹Карельский научный центр РАН, Петрозаводск, Россия

*e-mail: l-lysenko@yandex.ru

В структуре сердечно-сосудистой заболеваемости ключевую роль играют нарушения углеводного и липидного обмена, ассоциированные с инсулинорезистентностью (ИР). Индекс триглицеридов-глюкозы (TyG) рассматривается как доступный суррогатный маркер ИР, однако его информативность в региональных популяциях условно здоровых лиц изучена недостаточно. Цель проведенного исследования – оценка распространенности метаболических нарушений и анализ взаимосвязи индекса TyG с показателями углеводно-липидного обмена у условно здоровых жителей Республики Карелия в возрасте 40–59 лет.

В кросс-секционное исследование включён 251 человек (56 мужчин и 195 женщин) без диагностированных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Биохимический анализ сыворотки крови включал классические показатели кардиометаболического риска. Индекс TyG рассчитывали по уточнённой формуле: $\ln[\text{триглицериды (мг/дл)} \times \text{глюкоза (мг/дл)}] / 2$, с пороговым значением 4.65. Статистический анализ включал U-критерий Манна-Уитни и корреляцию Спирмена.

У мужчин по сравнению с женщинами зарегистрированы значимо более высокие уровни глюкозы, триглицеридов, индекса TyG и аполипопротеина В, тогда как уровень ЛПВП у мужчин ожидаемо ниже. Частота гипергликемии (>6.1 ммоль/л) в общей выборке составила 15.9%, достигая 32.1% среди мужчин и 11.3% среди женщин. Повышение триглицеридов (>1.7 ммоль/л) выявлено у 17.9% мужчин и 13.8% женщин. Индекс TyG выше порога 4.65 обнаружен у 42.9% мужчин и 24.6% женщин (в целом по выборке – 28.7%). Корреляционный анализ показал, что индекс TyG положительно связан с уровнями триглицеридов, глюкозы, аполипопротеина В и не-ЛПВП холестерина.

Таким образом, у условно здоровых лиц среднего возраста, особенно среди мужчин, выявляется высокая распространенность нарушений углеводно-липидного обмена. Полученные данные свидетельствуют о том, что индекс TyG, тесно ассоциированный с классическими липидными и углеводными маркерами, может служить удобным скрининговым инструментом для раннего выявления кардиометаболических нарушений.

Работа выполнена за счет государственного бюджета (тема FMEN-2022-0017).

Формирование адаптационных реакций организма у детей 4–6 лет при закаливании

Макеева Е.Н.^{1,*}, Шалабодов А.Д.¹

¹ФГАОУ ВО Тюменский Государственный Университет, Школа естественных наук,
Тюмень, Россия

*e-mail: evgeniabulasheva@yandex.ru

Закаливание рассматривается как метод повышения устойчивости организма к воздействиям внешней среды. В дошкольном возрасте его изучение особенно значимо при формировании нейроэндокринных и иммунных механизмов адаптации (Aref et al., 2024). Несмотря на широкое применение закаливающих процедур, особенности адаптационных изменений у детей при различных режимах температурного воздействия остаются недостаточно изученными. Цель исследования: оценить влияние закаливающих процедур на гематологические, иммунологические и гормональные показатели крови у детей 4–6 лет.

Исследование проведено на базе МАДОУ «Малышок» (п. Винзили, Тюменская область). Обследовано 126 детей, распределенных на контрольную группу, группу закаливания и группу контрастных температурных воздействий. Отбор осуществлялся с информированного согласия родителей. Критерии включения – I–II группы здоровья (форма № 026/у), исключения – острые респираторные заболевания в течение двух месяцев до начала исследования.

Проведен анализ показателей белой крови, иммуноглобулинов, провоспалительных цитокинов и гормонов, регулирующих адаптационные процессы. В группе закаливания проводились воздушные и водные процедуры (утренняя гимнастика на открытом воздухе, обливание прохладной водой). В группе контраста применяли чередующиеся тепловые и холодные воздействия (сауна и обливания).

Установлено, что закаливающие процедуры не приводили к развитию стресс-реакции, что подтверждалось сохранением исследуемых показателей в пределах физиологической нормы. При систематическом закаливании выявлены повышение уровня IgG, увеличение относительного содержания моноцитов и активация фагоцитарного звена иммунитета ($p < 0.05$), что указывает на формирование адаптационных реакций. Контрастные температурные воздействия сопровождались изменением иммунно-эндокринных взаимодействий и повышением активности провоспалительных цитокинов. Усиление корреляционных связей между показателями иммунной и гормональной регуляции, включая высокую положительную корреляцию между уровнем кортизола и IgA ($r=0.827$; $p < 0.05$), отражало взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем.

Полученные результаты свидетельствуют, что закаливание способствует формированию устойчивых адаптационных реакций без признаков перенапряжения регуляторных систем. Гематологические, иммунологические и гормональные показатели крови могут рассматриваться как маркеры адаптации детского организма к температурным воздействиям.

Список литературы

1. Aref Y., Fat S.C., Ray E. 2024. Recent insights into the role of hormones during development and their functional regulation. *Frontiers in Endocrinology* 15:215-219.

Влияние модели кортикальной мальформации, вызванной замораживанием, на ГАМКергическую систему в областях коры, прилегающих к микроизвилине

Малкин С.Л.^{1,*}, Постникова Т.Ю.¹, Гук В.А.¹, Зайцев А.В.¹

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

*e-mail: adresatt@gmail.com

Фокальная корковая дисплазия (ФКД) является одной из основных причин фармакорезистентной эпилепсии, однако механизмы, лежащие в основе гипервозбудимости поражённых областей коры, остаются малоизученными. Одной из экспериментальных моделей ФКД служит модель кортикальной мальформации, вызванной замораживанием (focal freeze lesion, FFL), приводящая к формированию микроизвилины и воспроизводящая ряд морфофункциональных признаков дисплазии. В ткани мозга пациентов с ФКД показаны нарушения ГАМКергической передачи (Calcagnotto et al., 2005), однако в модели FFL на текущий момент подобных данных нет. Целью данной работы являлась оценка функционального состояния ГАМКергической системы в коре, прилегающей к микроизвилине, а также анализ плотности отдельных популяций интернейронов в коре и гиппокампе. Модель FFL индуцировали у новорождённых крыс. У части животных дополнительно вызывали фебрильные судороги (FS), что позволило оценить комбинированное влияние раннего структурного повреждения и судорожной активности. В возрасте 21 дня методом patch-clamp регистрировали спонтанные и миниатюрные тормозные постсинаптические токи (сТПСТ и мТПСТ) в пирамидных нейронах коры, прилегающей к микроизвилине. Гистологический анализ с количественной оценкой PV⁺- и CR⁺-интернейронов в коре и гиппокампе проводили на 21 и 70 постнатальные дни. Анализ параметров сТПСТ не выявил статистически значимых различий между контрольной группой и группой с FFL. Анализ распределений амплитуд и межсобытийных интервалов также не показал достоверных изменений. Сходные результаты были получены для мТПСТ: параметры амплитуды, времени нарастания и спада, частоты и межсобытийных интервалов не различались между всеми исследованными группами. Иммуногистохимический анализ показал отсутствие изменений плотности PV⁺- и CR⁺-интернейронов в коре как на P21, так и на P70. В гиппокампе достоверные изменения обнаружены только в группе FFL+FS: в области CA1 выявлено транзиторное снижение плотности PV⁺- и CR⁺-интернейронов на P21, исчезающее к P70, тогда как в CA3 изменений выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что модель FFL не вызывает выраженной перестройки ГАМКергической передачи и интернейронного состава в прилегающей коре. Вместе с тем сочетание раннего кортикального повреждения с фебрильными судорогами может приводить к временным изменениям в популяции тормозных нейронов гиппокампа, вероятно отражающим компенсаторные механизмы при патологической возбудимости нервной системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 24-15-00293).

Список литературы

1. Calcagnotto, M.E., Paredes, M.F., Tihan, T., Barbaro, N.M., Baraban, S.C., 2005. Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J Neurosci* 25, 9649–9657. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2687-05.2005>

Особенности липидного обмена смолтов горбуши (*Oncorhynchus gorbuscha*) четных линий из реки Индера (бассейн Белого моря)

Манойлова Д.И.^{1,*}, Мурзина С.А.¹, Воронин В.П.¹, Хуртина С.Н.¹, Ефремов Д.А.¹,
Немова Н.Н.¹

¹Институт биологии – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

*e-mail: dianamanaoylova90@gmail.com

Смолтификация горбуши (*Oncorhynchus gorbuscha*) представляет собой ключевой этап жизненного цикла, в ходе которого происходят целостные физиолого-биохимические перестройки, обеспечивающие переход от пресноводного образа жизни к морскому. Липиды выполняют принципиальную роль в этих энергоемких процессах, а также обеспечивая модификации биомембран в соответствии с условиями окружающей среды. Горбуша имеет двухлетний жизненный цикл, в котором существуют «четная» и «нечетная» линии, различающиеся по срокам нерестовых заходов и условиям нагула. Цель работы – провести сравнительный анализ липидного статуса смолтов горбуши многочисленных по количеству рыбы четных линий (2022 и 2024 гг.) из р. Индера (бассейн Белого моря) для выявления особенностей липидного обмена (по содержанию общих липидов (ОЛ), фосфолипидов – ФЛ, триацилглицеринов – ТАГ, эфиров холестерина – ЭХС, холестерина – ХС, а также жирных кислот ОЛ) для изучения эколого-биохимических адаптаций у данного вида при подготовке к покатной миграции.

Установлены достоверные межгодовые различия состава липидов в мышцах у смолтов, связанные с различиями в сроках подготовки и наступления смолтификации. В 2024 г. уровень ОЛ в мышцах было ниже – 15.6% сухого вещества – по сравнению с таковым в 2022 г. (22.3%). Отметим, что содержание ОЛ зависит от факторов среды обитания, среди которых выделяются температура и трофика, варьирующие по годам. Ранее, нами показано снижение ОЛ при смолтификации у атлантического лосося и кумжи, что связано с перестройкой метаболизма и мобилизацией депо липидов. Подтверждением этого результата является снижение количества именно резервных липидов – ТАГ, а также ЭХС. Полученные результаты демонстрируют не только повышение энергозатрат, связанных со смолтификацией, более выраженное у смолтов в 2024 году, но и поддержание ряда процессов пластического обмена, а также преадаптацию биомембран к миграции (за счет вариаций фракций ФЛ) в новые условия обитания (пресная – морская среда). Дополнительными маркерами смолтификации являются повышение количества полиненасыщенных жирных кислот семейства n-3 за счет 22:6(n-3) и 20:5(n-3) у смолтов в 2024 г. При этом, уровень 20:4(n-6) также выше, в процессах смолтификации эта кислота также выполняет «сигнальную» функцию (Манойлова и др., 2025). Полученные данные расширяют представления о биохимических механизмах смолтификации горбуши и могут служить основой для мониторинга состояния природных популяций.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-14-00074).

Список литературы

1. Манойлова Д.И., Мурзина С.А., Воронин В.П., Хуртина С.Н., Ефремов Д.А., Немова Н.Н. 2025. Разнокачественность по жирнокислотному статусу смолтов горбуши *Oncorhynchus gorbuscha* (Walbaum, 1792) (Salmonidae) из некоторых рек бассейнов Белого и Баренцева морей.

Коррекция моторных и когнитивно-аффективных нарушений при болезни Хантингтона комбинацией хлорзоксазона и фолиевой кислоты

Маринина К.С.^{1,2,*}, Малькова Д.С.², Безпрозванный И.Б.^{1,2}, Егорова П.А.^{1,2}

¹*Лаборатория молекулярной нейробиологии, ФБГУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

²*Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: ks.marinina@bk.ru

Болезнь Хантингтона (БХ) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся двигательными нарушениями, когнитивным снижением и психоэмоциональными расстройствами. Помимо поражения стриатума, при БХ наблюдается дегенерация мозжечка, что помимо хорошо изученных моторных нарушений может способствовать развитию когнитивно-аффективного мозжечкового синдрома. В данной работе исследовано влияние активатора кальций активируемых калиевых каналов малой проводимости (SK-каналов) хлорзоксазона (CHZ), фолиевой кислоты (ФА) и их комбинации на двигательные и немоторные нарушения у трансгенных мышей YAC128 – модели БХ (Vonsattel, DiFiglia, 1998).

Ранее нами было показано, что у мышей YAC128 с возрастом развивается нарушение активности клеток Пуркинье (КП) мозжечка: снижается частота и точность их спонтанной активности. Эти изменения сопровождаются ухудшением моторной координации, памяти и развитием депрессивноподобного поведения (Marinina et al., 2024).

Длительное введение CHZ улучшало точность активности КП и снижало выраженность моторных нарушений. Однако именно в комбинации с ФА удалось нивелировать нежелательный побочный эффект, как снижение частоты генерируемых КП импульсов, без потери эффекта восстановления регулярности. Комбинация также улучшала двигательную координацию, память распознавания и уменьшала депрессивноподобное поведение (Marinina et al., 2026). Полученные результаты демонстрируют, что сочетание хлорзоксазона и фолиевой кислоты эффективно корректирует как моторные, так и немоторные проявления болезни Хантингтона в модели YAC128. Комбинированная терапия может рассматриваться как перспективный подход для лечения нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся мозжечковой дисфункцией.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2024-548.

Список литературы

1. Vonsattel J.P.G. and DiFiglia M. 1998. Huntington Disease. J Neuropathol Exp Neurol 57(5):369–384.
2. Marinina K.S., Bezprozvanny I.B., and Egorova P.A. 2024. Anxiety, memory, and social impairments in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. J Huntingtons Dis 13:431–448.
3. Marinina K.S., Malkova D.S., Bezprozvanny I.B., and Egorova P.A. 2026. Alleviation of cerebellar impairment, cognitive decline, and depression by a chlorzoxazone-folic acid combination in a Huntington's disease transgenic mouse model. J Huntingtons Dis.

Особенности срочных изменений возбудимости мотонейронных пулов мышц голени человека при электрической стимуляции спинного мозга

Маркевич В.В.^{1,*}, Иванов С.М.¹, Бойков А.С.¹, Тарнаков Д.П.¹, Городничев Р.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»,
Великие Луки, Россия

*e-mail: v.markevich@vlgafc.ru

Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧЭССМ) является неинвазивным методом воздействия на спинальные нейронные сети, которая применяется в физиологических исследованиях и в реабилитации пациентов с двигательными нарушениями. При ЧЭССМ обычно наносятся прямоугольные монополярные или биполярные стимулы, которые модулируются высокой частотой (5–10 кГц). Особенности физиологических механизмов, лежащих в основе воздействия названных видов стимулов на нервно-мышечный аппарат человека, до сих пор остаются не ясными. Очевидно, что для более обоснованного применения ЧЭССМ в клинической реабилитации такие сведения необходимы. Цель данной работы заключалась в выяснении срочных изменений возбудимости мотонейронных пулов мышц голени человека при нанесении на спинной мозг модулированных монополярных и биполярных электрических стимулов.

В исследовании приняли участие 16 лиц мужского пола в возрасте 18–25 лет. Электрическая стимуляция наносилась с помощью поверхностных электродов, локализованных по центральной линии позвоночника на уровне позвонков L₂–L₃. Использовались монополярные и биполярные прямоугольные импульсы, заполненные несущей частотой 10 кГц. Частота наносимой стимуляции составляла 5, 10 и 15 Гц, ее длительность в каждом частотном диапазоне – 60 секунд. В качестве тестовых стимулов для оценки возбудимости мотонейронных пулов использовались монополярные прямоугольные импульсы без заполнения, интенсивностью 130% от моторного порога. Возбудимость оценивалась по амплитуде заднекорешковых мышечных ответов, вызываемых тестовым стимулом. Постулировалось, чем больше амплитуда мышечных ответов, тем выше возбудимость мотонейронов. Вызванные ответы регистрировались с мышц *tibialis anterior* (TA), *gastrocnemius medialis* (GM) и *soleus* (Sol). Измерения проводились до стимуляции (фон), сразу после ее завершения (0 минут), через 5, 10 и 15 минут отдыха (после воздействия).

Монополярная стимуляция не вызывала статистически значимых изменений амплитуды мышечных ответов, но выявила их высокую индивидуальную вариабельность. Биполярная ЧЭССМ приводила к достоверному снижению амплитуды ответов TA после стимуляции с частотой 5 Гц и к увеличению амплитуды мышечных ответов GM и Sol у отдельных испытуемых. Следовательно, биполярная стимуляция в большей степени модулирует возбудимость мотонейронных пулов мышц голени.

Функциональные особенности ядер медиобазального гипоталамуса при старении

Маслюков П.М.^{1,*}, Моисеев К.Ю.¹, Ширина Е.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия

*e-mail: mpm@ysmu.ru

Гипоталамус является наиболее важным интегратором вегетативной и эндокринной регуляции и отвечает за рост, развитие, репродуктивную функцию и метаболизм. К одной из концепций в геронтологии следует отнести элевационную теорию старения, придающей ключевое значение в этих процессах возрастному повышению порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам. При этом важная роль в процессе старения отводится дорсомедиальному (ДМЯ) ядру гипоталамуса (Masliukov, 2023). Целью исследования являлся анализ изменений внутриклеточного сигналинга, нейронной активности и уровня микроРНК нейронов ДМЯ гипоталамуса, а также оценке влияния микроРНК на биохимические маркеры старения в плазме крови с использованием иммуногистохимических, электрофизиологических методов, вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа, а также ПЦР-РТ у самцов крыс в возрасте 3, 12 и 24 месяца.

Эксперименты проводились на самцах крыс Wistar в возрасте 3, 12 и 24 месяца с использованием электрофизиологических, иммуногистохимических методов, вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа, а также ПЦР-РТ.

Результаты показали, что при старении происходят разнонаправленные сдвиги нейрхимического состава ДМЯ крыс, сопровождающиеся изменениями нейрхимического состава, экспрессии компонентов инсулинового, адипокинового и воспалительного сигналинга в нейронах ядра. У старых 24-месячных крыс в нейронах ДМЯ отмечалось уменьшение экспрессии mTOR, возрастание экспрессии АКТ, а уровень PI3K достоверно не изменялся. При этом у старых животных наблюдалось увеличение экспрессии фермента синтеза ГАМК GAD65/67 и везикулярного глутаматного транспортера 2 VGLUT2 по сравнению с крысами в возрасте 3 и 12 месяцев. Частота импульсации нейронов ДМЯ с возрастом снижается. Наблюдались возрастные изменения электрических ответов нейронов ДМЯ на действие гормонов холецистокинина, лептина и грелина. Отмечалось статистически значимое снижение экспрессии микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p и miR-218a-5p в нейронах ДМЯ, преимущественно у самцов.

Таким образом, ДМЯ гипоталамуса влияет на регуляцию процессов старения за счет снижения выделения специфических микроРНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-00302).

Список литературы

1. Masliukov P.M. 2023. Changes of Signaling Pathways in Hypothalamic Neurons with Aging. Curr Issues Mol Biol. 45(10):8289-8308. doi: 10.3390/cimb45100523.

Эпигенетическая регуляция экспрессии генов в скелетной мышце в ответ на 3-недельную гипокинезию

Махновский П.А.^{1,*}, Борzych А.А.¹, Панкратьева П.А.¹, Курочкина Н.С.¹, Шпаков А.В.¹,
Попов Д.В.¹

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

*e-mail: maxpauel@gmail.com

Длительное снижение двигательной активности при космическом полете, постельном режиме и при различных патологических состояниях оказывает выраженное негативное влияние на скелетную мускулатуру. Одной из наиболее чувствительных к разгрузке мышц является «медленная» m. soleus, тогда как «смешанная» m. vastus lateralis характеризуется менее выраженными изменениями. Ранее было показано, что профиль экспрессии генов в базальном состоянии существенно различается между m. soleus и m. vastus lateralis, также как их ответ на гипокинезию. Однако механизмы, определяющие различия транскриптомного ответа между мышцами, остаются недостаточно изученными.

Цель работы – исследовать вклад микроРНК и метилирования ДНК в регуляцию экспрессии генов различных скелетных мышц при 3-недельной гипокинезии.

Биоптаты m. soleus и m. vastus lateralis были взяты у 12 добровольцев до и после 3-недельной антиортостатической гипокинезии. Полногеномный профиль мРНК, микроРНК и метилирования геномной ДНК был исследован с помощью метода секвенирования. Анализ метилирования ДНК проводили только для образцов m. soleus. Оценивали изменения уровня метилирования отдельных CpG-сайтов и промоторных областей генов. Потенциальные мРНК-мишени дифференциально экспрессируемых микроРНК определяли с использованием специализированных баз данных. После 3-недельной антиортостатической гипокинезии в m. soleus было обнаружено значительно большее число дифференциально экспрессируемых генов по сравнению с m. vastus lateralis (~1500 и ~500 мРНК, соответственно). Полногеномный анализ метилирования ДНК в m. soleus не выявил статистически значимых изменений ни на уровне отдельных CpG-сайтов, ни на уровне промоторных областей генов. В то же время, анализ микроРНК показал, что гипокинезия не вызвала значимых изменений экспрессии микроРНК в m. vastus lateralis, тогда как в m. soleus 13 микроРНК увеличили экспрессию и 4 снизили. Для этих микроРНК обнаружены корреляции с изменением экспрессии нескольких десятков их потенциальных генов-мишеней.

Таким образом, вызванные 3-недельной гипокинезией изменения транскриптома «смешанной» m. vastus lateralis не регулируются на уровне микроРНК. Масштабные изменения транскриптома «медленной» m. soleus не регулируются на уровне метилирования ДНК, что, по-видимому, связано с недостаточной продолжительностью гипокинезии. Тогда как регуляция на уровне микроРНК вносит определенный вклад в изменения транскриптома в m. soleus.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 25-75-20005.

Влияние модуляции работы SERCA помпы на восстановление аутофагического потока в клеточной модели болезни Альцгеймера

Мелентьева Д.М.^{1,*}, Харченко М.В.², Бурмакина П.Г.², Корнилова Е.С.²,
Безпрозванный И.Б.^{1,3}

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

²ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

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

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

В соответствии с современными представлениями о патогенезе болезни Альцгеймера (БА), одним из ключевых факторов нейродегенерации является нарушение кальциевого гомеостаза в нейронах (Bezprozvanny, 2008). Повышение уровня Ca^{2+} в цитозоле сопровождается гиперактивацией кальциневрина и нарушением регуляции downstream-механизмов, что связано с развитием синаптической дисфункции (Zhang H, 2023).

Перспективным направлением терапии является фармакологическая активация кальциевой помпы эндоплазматического ретикулума SERCA с помощью положительных аллостерических модуляторов (SERCA PAM). Одно из таких соединений (NDC-9009) продемонстрировало выраженные нейропротекторные свойства, (сохранение структуры дендритов, восстановление синаптической пластичности и нормализацию кальциевых колебаний *in vivo*, Gerasimov E, 2025). Тем не менее, молекулярные механизмы его действия остаются до конца не выясненными.

Мы выдвинули гипотезу о том, что активация SERCA способствует восстановлению кальциевого гомеостаза и снижению активности кальциневрина, а ключевую роль в реализации нейропротекторного эффекта играет нормализация аутофагического потока, процесса деградации токсичных белковых агрегатов.

Для проверки гипотезы использовали модель амилоид-индуцированной нейротоксичности на первичной культуре гиппокампальных нейронов. Состояние аутофагии оценивали по количеству LC3-позитивных структур на конфокальных изображениях сомы нейронов (div9), а также с помощью анализа LC3 методом Western blot (div14). Установлено, что амилоидная нагрузка приводит к увеличению площади LC3-пунктата и снижению уровня LC3-I, что свидетельствует о нарушении аутофагического потока.

Добавление хлорохина в контрольной группе вызывало накопление LC3-II (липидированной формы белка), тогда как в условиях амилоидной токсичности дополнительного увеличения LC3-пунктата не наблюдалось, что подтверждает снижение аутофагического потока в модели БА. Применение NDC-9009 приводило к восстановлению оцениваемых параметров до контрольных значений.

Таким образом, полученные результаты указывают на участие кальций-зависимых механизмов в регуляции аутофагии при амилоидной токсичности и подтверждают, что восстановление аутофагического потока является важным условием реализации нейропротекторного действия SERCA PAM.

Данное исследование было выполнено при поддержке гранта № 075-15-2024-548 Министерства науки и высшего образования.

Влияние лексической частотности слов на фМРТ-эквивалент лингвистической негативности рассогласования

Меметова К.С.^{1,*}, Станкевич Л.Н.¹, Маланчук И.Г.², Александров А.А.¹

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

²*ФГБУ НИЦ Курчатowski институт, Москва, Россия*

*e-mail: k.memetova@spbu.ru

Работа посвящена изучению влияния лексической частотности слов на параметры локального мозгового кровотока. В физиологических исследованиях влияние речевой частотности можно изучать с помощью одного из компонентов вызванных потенциалов (ВП) – негативности рассогласования (НР), который отражает акустические и лингвистические различия, возникающие в среде. В данном исследовании метод фМРТ использовался для определения особенностей генерации фМРТ-эквивалента НР в ответ на лингвистические различия, связанные с речевой частотностью (лНР).

Волонтерам аудиально предъявлялись три стимула – слова русского языка, которые отличались между собой по лексической частотности. Были сформированы 2 блока стимуляции в одд-болл парадигме: в качестве стандартного стимула в обоих блоках предъявлялось среднечастотное слово, в качестве девиантного стимула в первом блоке использовалось низкочастотное слово, во втором блоке – высокочастотное слово. Для определения фМРТ-эквивалента лНР между собой сравнивались BOLD-сигналы на стандартный и девиантный стимулы.

Показано, что при предъявлении разночастотных слов возникают различия в активации. Обнаруживаются не только области активаций характерные для любых речевых сигналов. Достоверные отличия при восприятии высоко и низкочастотных слов получены по локализации, объемам и интенсивности сигналов. В случае предъявления низкочастотного слова наблюдалась характерная обычная правосторонняя асимметрия распределения сигнала в ответ на акустические различия не связанные с лингвистической природой стимуляции в верхней височной извилине. Для высокочастотного слова показана мощная активация в верхней и средней височных извилинах левого полушария, фактически устраняющая межполушарную асимметрию ответа.

Наблюдаемые различия по локализации, объемам и интенсивности BOLD-эквивалента лНР позволяют сделать вывод, что разночастотные слова по-разному активируют зоны мозга, и механизмы непроизвольного внимания могут отражать эти различия, связанные именно с лингвистическими характеристиками поступающих сигналов. Часто используемое слово приводит к усилению нейронных связей за счёт часто повторяющихся активаций задействованных областей коры: верхней и средней височных извилин левого полушария. Значение такого слова распознается быстро и точно. Распознавание редко используемого слова приводит к усилению BOLD-эквивалента лНР в верхней височной извилине преимущественного правого полушария, поскольку лингвистические репрезентации низкочастотных слов более слабые и их механизмы активаций затруднены.

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках Тематического плана НИЦ «Курчатowski институт» (приказ № 187 от 26.01.2026).

Действие мелатонина на развитие головного мозга у потомства крыс, подвергшихся пренатальной гипоксии

Милов С.И.^{1,*}, Дубровская Н.М.¹, Туманова Н.Л.¹, Васильев Д.С.¹

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

*e-mail: svyat.milov@yandex.ru

Пренатальная гипоксия является распространённой формой внутриутробного стресса, приводящей к нарушению формирования отделов головного мозга и их функционирования в последующем онтогенезе. Поиск нейропротекторных препаратов, защищающих потомство от последствий пренатальной гипоксии, представляет собой актуальную проблему. Мелатонин обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами. Цель работы – оценить возможность коррекции негативных последствий пренатальной нормобарической гипоксии у крыс путём введения мелатонина беременным самкам.

На 14-й день беременности самкам крыс проводили однократное нормобарическое гипоксическое воздействие (7% O₂, 3 ч). Часть самок в период с 16 по 20 дни беременности получали внутрибрюшинно мелатонин (10 мг/кг). У потомства на P6 анализировали ультраструктуру коры мозга и дорсального гиппокампа методом электронной микроскопии, исследовали формирование нейробиологических рефлексов в первый месяц постнатального онтогенеза, а на P20 и P30 оценивали продолжительность стресс-индуцированной вокализации и количество нейронов в коре и гиппокампе.

У крысят, подвергшихся пренатальной гипоксии, выявлено увеличение продолжительности вокализации и отставание в формировании рефлексов поддержания положения тела и поиска опоры, что указывает на повышенную эмоциональную реактивность и нарушение функций сенсомоторной коры. Также у них наблюдались задержка созревания нервной ткани теменной коры и гиппокампа (расширение межклеточного пространства, обилие конусов роста, дефицит зрелых синапсов), микротромбоз, деструктивных изменений нейронов и снижение их количества. Введение мелатонина беременным самкам нормализовало уровень вокализации у потомства и устранило признаки задержки созревания нервной ткани, хотя выраженный нейропротективный эффект не отмечался, а некоторые патологические изменения нейронов и сосудов сохранялись.

Введение мелатонина беременным самкам облегчает последствия пренатальной гипоксии, нормализуя эмоциональное поведение и созревание ткани мозга у потомства. Полученные данные указывают на потенциальную возможность применения мелатонина с целью профилактики и смягчения последствий пренатальной гипоксии.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Нейропротекторные и антиапоптотические эффекты минолексина при аудиогенном киндлинге у крыс линии Крушинского–Молодкиной

Миронов К.В.^{1,2}, Бажанова Е.Д.^{1,*}

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

²ФГБОУ ВО Санкт-петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: bazhanovae@mail.ru

Эпилептогенез связан не только с нарушением баланса возбуждения и торможения, но и с активацией нейроиммунных механизмов, способствующих формированию фармакорезистентности. В этих процессах важную роль играют инициатор апоптоза Fas, провоспалительный цитокин TNF- α и CD3 – компонент рецепторного комплекса, участвующего в активации Т-лимфоцитов. Минолексин – препарат с противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, помимо антибактериального действия, однако эффективность его при эпилепсии остаётся недостаточно изученной. Цель работы – выявить влияние минолексина на нейровоспаление в модели киндлинга у крыс линии Крушинского–Молодкиной с наследственной аудиогенной эпилепсией.

Животных разделили на 3 группы: крысы, подвергавшиеся аудиогенному киндлингу (10 кГц, 100 дБ, 14 дней) и получавшие ежедневно инъекции физраствора или минолексина; контрольная группа с введением физраствора, не подвергавшаяся киндлингу. Определяли экспрессию Fas, TNF- α и CD3 в височной коре головного мозга (иммуногистохимия, ANOVA). При длительном киндлинге в височной коре крыс отмечалось повышение экспрессии Fas, что указывает на активацию проапоптотических механизмов, и увеличение уровня TNF- α и CD3, отражающее усиление нейровоспалительного ответа и Т-клеточной инфильтрации. На фоне введения минолексина у крыс, подвергавшихся киндлингу, наблюдалось снижение экспрессии Fas и CD3, и тенденция к снижению уровня TNF- α , что может свидетельствовать о его антиапоптотическом и противовоспалительном действии.

Таким образом, повышение экспрессии Fas, TNF- α и CD3 в височной коре при аудиогенном киндлинге отражает активацию взаимосвязанных механизмов нейровоспаления и апоптоза. TNF- α может усиливать экспрессию Fas через NF- κ B-пути, повышая чувствительность клеток к Fas-опосредованному апоптозу. Повышение уровня CD3, результат инфильтрации мозга Т-лимфоцитами вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при киндлинге, является важным признаком локального нейровоспалительного процесса при эпилептогенезе. Снижение экспрессии Fas, TNF- α и CD3 при введении минолексина позволяет предположить ослабление нейровоспаления, связанного с TNF- α , и уменьшение Fas-зависимого апоптоза. Можно отметить также некоторое восстановление проницаемости ГЭБ (уменьшение экспрессии CD3). Полученные данные позволяют рассматривать минолексин как перспективное средство для изучения его влияния на клеточные механизмы эпилептогенеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Регуляция синаптической пластичности в гиппокампе посредством селективной активации Gq- и Gi-сопряженного сигнального каскада в астроцитах в норме и в модели болезни Альцгеймера

Мифтахов Р.Р.^{1,*}, Симонова Н.А.¹, Фортыгина П.А.¹, Зюзина А.Б.¹, Балабан П.М.¹,
Бородинова А.А.¹

¹ФГБУ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: rasimmiftahov200@gmail.com

Астроциты, наряду с нейронами, входят в состав трёхчастного синапса, активно влияя на его формирование и функцию. При болезни Альцгеймера (БА) наблюдаются нарушения в работе астроцитов, что может влиять на синаптическую пластичность. Хомогенетические рецепторы DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) позволяют селективно модулировать различные GPCR-сопряженные сигнальные каскады в астроцитах и изучать их роль в норме и патологии. Целью работы является изучение влияния активации Gq- и Gi-сопряженных сигнальных каскадов в астроцитах на синаптическую пластичность в норме и при моделировании БА.

Исследование выполнено на мышах линий B6SJL (контроль) и 5xFAD (модель БА) в возрасте 6-8 месяцев. В CA1 область гиппокампа вводили AAV2/5 для экспрессии вариантов DREADD под контролем астроцитарного промотора: hM3Dq для активации Gq-сопряженного или hM4Di для активации Gi-сопряженного сигнального каскада. Через 30 дней в срезах мозга регистрировали полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (fEPSP) при индукции долговременной потенциации (ДВП) и оценивали наклон fEPSP. В качестве активатора DREADD был выбран селективный агонист – Compound-21.

У здоровых мышей при экспрессии hM3Dq через 90 мин после индукции ДВП на фоне C21 наклон fEPSP значимо (>90%) возрастал относительно контроля (без C21). У мышей 5xFAD аналогичный протокол стимуляции астроцитов не изменял величину синаптических ответов по сравнению с контролем. Напротив, активация Gi-сопряженного каскада дала обратный результат: у здоровых мышей стимуляция hM4Di не влияла на индукцию ДВП, тогда как у мышей 5xFAD вызывала значительное (>30%) снижение наклона fEPSP по сравнению с контролем.

В гиппокампе мышей 5xFAD, в отличие от здоровых, отсутствует усиление синаптических ответов при активации Gq-сопряженного каскада в астроцитах при индукции ДВП. При этом активация Gi-сопряженного каскада, неэффективная в норме, значительно снижает наклон fEPSP у мышей 5xFAD при индукции ДВП. Это указывает на перестройку нейроглиального взаимодействия при БА и позволяет предположить, что стимуляция hM4Di может компенсировать гипервозбудимость. Таким образом, хомогенетическая модуляция сигнальных каскадов в астроцитах может стать перспективным подходом для регуляции синаптической передачи в норме и её восстановления при патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-15-00149).

Функциональная подвижность нервных процессов и успешность усвоения дисциплин у студентов медицинского вуза

Михайлова Л.А.^{1,*}

¹*Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия*

*e-mail: krasphysiol@mail.ru

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

Обследовано 78 студентов первых курсов медицинского вуза в возрасте от 18 до 22 лет. Оценивали психофизиологические показатели: простую зрительно-моторную реакцию; сбалансированность процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга (реакцию на движущийся объект); различные виды памяти (механическую, смысловую, образную); концентрацию внимания; умственную работоспособность и коэффициент подвижности нервных процессов. Сравнительный анализ результатов исследований проводился по критериям Манна-Уитни (половые отличия) и Краскела-Уоллиса (анализ зависимости показателей от уровня успеваемости) с расчетом медианы и квартилей соответствующих шкал и критерия Фишера (зависимые выборки) с использованием КП Statistica SPSS.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что значимых половых отличий по объёму и времени механической памяти нет, но при этом следует отметить значимо более высокую скорость хранения информации у девушек ($p=0.051$) при относительно высоких показателях концентрации внимания. Наиболее чувствительным показателем успешности обучения в целом является время ответной реакции при выполнении задания, требующего участия смысловой памяти. Кроме этого, студенты медицинского вуза при освоении профильных дисциплин в разной степени используют и механическую память ($p=0.031$), которая необходима при усвоении фактических знаний. Показатель времени извлечения запомнившегося материала при использовании смысловой памяти (время выполнения) независимо от вида дисциплин определяет успешность усвоения предмета (оценка на экзамене). Этот показатель статистически значимо отличается у групп с разной успешностью усвоения предметов. Выявлены значимые различия в нейродинамических процессах у студентов, усваивающих гуманитарные и естественнонаучные дисциплины на «отлично» и «хорошо».

Роль эритроцитов в регуляции активности тромбоцитов человека

Михайлова Д.М.^{1,*}, Гамбарян С.П.¹

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

*e-mail: mikhailowa.dm@gmail.com

Эритроциты и тромбоциты представляют собой наиболее многочисленную популяцию клеток крови, однако механизмы их взаимодействия являются предметом дискуссий в современной гематологии. С одной стороны, эритроциты оказывают активирующее действие на тромбоциты за счет экспонирования отрицательно заряженного фосфатидилсерина, выброса аденозинмонофосфата (АДФ) или прямого рецепторного связывания с тромбоцитами. С другой стороны, показано, что в эритроцитах экспрессируется функционально активная эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS). Однако неясно как эритроциты могут высвобождать NO в кровоток, если гемоглобин является основным поглотителем NO в крови человека. Целью данной работы является изучение NO-зависимых механизмов взаимодействия эритроцитов и тромбоцитов в крови человека.

Эксперименты проводились на отмытых тромбоцитах и эритроцитах человека. Оригинальный метод лазерной дифракции был использован для анализа агрегации тромбоцитов в присутствии эритроцитов. Контроль активации тромбоцитов и анализ образования NO (DAF-FM) осуществлялся с помощью проточной цитометрии. Для оценки активации NO/cGMP/PKG пути в тромбоцитах использовался вестерн блот анализ. Анализ форм гемоглобина проводился с помощью спектрофотометрии.

Добавление основного субстрата eNOS L-аргинина к эритроцитам и последующая коинкубация с тромбоцитами не приводила к активации NO/cGMP/PKG пути и ингибированию тромбин-стимулированной агрегации тромбоцитов. Кроме того, флуоресценция DAF-FM (флуоресцентный индикатор NO) в эритроцитах не изменялась в присутствии L-аргинина. Мембраны эритроцитов, лишенные внутриклеточного гемоглобина, также не оказывали ингибиторного действия на тромбоциты в присутствии L-аргинина. Добавление L-аргинина в цельную кровь показало аналогичные результаты. Напротив, добавление эритроцитов к тромбоцитам значительно снижало ингибиторные эффекты донора NO.

Таким образом, эритроциты не оказывают ингибиторного действия на тромбоциты через NO-зависимые механизмы, так как эритроциты, являясь основными поглотителями NO, значительно снижают его биодоступность. Кроме того, ставится под сомнение вопрос о функциональной активности eNOS в эритроцитах человека.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Влияние гомоцистеина на аутофагию в клетках первичной нейрональной культуры крыс

Михель А.В.^{1,2,*}, Соколова Т.В.¹, Васильев Д.С.¹, Арутюнян А.В.²

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

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: anastasia.michel39@gmail.com

Пренатальная гипергомоцистеинемия является известным фактором риска развития нарушений центральной нервной системы, однако прямое действие гомоцистеина на аутофагию в нейронах остаётся малоизученным. Цель работы – экспериментальная оценка интенсивности образования аутофагосом в клетках первичной нейрональной культуры крыс в присутствии гомоцистеина.

Исследование выполнено на первичной нейрональной культуре коры мозга эмбрионов крыс линии Wistar. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста, образование аутофагосом – с использованием набора CYTO-ID® Autophagy detection kit. Клетки инкубировали в течение 3 ч, 24 ч, 5 суток с гомоцистеином (15; 50; 100 и 200 мкМ), метионином (0.1; 1 и 5 мг/мл), а также с модуляторами аутофагии (рапамицин, хлорохин, бафиломицин А1). Методом вестерн-блота оценивали уровни mTOR, p-mTOR, pS6, p-pS6, Beclin-1, LC3B и LAMP-2.

Длительное воздействие гомоцистеина (24 ч, 5 суток) вызывало дозозависимое снижение выживаемости нейронов (до 41.4% при максимальной концентрации 200 мкМ). Бафиломицин и хлорохин увеличивали индекс клеток с аутофагосомами (до 29.0 и 46.5% соответственно), тогда как рапамицин не оказывал подобного эффекта, что указывает на особенности регуляции аутофагии в нейронах. Добавление гомоцистеина в культуральную среду не изменяло количество клеток с аутофагосомами по сравнению с контролем; метионин также не влиял на их образование. При инкубации клеток с гомоцистеином выявлены изменения уровней содержания белков mTOR-пути, однако уровень LC3B-II не изменялся.

Таким образом, несмотря на нейротоксичность, гомоцистеин в исследованных концентрациях не оказывает существенного влияния на образование аутофагосом в первичной нейрональной культуре *in vitro*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 22-15-00393-П).

Продолжительное действие дексаметазона вызывает изменение гликемической кривой и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови при ulcerогенном влиянии индометацина

Морозова О.Ю.^{1,*}, Ярушкина Н.И.¹, Пунина П.В.¹, Комкова О.П.¹, Подвигина Т.Т.¹,
Филаретова Л.П.¹

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

*e-mail: morozovaoyu@infran.ru

Ранее мы показали, что дексаметазон (Декс) может оказывать как гастропротективное, так и проульцерогенное действие в зависимости от продолжительности его действия до ulcerогенного стимула, индометацина (ИМ). При введении Декс за 1 ч до ИМ наблюдался гастропротективный эффект, а за 24 ч – проульцерогенный. Угнетение продукции кортикостерона и нарушение гомеостаза глюкозы могут способствовать проульцерогенному действию Декс (Filaretova et al, 2020). Цель работы состояла в дальнейшем выяснении механизмов трансформации гастропротективного влияния Декс в проульцерогенное. Для этого были исследованы гематологические показатели и гликемические кривые после введения Декс за 1 ч и 24 ч до ИМ или глюкозотолерантного теста (ГТТ).

Декс (1 мг/кг, в.б.) или его растворитель (контроль) вводили однократно за 1 ч или 24 ч до введения ИМ (35 мг/кг, п.к.) в первом эксперименте, или перед ГТТ во втором эксперименте крысам, голодавшим 24 ч. Через 4 ч после введения ИМ крыс декапитировали, извлекали желудки для оценки площади эрозий, брали пробы крови для общего анализа с помощью гематологического анализатора ВС-30 Vet и измерения уровня кортикостерона. ГТТ проводили через 1 и 24 ч после введения Декс или его растворителя. Уровень глюкозы измеряли в крови, взятой из хвостовой вены, с помощью глюкометра до глюкозной нагрузки (базальный уровень, 0 мин; 2 г/кг, в/б) и через 30, 60, 120 и 180 мин после нее.

Полученные результаты подтвердили гастропротективный и проульцерогенный эффект Декс при его введении за 1 ч и 24 ч до ИМ, соответственно, а также угнетение продукции кортикостерона. Проульцерогенное влияние Декс (но не гастропротективное) сопровождалось изменениями гликемической кривой по сравнению с контролем (через 24 ч после растворителя Декс): увеличением базального уровня глюкозы, снижением пика (максимального уровня глюкозы на 30 мин), задержкой возвращения к своему базальному уровню и увеличением показателя нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО).

Таким образом, продолжительное действие Декс, оказывающее проульцерогенное влияние на желудок, может приводить к изменению гликемической кривой в ГТТ и повышению НЛО в крови.

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

Список литературы

1. Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N. 2020. Physiological and Pharmacological Effects of Glucocorticoids on the Gastrointestinal Tract. Curr Pharm Des 26: 2962-2970.

Влияние хронического холодового стресса на уровни тиреоидных гормонов и экспрессию генов, ответственных за их синтез, у самцов крыс

Назаров И.Р.^{1,*}, Печальнова А.С.¹, Деркач К.В.¹, Шпаков А.О.¹

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

*e-mail: inazarovgm@gmail.com

Длительное воздействие холода на организм человека приводит к запуску адаптивного термогенеза, активаторами которого являются адренергические агонисты, пептиды глюкагонового семейства и ряд других регуляторов, но ключевую роль здесь играют тиреоидные гормоны (ТГ), в первую очередь трийодтиронин (Т3). Однако функциональное состояние компонентов системы синтеза ТГ в щитовидной железе (ЩЖ) и соотношение форм ТГ при длительном воздействии холода остаются малоизученными. В то же время это имеет большое значение для мониторинга функций ЩЖ у людей и животных, находящихся в условиях хронического воздействия низких температур.

Целью работы было оценить уровни свободного и общего тироксина (FT4, TT4) и трийодтиронина Т3 (FT3, TT3) в крови крыс, которые длительное время находились при низких температурах, а также изучить у них экспрессию генов синтеза и конверсии ТГ в ЩЖ, гипоталамусе и печени.

Исследовали две группы самцов крыс Вистар – Холод ($n = 6$), которая в течение 15 дней содержалась при $t=5^{\circ}\text{C}$, и Контроль ($n = 6$), которую содержали при $t=22-24^{\circ}\text{C}$. Уровни ТГ оценивали с помощью ИФА (до начала холодовой экспозиции и на ее 11-й и 15-й дни), экспрессию генов исследовали с помощью ПЦР в реальном времени, используя в качестве референсного гена *Rpl19*.

На 11-й день уровень TT3 в крови крыс повышался, и это сопровождалось значимым снижением уровня TT4. На 15-й день пониженный уровень T4 сохранялся. Тем самым, у крыс уже при 10-дневной экспозиции на холоде развивается Т3-гипертиреоз в сочетании с дефицитом T4, что может указывать на ослабление синтеза ТГ в ЩЖ на фоне усиления превращения T4 в Т3. В пользу этого свидетельствует то, что в ЩЖ снижалась экспрессия генов синтеза T4 (*Tg*, *Tpo*) и повышалась экспрессия гена D2-дейодиназы (*Dio2*), ответственной за конверсию T4 в Т3. В гипоталамусе и печени экспрессия *Dio2* не отличалась от контроля, но в печени было показано значительное снижение экспрессии гена D1-дейодиназы, которая катализирует превращение T4 как в активный, так и в неактивный Т3. Экспрессия гена D3-дейодиназы, вызывающей деградацию активного Т3, в изученных тканях не отличалась от контроля. Таким образом, длительный холод вызывает транзиторный подъем TT3 на фоне стойкого дефицита TT4. Это обеспечивается активацией конверсии T4 в Т3 в щитовидной железе, тогда как в печени снижение экспрессии *Dio1*, вероятно, ограничивает периферический метаболизм ТГ, способствуя нормализации системного Т3.

Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Нарушения нейрональной и астроглиальной регуляции глутаматергической передачи в гиппокампе крыс линии Крушинского–Молодкиной при развитии лимбических судорог

Наумова А.А.^{1,*}, Александрова Е.П.¹, Григорьева Ю.С.¹, Куликов А.А.¹, Черниговская Е.В.¹, Глазова М.В.¹

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

*e-mail: anaumova07@gmail.com

Показано, что эпилептиформная активность тесно связана с нарушениями механизмов регуляции глутаматной передачи на всех уровнях, от продукции глутамата до глутаматных рецепторов. Однако большинство результатов получено при исследовании хронической эпилепсии, в то время как изменения, лежащие в основе эпилептогенеза или ассоциированные с его начальными этапами, остаются малоизученными.

Одной из адекватных моделей эпилептогенеза является аудиогенный киндлинг грызунов с наследственной предрасположенностью к аудиогенным судорогам (АГС), который приводит к эпилептизации лимбических структур и развитию лимбических судорог. Целью наших исследований являлась комплексная оценка экспрессии нейрональных и астроглиальных маркеров глутаматной передачи в гиппокампе крыс линии Крушинского–Молодкиной (КМ) как при аудиогенном киндлинге (для выявления эффектов судорожной активности), так и в «наивном» состоянии (для выявления генетически детерминированных аномалий, предопределяющих гипервозбудимость этой структуры).

Анализ нейрональных маркеров показал, что по сравнению с крысами материнской линии Вистар у «наивных» крыс КМ наблюдается аберрантный нейрогенез в зубчатой извилине, приводящий к повышенному образованию глутаматергических нейронов и формированию эктопической популяции этих клеток в хилусе. Анализ астроцитарных маркеров выявил сниженный уровень транспортеров возбуждающих аминокислот EAAT и глутаминсинтетазы, что указывает на нарушение астроцитарных механизмов захвата и утилизации глутамата. Целесообразно предположить, что эти изменения могут способствовать гипервозбудимости гиппокампа и его вовлечению в судорожную активность при повторных стимуляциях АГС.

В то же время, при аудиогенном киндлинге крыс КМ наблюдается дальнейшее усиление аберрантного нейрогенеза и разрастание глутаматергических мшистых волокон, а также значительное повышение экспрессии везикулярных транспортеров глутамата, глутаминазы и ионотропных NMDA- и AMPA-рецепторов, но при этом – дальнейшее усугубление астроцитарной дисфункции. Эти изменения свидетельствуют о патологическом усилении глутаматной передачи, вносящем вклад в стабилизацию лимбических судорог.

Полученные результаты свидетельствуют о комплексном нарушении нейрональной и астроглиальной регуляции глутаматной передачи в гиппокампе, которое является не только следствием, но и причиной гипервозбуждения гиппокампа при формировании лимбической эпилепсии.

Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Исследование предсердного натрийуретического пептида в кардиомиоцитах новорожденных крысят и среднего молочного возраста, полученных от самок с экспериментальным сахарным диабетом 1 типа

Нефедова Д.А.^{1,*}, Бугрова М.Л.¹, Брюхин Г.В.²

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

²ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

*nifka22@mail.ru

Сахарный диабет (СД) матери при беременности способствует задержке роста и развития плода, увеличивает вероятность его гибели, повышает риск появления неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Секреторные кардиомиоциты продуцируют предсердный натрийуретический пептид (ПНП), обладающий кардиопротекторными свойствами, способный компенсировать нарушения в условиях сердечной недостаточности. Целью настоящей работы является исследование предсердного натрийуретического пептида в кардиомиоцитах новорожденных крысят и среднего молочного возраста, полученных от самок с экспериментальным сахарным 1 типа с применением методов электронной микроскопии.

В работе использовали самцов крыс линии Вистар двух возрастных групп: новорожденных (1 сутки) и 15-суточных (период лактационного развития). Животные являлись потомством самок с сахарным диабетом 1 типа, индуцированным стрептозотоцином. Контролем служили детеныши интактных животных. Материал для трансмиссионной электронной микроскопии обрабатывали по стандартной методике. Ультратонкие срезы анализировали в трансмиссионном электронном микроскопе Morgagni268D (FEI, США). Для выявления клеточной локализации и подсчета гранул с ПНП на ультратонких срезах проводили иммуноцитохимические реакции.

У потомства контрольных животных происходило перераспределение разных типов гранул. По сравнению с новорожденными, у 15-суточных крысят выявлено увеличение гранул А-типа на 95%, уменьшение количества гранул В-типа и гранул без метки на 66% и 30% соответственно.

У детенышей животных с сахарным диабетом выявлено увеличение количества гранул А-типа на 79%, снижение числа гранул В-типа и немеченых гранул на 69% и 46% соответственно.

По сравнению с контролем, у опытных 15-суточных крысят выявлено снижение количества меченных гранул обоих типов на фоне увеличения гранул без метки. Результаты обсуждаются.

Вирусная экспрессия канала КСа3.1 подавляет кортикальную распространяющуюся деполяризацию и противодействует последующей кальциевой отдаче при восстановлении эпилептиформной активности

Никитин Е.С.^{1,*}, Обласов И.А.¹, Смирнова М.П.¹, Бородинова А.А.¹, Зюзина А.Б.¹,
Смирнов И.А.¹, Балабан П.М.¹, Виноградова Л.В.¹

¹ФГБУ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: nikitin@ihna.ru

Медленная волна кортикальной распространяющейся деполяризации (РД) лежит в основе мигрени, часто сопутствует эпилептическим приступам и связана с неблагоприятным прогнозом после инсульта. Большинство генетических методов терапии эпилепсии подавляют судорожную активность за счёт усиления калиевой проводимости. Несмотря на то что судороги и РД часто возникают одновременно и РД может быть коморбидным состоянием при эпилепсии, предыдущие исследования не проливали свет на вопрос, влияет ли генная терапия, усиливающая K^+ -проводимость, на РД и её взаимодействие с судорожной активностью.

Мы представляем генетический метод направленного подавления РД в неокортексе с использованием адено-ассоциированного вируса AAV2 для локальной экспрессии KCNN4, кодирующего Ca^{2+} -активируемый канал КСа3.1. На моделях грызунов мы проверили эффект экспрессии KCNN4 с помощью регистрации одиночных нейронов, визуализации внутреннего сигнала и нейронального кальция на переживающих срезах мозга, а также регистрации суммарных потенциалов *in vivo*.

Экспрессия KCNN4 снижала эпилептиформную активность, уменьшала амплитуду РД в несколько раз как *in vivo*, так и *in vitro*, а также замедляла распространение РД на срезах. Кроме того, РД по-разному изменяла текущую эпилептиформную активность в зависимости от того, была ли ткань трансдуцирована KCNN4. После РД, эпилептиформная активность восстанавливалась быстрее в срезах, экспрессирующих KCNN4. Более того, РД вызывала отсроченную отдачу Ca^{2+} сигнала в нейронах, совпадающую по времени с восстановлением эпилептиформной активности. Эта отдача сильнее активировала гетерологичные каналы КСа3.1 и усиливала опосредованную их открытием следовую гиперполяризацию, противодействовавшую эффекту Ca^{2+} -отдачи.

Целенаправленное подавление РД в неокортексе с помощью вирусной экспрессии KCNN4 может служить потенциальной генной терапией для нарушений, осложнённых РД, таких как инсульт. Кроме того, наши результаты выявляют возможный побочный эффект подавления РД при лечении приступов за счёт генетического увеличения K^+ -проводимости нейронов. Это необходимо учитывать при разработке подходов к генной терапии эпилепсии, поскольку литературные данные указывают на то, что РД может фактически прекращать приступы.

Поддержано грантом Министерства науки и высшего образования № 075-15-2024-548.

Функциональная активность ГГКС и экспрессия глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе и гиппокампе у крыс линии Крушинского–Молодкиной при моделировании разных типов эпилептиформных состояний

Никитина Л.С.^{1,*}, Горбачёва Е.Л.^{1,2}, Куликов А.А.¹, Николаева С.Д.¹, Черниговская Е.В.¹

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

²*German Center for Neurodegenerative Diseases, Bonn, Germany*

*e-mail: lubasun@gmail.com

Крысы линии Крушинского–Молодкиной (КМ) представляют собой уникальную генетическую модель, позволяющую воспроизводить два типа эпилептических состояний: идиопатическую рефлекторную эпилепсию, возникающую в ответ на звуковую стимуляцию, и аудиогенный киндлинг – хроническую форму, формирующуюся при многократном повторении стимулов. В данной работе проведён анализ функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси (ГГКС) и экспрессии глюкокортикоидных рецепторов (GR) у интактных животных, после однократного припадка и после 24-кратной стимуляции, приводящей к развитию киндлинга.

У интактных крыс КМ выявлено снижение числа GR-иммунопозитивных ядер в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (ПВЯ) по сравнению с крысами Вистар при неизменном уровне мРНК Nr3c1. Иммобилизационный стресс у крыс линии КМ приводит к более выраженному и продолжительному повышению кортикостерона в крови, чем у крыс линии Вистар.

Звуковая стимуляция судорожного припадка у крыс линии КМ приводит к массивному выбросу кортиколиберина и АКТГ в кровь на клонико-тонической стадии, и последующему повышению уровня кортикостерона в крови через 1 час после припадка. Уровень кортикостерона остаётся повышенным в течение 24 часов, что создаёт субстрат для долгосрочных изменений. При этом у крыс Вистар однократная звуковая стимуляция не вызывает ни судорог, ни гормональных сдвигов.

После 24-кратной стимуляции на фоне хронической гиперкортизолемии в ПВЯ не изменяются ни синтез CRH, ни экспрессия GR, ни плотность глутаматергической и ГАМК-ергической иннервации. Показано снижение содержания CRH в срединном возвышении, что указывает на истощение запасов кортиколиберина в нейронах гипоталамуса. В гиппокампе происходит парадоксальное повышение содержания GR без изменения транскрипции Nr3c1, что свидетельствует о возрастании чувствительности этой структуры к глюкокортикоидам.

Заключение. У крыс КМ первичный дефицит GR-зависимого торможения в ПВЯ, по-видимому, обуславливает гиперреактивность ГГКС. В процессе хронической судорожной активности гипоталамус демонстрирует резистентность к эпилептизации, тогда как гиппокамп претерпевают пластические перестройки, включающие повышение чувствительности к избытку глюкокортикоидов, что может служить субстратом для вторичного эпилептогенеза.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Структура гена LIMK1 и экранирование магнитного поля: от организации генома к обучению и памяти

Никитина Е.А.^{1,2,*}, Васильева С.А.¹, Токмачева Е.В.², Заломаева Е.С.^{1,2}, Медведева А.В.²

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

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

*e-mail: 21074@mail.ru

Необходимым условием функционирования нервной системы является поддержание стабильности генома. В то же время двухцепочечные разрывы (ДЦР) ДНК являются необходимым этапом ремоделирования хроматина и экспрессии генов, вовлеченных в процессы формирования памяти и обучения. Удобной моделью для сопряжения организации генетического аппарата и физиологических последствий являются мутации с известным биохимическим проявлением, в частности, по гену LIMK1, ключевого фермента ремоделирования актина. Ремоделирование актинового цитоскелета обуславливает биологические эффекты многих экстремальных воздействий, в том числе слабых магнитных полей (МП). Целью данной работы является выявление влияния ослабления МП на организацию генома и реализацию когнитивных функций у дрозофилы.

Работа проведена на линиях дрозофилы *Canton-S* и *Berlin* (дикий тип), *agn^{ts3}* (мутант по гену *limk1*), и их реципрокных гибридах из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». В качестве экстремального воздействия было выбрано МП низкой интенсивности. Для ослабления МП использовали экранирующую цилиндрическую камеру из аморфного магнитомягкого материала АМАГ-172 (МП ослаблено в 35 раз). Оценку способности к обучению и формированию памяти проводили с помощью методики подавления ухаживания. Исследование хромосомных перестроек в нервных ганглиях личинок дрозофилы проводили анафазным методом.

Ослабление МП влечет за собой нарушение формирования среднесрочной памяти у линий дикого типа. Напротив, у мутанта *agn^{ts3}* данное воздействие приводит к восстановлению способности к обучению и формированию памяти. При изучении обучения и памяти у реципрокных гибридов оказалось, что формирование памятного следа демонстрирует патроклинное наследование. Уровень перестроек в клетках нервного ганглия линии *agn^{ts3}* резко увеличился после экранирования МП за счет формирования мостов в анафазе митоза, при этом у дикого типа не изменился. Анализ хромосомных перестроек у реципрокных гибридов мутанта *agn^{ts3}* с линиями дикого типа выявил патроклинный характер наследования уровня перестроек и ДЦР. Формирование мостов в делящихся клетках приводит к разрыву и неравномерному распределению между клетками генетического материала. Вероятно, именно появление крестообразных структур в гене *limk1* после экранирования магнитного поля стимулирует ДЦР.

В норме LIMK1 активно фосфорилирует кофилин, что приводит к увеличению пула F-актина и репарации ДЦР. При ослаблении МП формируются крестообразные структуры ДНК, затрудняющие транскрипцию гена *limk1*. Таким образом, LIMK1 и актиновый цитоскелет оказываются мишенью экстремального воздействия слабых МП.

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

Молекулярные механизмы адаптации миокарда к токсическим факторам окружающей среды на примере сочетанного влияния свинца и кадмия

Никитина Л.В.^{1,*}, Герцен О.П.¹, Цыбина А.Е.¹, Вотинова В.О.¹, Жигулина М.В.¹,
Стукалова Н.А.¹, Набиев С.Р.¹, Клинова С.В.², Минигалиева И.А.²

¹Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

²Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих
промпредприятий Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

*e-mail: laranikita63@gmail.com

Повсеместно распространенные ксенобиотики свинец и кадмий вносят значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Помимо опосредованных путей, они могут проникать в кардиомиоциты и, связываясь непосредственно с белками саркомера, увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель – изучить молекулярные механизмы токсического влияния различных форм свинца и кадмия на сократимость миокарда разных камер сердца и выявить пути коррекции этого влияния.

В серии экспериментов самцам крыс вводили 18 внутривентрикулярных инъекций комбинированного раствора ацетата свинца и хлорида кадмия в течение 6 недель (Pb+Cd) или того же раствора и биопротекторного комплекса (БПК) сложного состава (Pb+Cd+B). Другие группы получали 18 инъекций суспензии наночастиц оксида свинца и оксида кадмия (Pb+CdNP) в течение 6 недель или той же суспензии и БПК (Pb+Cd+BNP). С помощью искусственной подвижной системы (*in vitro* motility assay) мы исследовали относительную силу миозина, скорость скольжения тонких филаментов по миозину разных камер сердца, характеристики связей «pCa-скорость» и «pCa-доля подвижных филаментов». Мы определили изоформный состав тяжелых (МНС) и легких (MLC) цепей миозина и фосфорилирование MLC2 методом SDS-PAGE.

Установлено, что совместное воздействие Pb+Cd снижало кинетику миозина в предсердиях (ПП) и левом желудочке (ЛЖ), но увеличивало кинетику миозина в правом желудочке (ПЖ); смещало соотношение МНС в сторону альфа-МНС в ПЖ и в сторону бета-МНС в ЛЖ, увеличивало фосфорилирование MLC2 в ПП. Совместное воздействие Pb+CdNP снижало кинетику миозина во всех камерах сердца и смещало соотношение МНС в сторону медленноциклирующей энергосберегающей бета-изоформы МНС в желудочках, что является одним из механизмов адаптации миокарда к токсическому влиянию Pb и Cd. Эффекты сочетанного воздействия Pb и Cd отличаются от эффектов изолированного воздействия и зависят от химических форм токсикантов и конкретной камеры сердца. Биопротекторный комплекс частично восстановил изменения, вызванные сочетанным воздействием Pb и Cd, продемонстрировав перспективную профилактическую эффективность.

Наши результаты и результаты на многоклеточных препаратах миокарда позволяют заключить: молекулярные механизмы влияния Pb и Cd на камеры сердца, их молекулярные мишени должны быть в центре внимания при разработке эффективных стратегий профилактики и лечения заболеваний сердца.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН; тема № 122022200089-

4.

Корреляты восприятия юмористических стимулов

Никишкина У.Р.^{1,*}, Дмитриева Е.Н.¹, Благовещенский Е.Д.¹

¹*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: nikishkina.ulya@mail.ru

Восприятие юмора в современной нейропсихологии рассматривается как сложный многокомпонентный процесс. В нейронауках особую актуальность приобретает изучение юмора как биомаркера психоэмоционального состояния человека, так как идентификация паттернов восприятия юмора может помочь в диагностике ментальных заболеваний.

Целью данного исследования является идентификация и интерпретация объективных паттернов восприятия смешного и сопутствующая оценка их модулирующего влияние на текущее психоэмоциональное состояние.

В исследовании приняли участие 14 испытуемых. Участникам предъявлялись юмористические стимулы, до и после чего проводилась оценка актуального психоэмоционального состояния. Сравнение показателей до и после предъявления стимулов осуществлялось с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для зависимых выборок.

Продemonстрировано, что предъявление юмористических стимулов сопровождалось статистически значимым снижением показателей отрицательного аффекта ($p = 0.037$), психического напряжения ($p = 0.033$), негативных эмоциональных переживаний ($p = 0.005$), а также тревожно-депрессивных эмоциональных маркеров ($p = 0.007$). Кроме того, было выявлено статистически значимое увеличение уровня радости ($p = 0.025$). Также наблюдалось снижение выраженности отдельных негативных эмоций, включая презрение ($p = 0.033$) и стыд ($p = 0.022$). При этом значимых изменений по показателям общего положительного аффекта, самочувствия, активности и настроения обнаружено не было.

Таким образом, восприятие юмористических стимулов оказывает эффект на актуальное психоэмоциональное состояние, снижая интенсивность негативных переживаний, а также увеличивая ощущение радости. Данные результаты свидетельствуют о том, что юмористические стимулы могут оказывать модулирующее влияние на текущее психоэмоциональное состояние.

Работа выполнена при финансовой поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (грант № 125022002751-7).

Список литературы

1. Кантова М.А., Иванова, Е.М., Микадзе Ю.В. Нейропсихологическая оценка морфофункциональной организации процессов восприятия юмора // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024. № 1 (16). С. 87–93.

Диагностика центральных нарушений обработки слуховой информации у школьников со специфическими расстройствами обучения

Николаева Н.О.^{1,3,*}, Рожков В.П.², Ефимова В.Л.^{1,3}

¹*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
Санкт-Петербург, Россия*

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

³*Детская неврологическая клиника «Прогноз», Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: prognos.med@yandex.ru

Специфические расстройства обучения (СРО) характеризуются трудностями обучения детей чтению, письму, счету, не связанными с органической патологией ЦНС. Мозг ребенка с СРО испытывает сложности с восприятием, запоминанием, воспроизведением информации. Расстройство может быть вызвано различными факторами, в т.ч. неспособностью качественно анализировать звуковой поток на уровне подкорковых механизмов обработки слуховой информации. Цель исследования – выявление у школьников с СРО центральных нарушений обработки слуховой информации на основе измерения параметров проведения возбуждения в структурах слухового пути ствола мозга методом коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП).

Обследованы школьники 7-14 лет: 36 мальчиков и 18 девочек с СРО (F81.0-3 по МКБ-10), а также 19 мальчиков и 16 девочек, успевающих, без неврологической патологии (контроль). Регистрировали КСВП на комплексе «Нейро-Аудио» (Нейрософт, Россия). Использовали 2 типа стимулов: щелчок (0.1 мс) и тональная посылка (4000 Гц, 1 мс). Стимулы предъявляли через головные телефоны с частотой 11.4 в с. Измеряли латентности пиков (ЛП), а также межпиковые интервалы (МПИ), в отведении мастоид-вертекс.

Параметры КСВП при стимуляции слева и справа не различались. У девочек ЛП и МПИ в обеих группах были короче, чем у мальчиков. Величины ЛП 6 пика, МПИ 1-6, 5-6 для обоих типов стимулов у детей с СРО были выше, чем в контроле. Использование тональной посылки как стимула у 35% детей в группе с СРО приводило к снижению амплитуды 6 пика за счет десинхронизации потока возбуждения в структурах, участвующих в генерации 6 пика. Суммарно, при использовании тональной посылки, десинхронизация или замедление латентности 6 пика выявлено у 64% школьников с СРО.

Данные подтверждают гипотезу о том, что дефицит сенсорной обработки уже на стволовом уровне слухового пути определяет базу целого ряда проблем речевого развития и обучения. Деграция в обработке слуховых сигналов накладывается на организацию когнитивных процессов, осуществляемых на базе искаженных сенсорных сигналов. Для компенсации искажения требуются дополнительные, прежде всего временные, ресурсы, чтобы обеспечить адекватные операции с нарушенными перцептивными образами. Объективная топическая диагностика с помощью КСВП дает возможность раннего выявления данной дисфункции и позволяет обеспечить целенаправленный выбор методов коррекции нарушений речевого развития и обучения.

Роль синдапина в цикле синаптических везикулНифантова Н.В.^{1,*}, Сибаров Д.А.¹, Шупляков О.^{1,2}¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия²Каролинский Институт, Стокгольм, Швеция

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

BAR- и SH3-домен-содержащий белок синдапин 1 входит в состав белковой жидкой фазы, организующей синаптические везикулы (СВ) в кластер в центральных синапсах в состоянии покоя. Считается, что при синаптической активности этот белок мигрирует из кластера в виде димера в периактивную (эндоцитозную) зону и участвует в восстановлении пула СВ. Показано, что он взаимодействует с констрикционным энзимом динамином в дефосфорилированном состоянии. Предполагается, что синдапин рекрутирует динамин к основанию мембранных инвагинаций при повышенной активности для их срезания с пресинаптической мембраны (Clayton et al., 2009). Однако выключение гена синдапина 1 приводит не к снижению, а к увеличению числа свободных эндосом в синапсах (Koch et al., 2011), что не согласуется с предложенной функцией. Целью нашего исследования было определить субклеточную локализацию синдапина и динамина в синапсе в покое и при стимуляции, чтобы уточнить роль синдапина в цикле СВ.

В качестве модельной системы использовали гигантский ретикулоспинальный синапс речной миноги. Синапсы фиксировали в растворе альдегидов в состоянии покоя и при стимуляции с частотой 5 Гц в течение 20 мин. Локализацию белков определяли методом pre-embedding-иммуноголд с использованием антител против синдапина 1 и динамина 1 и вторичных антител, меченных коллоидным золотом. Ультратонкие срезы исследовали с помощью просвечивающей электронной микроскопии.

Показано, что в покое метка синдапина обнаруживается в кластере СВ и отсутствует в периактивной зоне. При стимуляции синдапин 1 преимущественно локализуется на поверхности мембраны инвагинаций и эндосом в периактивной зоне, но не в их основании ($p = 0.003$; $n = 23$). Метка отсутствовала на плоских участках мембраны и на окаймлённых ямках. Метка динамина обнаруживались как на окаймлённых ямках и инвагинациях в местах их прикрепления к пресинаптической мембране, так и на поверхности мембраны инвагинаций и эндосом. Как и синдапин, динамин выявлялся в кластере СВ.

Полученные результаты указывают на то, что синдапин 1 выполняет роль адаптерного белка, способствующего накоплению динамина на поверхности инвагинаций при повышенной активности. Предполагается, что эта функция позволяет удерживать мембрану СВ в непосредственной близости от активной зоны и обеспечивать достаточную концентрацию динамина на поверхности инвагинаций при реформировании СВ посредством клатрин-зависимого эндоцитоза. В состоянии покоя оба белка участвуют в организации жидкой фазы СВ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 25-25-00086).

Список литературы

1. Clayton, E.L., V. Anggono, K.J. Smillie, N. Chau, P.J. Robinson, and M.A. Cousin. 2009. The phospho-dependent dynamin-syndapin interaction triggers activity-dependent bulk endocytosis of synaptic vesicles. *J Neurosci.* 29:7706-7717.
2. Koch, D., I. Spiwoks-Becker, V. Sabanov, A. Sinning, T. Dugladze, A. Stellmacher, R. Ahuja, J. Grimm, S. Schuler, A. Muller, F. Angenstein, T. Ahmed, A. Diesler, M. Moser, S. Tom Dieck, R. Spessert, T.M. Boeckers, R. Fassler, C.A. Hubner, D. Balschun, T. Gloveli, M.M. Kessels, and B. Qualmann. 2011. Proper synaptic vesicle formation and neuronal network activity critically rely on syndapin I. *EMBO J.* 30:4955-4969.

Влияние подавления экспрессии зеленого опсина на ультраструктуру фоторецепторов в оцеллях и сложных глазах таракана *Periplaneta americana* L.

Новикова Е.С.^{1,*}, Исакина И.Л.¹, Северина И.Ю.¹

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

*e-mail: os_sacrum@list.ru

Для того, чтобы расширить понимание эволюции светочувствительных органов насекомых, в последнее время проводятся комплексные исследования экспрессии и функции зрительных пигментов-опсинов, чувствительность которых определяет спектральную чувствительность фоторецепторов. В сложных глазах таракана два спектральных класса фоторецепторов: коротковолновые (УФ) и длинноволновые (зеленые). Также у тараканов есть два боковых глазка (оцелли), в составе которых только зелено-чувствительный опсин. Уменьшение уровня входного сигнала путем инактивации отдельного типа фоторецепторов методом РНК-интерференции позволяет оценить роль каждого спектрального класса фоторецепторов в кодировании зрительной информации. В данной работе мы рассмотрели эффекты подавления экспрессии зеленого опсина на ультраструктуру фоторецепторов сложных глаз и оцеллей таракана. Экспериментальной группе тараканов инъецировали двуцепочечную РНК зеленого (GO1) опсина. После инъекции животные содержались в обычных условиях 14 дней. Глаза и оцелли были зафиксированы после нахождения тараканов на свету 2 часа. Тонкие срезы контрастировались растворами цитрата свинца и уранил ацетата и исследованы на электронном микроскопе FEI Tecnai V2 (FEI, США). Мы выяснили, что фоторецепторы, лишённые зеленого опсина, и в сложных глазах, и в оцеллях не могут адаптироваться к увеличению освещения и проявляют особенности морфологии, характерные для темновой адаптации: формирование крупных цистерн эндоплазматического ретикула – палисада, уменьшение количества митохондрий около рабдомеров, увеличение количества мембранных петель микроворсинок. В сложных глазах в одном рабдомере фоторецепторы могут быть разнонаправленно адаптированы. В оцеллях, где присутствует только зеленый опсин, все рабдомеры адаптированы к темноте. В оцеллях тараканов с нокдауном мы обнаружили в рабдомерной области вакуоли, содержащие микроворсинки. Мы предполагаем, что развитие рабдомерных вакуолей является следствием нарушения процессов оборота фоторецепторной мембраны в результате снижения синтеза зрительного пигмента. Полученные данные по адаптации фоторецепторов с подавлением экспрессии зеленого опсина необходимо учитывать при использовании методики РНК-интерференции для изучения фотопериодических реакций и механизмов обработки сигналов фоторецепторов с разной спектральной чувствительностью.

Работа выполнена по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Применение кратких и длительных курсов постуральных воздействий малой интенсивности у лиц с постстрессовой дезадаптацией

Новикова Т.В.^{1,*}, Куропатенко М.В.¹

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: ptv14071995@gmail.com

Спектр реакций организма на стрессовое воздействие очень широк и зависит как от характеристик стрессирующего фактора, так и от адаптационных возможностей человека. Результат стрессовой реакции может иметь благоприятные последствия для организма, когда интенсивность и продолжительность стрессирующего фактора невелики. Мобилизация адаптационных механизмов приводит к их «тренировке» и повышению функциональных возможностей. Может возникать обратная ситуация, когда интенсивное, длительное или повторяющееся воздействие стрессора превышает адаптационный потенциал организма, что ведёт к развитию патологии. Для предотвращения дезадаптации назначают поддерживающую терапию, например, колебательные постуральные воздействия малой интенсивности (Сергеев и др., 2021; Новикова и др., 2022). Цель исследования: сравнить эффективность влияния кратких и длительных курсов колебательных пассивных динамических постуральных воздействий (КПДП–воздействий) малой интенсивности на людей с постстрессовой дезадаптацией.

В исследовании приняло участие 92 человека в возрасте 22 (21; 24) года, из них 47% мужчин. Все испытуемые были осмотрены врачом, участвовали в психологическом тестировании. У 15 человек был выявлен значительно повышенный уровень стресса, тревожности, психофизиологической и соматической реакции на стресс. Из них 8 человек прошли краткие курсы до 4 сеансов, 7 – от 5 сеансов КПДП–воздействий. Данные отображены в виде медиан и квартилей. Статистический анализ проводился критерием Манна–Уитни.

Первично в группе испытуемых зарегистрированы: частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 (69; 78) уд/мин, SDNN 53 (46; 66) мс, индекс напряженности (ИН) 71 (36; 98), частота дыхания (ЧД) 15 (14; 17) дц/мин. Применение краткого курса приводит к активации парасимпатической нервной системы: снижение ЧСС, ИН, ЧД до 66 (58; 70) уд/мин, 45 (27; 78), 12 (12; 13) дц/мин и повышение SDNN до 63 (49; 86) мс. Применение длительных курсов КПДП–терапии приводит к статистически значимым изменениям ЧСС (65 (62; 69) уд/мин; $p=0.047$), SDNN (98 (65; 122) мс; $p=0.049$), ИН (31 (16; 41); $p=0.047$), ЧД (12 (10; 13) дц/мин; $p=0.038$).

Таким образом, исследование показало, что длительные курсы КПДП–воздействий малой интенсивности эффективнее кратких курсов аналогичной терапии за счет активации парасимпатической нервной системы и восстановления вегетативного баланса, что повышает устойчивость к воздействию стрессирующих факторов.

Работа выполнена при в рамках финансирования государственного задания FGWG-2026-0009 (№ 1025040100115-8-3.1.9;3.1.8;3.1.5).

Список литературы

1. Сергеев Т.В., Агапова Е.А., Анисимов А.А. и соавт. Комплексное исследование физиологических реакций организма человека на сложные постуральные воздействия. Мед. Академический Журнал, 2021. 21(4): 31-46. doi: 10.17816/MAJ79459
2. Новикова Т.В., Агапова Е.А., Сергеев Т.В. и соавт. Колебательные пассивные динамические постуральные воздействия – перспективный метод повышения адаптационного потенциала и улучшения функционирования кардиореспираторной системы. Мед. Академический Журнал, 2022. 22(3): 73-89. doi: 10.17816/MAJ109749

Модель кальциевой сигнализации в астроцитах при распространении волн деполяризации

Обласов И.А.^{1,*}, Мифтахов Р.Р.¹, Зюзина А.Б.¹, Бородинова А.А.¹, Балабан П.М.¹,
Никитин Е.С.¹

¹ФГБУ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: rocketeer.72.00@gmail.com

«Распространяющаяся деполяризация» (РД) описывает волну в сером веществе центральной нервной системы, характеризующуюся отеком нейронов, деформацией дендритных шипиков, значительным изменением медленного электрического потенциала и последующим подавлением электрической активности мозга (депрессией). В клинической практике возникновение волн РД ассоциировано с травматическим воздействием на ткани мозга, а также с естественными механизмами терминации судорожной активности. В условиях экспериментов волны РД индуцируются различными травматическими факторами, включая аппликацию химических веществ, таких как: повышенные концентрации калия, глутамата, ингибиторы натриевого насоса; а также имитацией патологических состояний: эпилептический статус, гипоксия, гипогликемия и ишемия.

В попытках понять фундаментальные механизмы РД научными группами разрабатываются собственные математические модели, которые симулируют распространение волны. Сами математические модели РД чаще всего рассматриваются в виде реакционно-диффузионных систем в двух пространственных измерениях, которые решаются численно. Такие модели воспроизводят фактические свойства волн в корковых структурах, фокусируясь на геометрии, времени и местоположению стимулов, однако во многом пренебрегают поведением отдельных клеток, участвующих в данном процессе. В свою очередь электрофизиологические эксперименты и эксперименты по кальциевой визуализации показывают, что поведение отдельных нейронов и глиальных клеток может разительно различаться во время РД. Более того, в настоящее время широко распространено описание нейронной активности и синаптических связей между нейронами как процессов, координируемых астроцитами – сложными разветвленными глиальными клетками, заполняющими корковое и гиппокампальное пространство перекрывающимися доменами, каждый из которых покрывает сотни отдельных дендритов и сотни тысяч синапсов. Ключевым компонентом астроцитарной сигнализации является динамика цитозольного Ca^{2+} , которая демонстрирует многомасштабные пространственно-временные паттерны от коротких локализованных событий элементарного Ca^{2+} (всплесков) до волн Ca^{2+} , распространяющихся по многим клеткам.

Нами были получены данные на переживающих срезах мозга с использованием кальций-чувствительных белков GCaMP6s, экспрессированных в астроцитах, которые демонстрируют мощные ответы астроцитов во время распространения волн РД. Эти данные показывают активную вовлеченность астроцитов в процессы распространения РД и могут быть использованы для уточнения существующих моделей, что позволит приблизиться к пониманию данного процесса.

Структурно-функциональная организация конечного мозга птиц

Обухов Д.К.^{1,*}, Цехмистренко Т.А.²

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

²*Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия*

*e-mail: dkobukhov@yandex.ru

Долгое время птицы оставались вне зоны внимания эволюционных физиологов из-за бытующего представления о низкой организации их конечного мозга вследствие отсутствия развитого неокортекса и сильного развития стриатума. Представлены данные, опровергающие эту концепцию. Несмотря на отсутствие типичного для мозга млекопитающих слоистого неокортекса, уровень организации конечного мозга птиц оказался очень высоким. Для нейронной структуры полушарий птиц характерно наличие сложной нейронной группировки, аналогичных корковым модулям млекопитающих, присутствие большого количества высокодифференцированных нейронов. Система таламо-кортикальных связей также сходна с млекопитающими. Распределение определенных нейромедиаторных систем в полушарии птиц полностью соответствует таковой у млекопитающих. Распределение зон экспрессии генов, контролирующих развитие кортикальных и субкортикальных зон полушарий у птиц и млекопитающих аналогично. Ряд птиц (особенно врановых) отличается высочайшим уровнем высшей нервной деятельности, сопоставимой с приматами и человеком. Таким образом необходимо в корне поменять существующие взгляды на организацию и эволюцию конечного мозга птиц.

Стресс до беременности и гормональные функции потомков: роль кортикостерона матери

Ордян Н.Э.^{1,*}, Пивина С.Г.¹, Акулова В.К.¹

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

*e-mail: neo@infran.ru

Современное общество в значительной степени подвержено действию психоэмоциональных стрессоров, которые в случае тяжести приводят к развитию психических заболеваний, таких как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Хорошо известно, что женщины страдают данным заболеванием чаще, чем мужчины. Болезнь может начаться до беременности и длиться до года после родов. Есть доказательства влияния ПТСР, которым матери болеют в течение беременности, на их детей и повышение риска развития этого заболевания в последующей жизни, что связано с изменением активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГАС). Это делает актуальным выявление механизмов последствий заболеванием ПТСР беременных у их потомков.

Цель исследования заключалась в изучение влияния формирования у самок крыс ПТСР-подобного состояния до беременности на активность ГАС их половозрелых потомков, а также исследовании реакции глюкокортикоидных гормонов в последнюю треть гестации у матерей при моделировании ПТСР до наступления беременности.

ПТСР моделировали у самок крыс с использованием парадигмы «стресс-рестресс», где травматический стресс и рестресс предъявляли самкам за 10 дней до спаривания с интактными самцами. На 14 и 20 дней гестации у самок определяли уровень кортикостерона в крови, а у их взрослых потомков анализировали активность ГАС в динамике стрессорного ответа на 30 мин иммобилизацию.

Показано, что моделирование ПТСР до беременности привело к повышению уровня кортикостерона в крови самок в последнюю треть беременности. Потомки самцы демонстрировали пролонгированный гормональный стрессорный ответ, а у потомков самок показана усиленная гормональная стрессорная реактивность и повышенная чувствительность ГАС к сигналу отрицательной обратной связи. Выявленные особенности активности ГАС у потомков самок с моделированием ПТСР до беременности соответствуют изменениям, показанным ранее для пренатально стрессированных крыс (Ordyan et al., 2020).

Сделано заключение, что повышенный уровень глюкокортикоидных гормонов в последнюю треть беременности у самок крыс, вероятно, является механизмом, опосредующим действие стресса до беременности на гормональную стрессорную реактивность потомков.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1023032400236- 8-3.1.4).

Список литературы

1. Ordyan NE, Pivina SG, Baranova KA, Rakitskaya VV, Akulova VK, Kholova GI. . Sex-dependent actions of prenatal stress on the activity of the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system in rats: the role of corticosteroid receptors in the brain. *Neurosci. Behav. Physiol.* 51(3): 357-366.

Характер адаптации к умственной нагрузке студентов педагогического университета, обучавшихся на первом курсе в 2026-м и 2006 годах

Отавина М.Л.^{1,*}, Огарышева Н.В.¹, Гаврилова И.Н.¹, Горбунова В.В.¹

¹*Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, Пермь, Россия*

*e-mail: otavina@pspu.ru

Проведен сравнительный анализ антропометрических и физиометрических параметров студентов первых курсов ПГГПУ нынешнего учебного года с данными 20-тилетней давности, взятыми из архива кафедры. Антропометрические показатели – рост, масса тела, окружность грудной клетки, сила кисти; физиометрические – показатели вариабельности ритма сердца (BPC), величины артериального давления (САД, ДАД и их производные) в покое и при умственной нагрузке. Кроме этих параметров у студентов был измерен уровень личностной и ситуативной тревожности (ЛТ и СТ) с использованием шкалы тревожности Спилбергера – Ханина.

Сравнительный анализ не обнаружил различий роста и окружности грудной клетки между студентами разных поколений. Однако масса тела у девушек в 2026 году больше, чем у их сверстниц в 2006-м; у юношей же, меньше сила кисти.

Показатели работы сердца и тонуса сосудов в состоянии относительного физиологического покоя не имеют существенных отличий ни у юношей, ни у девушек. Однако во время решения арифметических примеров реакция сердечно-сосудистой системы проявилась достоверным увеличением ЧСС и АД. При этом систолический объем не менялся, но из-за повышения ЧСС минутный объем крови (МОК) возрос.

Анализ кардиоинтервалограммы позволил оценить уровень напряжения регуляторных систем – симпатического, парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и степень давления на них центрального контура регуляции. Оптимальный баланс между ними складывается в зависимости от обстановки и направлен на минимизацию энергозатрат при самых разных, меняющихся внешних условиях. Предполагалось, что в наибольшей степени на УН отреагирует центральный контур регуляции. В наших исследованиях при УН проявилось равномерное усиление напряжения каждой из регуляторных систем. Это связано с тем, что каждый из контуров регуляции вносит свой уникальный вклад в общую картину приспособления организма к разным ситуациям.

Достаточно важным для осуществления адаптационных процессов считаем благополучие психической деятельности, в том числе фактор тревожности. Полученные данные свидетельствуют о низком и среднем уровне тревожности у студентов 2026-го года, тогда как в 2006-м регистрировался средний и высокий уровень тревожности.

Надпочечник человека через призму эволюции хромаффинных органов

Отлыга Е.Г.^{1,*}, Отлыга Д.А.¹, Прощина А.Е.¹, Кривова Ю.С.¹, Савельев С.В.¹

¹НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

*e-mail: Tsvetkovakaty@mail.ru

Надпочечник человека – комплексный орган, состоящий из стероидогенной коры и мозгового вещества, представленного хромаффинной тканью и синтезирующего катехоламины. По своему происхождению и функциям кора и мозговое вещество надпочечника – это два разных органа, объединившихся в процессе эволюции в единое целое. В филогенезе полное объединение этих структур произошло поздно, и даже в классе млекопитающих строение надпочечника и его эмбриональное развитие достаточно вариабельно. При этом большинство исследований развития надпочечника выполнено на лабораторных животных, а развитие надпочечников человека остаётся малоизученным. Данная работа выполнена на аутопсийном материале эмбрионов и плодов человека из коллекции лаборатории развития нервной системы НИИМЧ и отчасти восполняет эти пробелы.

Исследовано 33 эмбриона человека от 8 до 39 нед. п.м. (после менструации). Проводилось макроскопическое, гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с первичными антителами к тирозингидроксилазе, допамин-бета-гидроксилазе, фенилэтаноламин-N-метилтрансферазе, β III-тубулину, S100, двойное иммунофлуоресцентное исследование с антителами к тирозингидроксилазе и виментину. По результатам была предложена схема развития мозгового вещества надпочечников, включавшая 3 стадии по соотношениям субпопуляций крупных и мелких клеток:

- I. 8–12 нед. п.м.: миграция преимущественно крупных клеток в зачаток коры надпочечника;
- II. 12–22 нед.: резкое увеличение числа мелких клеток;
- III. после 22 нед. п.м.: уменьшение количества мелких клеток, преобладание крупных клеток.

Уточнена роль венадпочечниковых структур, таких как органы Цукеркандля (ОЦ), в морфогенезе мозгового вещества. Так, была показана миграция предшественников хромаффинных клеток из ОЦ в зачаток коры надпочечника, подтверждённая двойным иммунофлуоресцентным окрашиванием тирозингидроксилазой и виментином. Подобная роль венадпочечниковых структур в формировании мозгового вещества надпочечников отсылает к филогенезу этого органа, который формировался сначала путём инвагинации хромаффинного зачатка в зачаток коры (у кроликов), а затем – путём миграции хромаффинных клеток в корковый зачаток (у крыс).

Углубление знаний о сравнительной эмбриологии мозгового вещества надпочечника будет способствовать лучшему пониманию как нормального развития, так и патологий развития хромаффинных органов.

Работа выполнена в рамках государственного задания (FURG-2025-0031).

Нейропротекторный потенциал белка теплового шока GRP78, вводимого интраназально, при острой ишемии переднего мозга крысы

Пази М.Б.^{1,*}, Назаров И.Р.¹, Лапшина К.В.¹, Зорина И.И.¹, Екимова И.В.¹

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

*e-mail: pazi.mari@mail.ru

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) входят в тройку основных причин смертности в России. Краткосрочное снижение мозгового кровотока приводит к ишемии нервной ткани, вследствие которой в клетках происходит замедление или полная остановка энергетически затратного процесса биосинтеза и фолдинга белков, что в свою очередь приводит к накоплению неправильно свернутых белков в клетке и активации стресса ЭПР. При длительном, превышающем адаптивные способности клетки, стрессе происходит апоптоз нейронов и развитие нейровоспаления.

Индукция экспрессии GRP78, белка теплового шока, или его центральное введение при ишемии мозга снижают уровень маркеров стресса ЭПР и приводят к повышению выживаемости клеток нервной ткани. Однако исследования по центральному введению GRP78 при ишемии мозга отсутствуют. Ранее в моделях нейродегенерации при развитии Паркинсон-подобной патологии и ограничения сна нами впервые был обнаружен нейропротекторный эффект GRP78 при его интраназальном введении, в основе которого лежит его способность проникать в клетки нервной ткани и оказывать антиапоптотическое и противовоспалительное действие. Мы полагаем, что повышение уровня GRP78 в головном мозге путем его интраназального введения в первые 2 ч после эпизода ишемии мозга будет противодействовать развитию стресса ЭПР и нейровоспаления в остром постишемическом периоде, что в свою очередь может препятствовать гибели нейронов и развитию сенсомоторного и когнитивного дефицитов в хроническом постишемическом периоде. В качестве модели ишемии переднего мозга будет использована транзиторная окклюзия общих сонных артерий в сочетании с гипотензией. Через 1 и 3 суток планируется оценить ранние эффекты интраназально введенного GRP78 на уровень маркеров стресса ЭПР и маркеров нейровоспаления методами ПЦР в реальном времени и Вестерн-блоттинга. Данный подход представляется весьма перспективным, так как интраназальное введение является малоинвазивным способом доставки препарата, и может быть выполнено период критически важного терапевтического «окна» не только в рамках стационара, но и при оказании скорой медицинской помощи.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-01110, <https://rscf.ru/project/25-25-01110/>.

Метаболизм как отражение К- и г-стратегий эволюционного развития

Парнова Р.Г.^{1,*}

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

*e-mail: rimma_parnova@mail.ru

Согласно теории г/К стратегий, естественный отбор может идти по двум перекрывающимся сценариям. К-стратегия (стабильная среда, высокая конкуренция) даёт малочисленное потомство с заботой о нём, низкую смертность, крупные размеры и слабые колебания численности. г-Стратегия (нестабильная среда) предполагает быструю смену поколений, высокую плодовитость, мелкие размеры особей, способность к широкому расселению и резкие колебания численности. «Чистых» стратегов немного, но типичная г-стратегия присуща большинству насекомых.

Следствием высокой скорости размножения г-стратегов является резкое ускорение мутационного процесса, которое в свою очередь ведет к морфо-физиологической и биохимической пластичности. Важные биохимические особенности насекомых, отличающие их от позвоночных животных, могут быть рассмотрены с точки зрения следования г-стратегии, направляющей энергетические ресурсы на быстрый рост, интенсивность размножения и скорость смены поколений, в ущерб механизмам, обеспечивающим продолжительность жизни отдельного организма. Реализация принципа «живи ярко, умри молодым» обеспечивается у насекомых интенсивным уровнем энергетического метаболизма при поддержании крайне высокого уровня сахара в гемолимфе, запасаемого в виде химически инертной трегалозы, расщепление которой быстро обеспечивает потребность в глюкозе. Однако высокая скорость потребления кислорода и активность ферментов дыхательной цепи при слабой антиоксидантной защите и репарации ДНК ведут к быстрому повреждению клеток. По всей вероятности, именно этим объясняется отсутствие или низкое содержание в липидах насекомых длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, чувствительных к окислению. Если у позвоночных независимо от типа питания эти жирные кислоты являются обязательными компонентами липидов ЦНС, обеспечивая в том числе когнитивные функции, то насекомые демонстрируют слабое развитие или отсутствие энергозатратного биосинтеза ненасыщенных жирных кислот, включая в состав липидов мозга те жирные кислоты, которые они получают из пищи. Отказ от лишних энергозатрат демонстрирует и ионный состав гемолимфы. Растительноядные насекомые, потребляющие пищу с большим количеством калия, выработали механизмы, позволяющие сохранять высокую концентрацию калия и низкую натрия в гемолимфе, что радикально отличает их от позвоночных животных, поддерживающих гомеостаз ценой больших энергозатрат. Насекомые могут принципиально менять соотношение Na^+/K^+ в гемолимфе в ходе метаморфоза или смене питания.

Список примеров реализации г-стратегии на уровне метаболизма может быть значительно шире. Очевидно, однако, что г-стратегия обеспечила огромный адаптивный потенциал, позволившим насекомым освоить практически все экологические зоны суши и пресных водоемов и достичь непревзойденного видового разнообразия.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (№ 075-00264-26-00).

Исследование методов дообучения нейросетевых моделей для сегментации изображений дендритов

Пегова М.И.^{1,*}, Штейнберг Г.Д.¹, Пчицкая Е.И.¹

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: pegova.mi@edu.spbstu.ru

Исследование морфологии дендритных шипиков является одной из важных задач при изучении нейродегенеративных заболеваний, поскольку изменение размеров, формы и плотности дендритных шипиков тесно связаны с процессами обучения, консолидации памяти и синаптической пластичности.

Современные методы исследования дендритных шипиков основаны на автоматической и полуавтоматической обработке серий микроскопических изображений, включающей сегментацию дендрита по стеку, отделение дендритных шипиков от ствола дендрита и последующее трехмерное восстановление дендритных структур. Качество сегментации может существенно снижаться при изменении метода микроскопии, уровня шума, контрастности изображений (Guan et al., 2024a). Поэтому в автоматической сегментации дендритных шипиков всё более важную роль играет адаптация нейросетевых моделей к конкретным экспериментальным данным.

Для дообучения и валидации модели нейросетевой сегментации использовались два набора данных с сериями изображений дендритных сегментов первичных кортикальных культур нейронов, полученных методом структурированной иллюминационной микроскопии (SIM) (Guan et al., 2024b). Разрешение изображений составляло 0.037 мкм/пиксель по осям X и Y, с шагом по оси Z – 0.12 мкм. Наборы данных включали изображения нейронов со сверхэкспрессией GFP и DISC1 с дополнительным иммуоцитохимическим мечением PDZ-RhoGEF и флуоресцентных маркеров. Для обоих наборов была выполнена сегментация с помощью нейросетевой модели SpineTool2, предварительно обученной на двух независимых наборах данных: изображениях нейронов первичной культуры гиппокампа, трансфицированных плазмидой EGFP, полученных с помощью конфокального микроскопа Leica TCS SP8 с объективом $\times 100$, шагом 0.1 мкм по оси Z и разрешением 0.022 мкм/пиксель, а также изображениях дендритов со срезов гиппокампа мышей трансгенной линии M, полученных на конфокальном микроскопе Leica TCS SP8 с шагом 0.2 мкм по оси Z и разрешением 0.0189 мкм/пиксель (Ustinova, et al., 2024).

Для количественной оценки качества сегментации использовался коэффициент Дайса, рассчитанный на наборе изображений дендритных сегментов с экспертной разметкой. Анализ результатов показал, что дообучение модели SpineTool2 для её адаптации к новому типу данных позволяет повысить точность сегментации дендритов и дендритных шипиков, а также улучшить выделение тонких шеек шипиков.

Полученные результаты подтверждают эффективность применения нейросетевых методов и показывают перспективность использования дообучения предобученных моделей для адаптации к различным типам микроскопических данных.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-0025.

Список литературы

1. Guan X., Wu Y., Wang J., et al. 2024. DeepD3, an Open-Source Tool for Automated 3D Analysis of Dendritic Spines. Sci Rep 14:12618.
2. Guan, X., Wu, Y., Wang, J., et al. Microscopy Images of the Effects of PDZ-RhoGEF Manipulation on Dendritic Spines and Videos of Effects of PDZ-RhoGEF on Mouse Behavioral Phenotypes // Dryad Digital Repository. 2024. <https://doi.org/10.5061/dryad.0k6djhb9p>
3. Ustinova, A., Volkova, E., Rakovskaya, A., et al. Generate and analyze three-dimensional dendritic spine morphology datasets with spinetool software // Current Protocols. 2024. – V. 4. – P. 12. <https://doi.org/10.1002/cpz1.70061>.

Влияние вегетативного статуса на академическую успеваемость студентов медицинского института

Переломова И.В.^{1,*}, Атлас Е.Е.¹, Нестерова С.А.¹, Путилин Л.В.¹

¹Медицинский институт Тульского государственного университета, Тула, Россия

*e-mail: ketava@rambler.ru

Вариабельность ритма сердца – метод оценки вегетативного статуса, позволяющий сделать заключение о преобладании парасимпатического или симпатического отдела вегетативной нервной системы или же о нормотонии – состояния баланса между этими двумя компонентами (Бокерия и соавт., 2009).

Осенью 2025 года 175 студентов 4 курса прошли цикл по предмету «Медицинская реабилитация», по итогам которого они получили оценки на зачёте. Во время прохождения цикла студенты познакомились с методом оценки вегетативного статуса – вариабельностью ритма сердца и математическим анализом ритма сердца. Каждый студент имел возможность пройти обследование на аппарате ВНС-микро (Нейрософт, Иваново) и проанализировать свои результаты. Сравнение количественных показателей проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса в программе Statistica 12.0. Данные представлены как $M \pm SD$.

Обучающиеся были поделены на три группы в соответствии с их вегетативным статусом: нормотоники ($n = 97$; 55%), симпатотоники ($n = 56$; 32%), парасимпатотоники ($n = 22$; 13%).

Оценка студентов-парасимпатотоников была достоверно выше (4.5 ± 0.6 балла), чем у студентов из первой группы (4.0 ± 0.8 , $p = 0.02$) и из второй группы (3.9 ± 0.8 , $p = 0.004$).

Величина общей мощности (TP, ms^2) студентов-парасимпатотоников составила 6709 ± 3911 , что было достоверно выше, чем у нормотоников (3584 ± 2716 при $p = 0.00001$), и симпатотоников – 3135 ± 1823 ($p = 0.00001$).

Величина показателя VLF (%), характеризующего активность оси стресса (гипофиз-гипоталамус-кора надпочечников) оказалась достоверно выше как у нормотоников (44.7 ± 16.3), так и у симпатотоников (35.3 ± 15.2) в сравнении со студентами-парасимпатотониками (25.4 ± 13.4) при $p < 0.05$.

Вегетативный статус может влиять на успешность обучения в медицинском институте: парасимпатическая активированность может оказывать положительное влияние на академическую успеваемость.

Студенты с преобладанием парасимпатического отдела продемонстрировали наименьшую выраженность активности оси стресса.

Список литературы

1. Бокерия, Л. А. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. В. Волковская // Анналы аритмологии. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 21-32. – EDN KYGRHZ.

Реакция макрофагов эндоневрия нерва и спинномозгового ганглия крысы на повреждение (иммуногистохимическое исследование)

Петрова Е.С.^{1,*}, Колос Е.А.¹

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: iempes@yandex.ru

Традиционно в исследованиях, посвященных нейропатической боли (НБ), основное внимание исследователей уделяется нервным клеткам и нейрон-глиальным взаимодействиям. Однако в последние годы в развитии НБ отмечается важная роль иммунных клеток, локализующихся в нервных проводниках и ганглиях. Целью настоящей работы явилось иммуногистохимическое исследование макрофагов в седалищном нерве и спинномозговом ганглии крысы после повреждения. В работе использовались крысы Вистар массой 200–250 г ($n = 20$). Исследование выполнено на двух моделях: экспериментальной модели системного воспаления (пероральное однократное введение ЛПС, 2 мг на кг) и модели механической травмы нерва путем наложения лигатуры (40 с). В разные сроки после повреждения фрагменты седалищного нерва и спинномозговые ганглии (СМГ) фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида, обезвоживали и заливали в парафин. Идентификацию макрофагов осуществляли с помощью иммуногистохимической реакции на белок Iba-1, маркер мононуклеарных фагоцитов (с использованием кроличьих моноклональных антител к Iba-1 (клон JM36-62) в разведении 1:1000, Nuabio, Китай). Установлено, что в ответ на механическую травму в эндоневрии седалищного нерва крысы уже через час наблюдается активация резидентных макрофагов, которая проявляется увеличением объема их цитоплазмы и утолщением отростков. Полученный факт свидетельствует о том, что именно резидентные макрофаги являются первыми клетками, реагирующими на повреждение и запускающими процессы валлеровской дегенерации с последующей регенерацией нервных волокон. Используя модель системного воспаления показано, что через 1 сут после введения ЛПС в ганглиях увеличивается количество Iba-1-иммунопозитивных клеток вдвое. Спинномозговые ганглии и периферические нервные проводники являются основными структурами, участвующими в развитии НБ. Предполагается, что изучение нейроиммунной дисфункции открывает возможности для дальнейшей разработки терапевтических подходов к лечению хронической боли. Выявление в настоящем исследовании ранней реакции Iba-1⁺ макрофагов на повреждения разной природы свидетельствует в пользу гипотезы о важной роли иммунных клеток в развитии НБ. Таким образом, в работе продемонстрирована ранняя реакция резидентных макрофагов эндоневрия нерва и СМГ на разные типы повреждения. Дальнейшие исследования в этом направлении могут иметь значение для разработки новых подходов в изучении патогенетических основ нейропатической боли и разработки новых методов диагностики и лечения.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «ИЭМ».

Влияние обработки гонадотропином на экспрессию гипоталамических генов, регулирующих репродукцию и аппетит, у крыс с синдромом поликистозных яичников

Печальнова А.С.^{1,*}, Деркач К.В.¹, Зорина И.И.¹, Черненко Е.Е.¹, Шпаков А.О.¹

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

*e-mail: pechalnova.alena@gmail.com

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – широко распространенное эндокринное заболевание у женщин, которое характеризуется фенотипом поликистозных яичников, нарушенным эстральным циклом, гиперандрогенией, и ведет к бесплодию. Сведения о влиянии СПКЯ на экспрессию гипоталамических генов, вовлеченных в контроль пищевого поведения и репродукции, фрагментарны и противоречивы, а в отношении модели СПКЯ, индуцированной дегидроэпиандростероном (ДГЭА), отсутствуют. Целью работы было изучить экспрессию гипоталамических генов, кодирующих орексигенный агути-подобный пептид (*Agrp*), проопиомеланокортин (*Pomc*), прекурсор анорексигенных меланокортинов, рецептор киспептина (*Gpr54*), и прекурсор гонадолиберина (*Gnrh*), контролирующих активность гонадной оси.

Для экспериментов использовали самок крыс Wistar (возраст перед обработкой ДГЭА – 42–45 дней). ДГЭА вводили в течение 3 недель в дозе 6 мг/100 г/сутки. На 2-й и 3-й неделях забирали вагинальные мазки для оценки фазы эстрального цикла, и крыс с нерегулярным циклом рассматривали как СПКЯ-группу. Часть СПКЯ-крыс обрабатывали Фоллимагом (20 МЕ/крысу) и дважды (с перерывом 24 ч) Цетротидом (50 мкг/крысу на 1 инъекцию) для стимуляции фолликулогенеза и блокирования продукции эндогенных гонадотропинов. Через 48 ч после Фоллимага крысам вводили хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) (25 МЕ/крысу). Формировали 5 групп ($n = 7$): Контроль, СПКЯ и три группы СПКЯ через 4, 16 и 24 ч после обработки ХГЧ.

В гипоталамусе ДГЭА-крыс с СПКЯ повышалась экспрессия гена *Pomc*, снижалось соотношение *Agrp/Pomc*, что указывает на смещение баланса в сторону анорексигенных факторов, а экспрессия *Gpr54* и *Gnrh* не менялась. Через 16 ч после обработки ХГЧ в гипоталамусе значимо повышалась экспрессия *Agrp* и почти в 10 раз возрастало соотношение *Agrp/Pomc* при снижении экспрессии *Pomc* и *Gnrh*. Повышенное соотношение *Agrp/Pomc* сохранялось через 24 ч, но было выражено в меньшей степени. Это указывает на консолидацию пищевых ресурсов через усиление орексигенных каскадов и на ослабление GnRH-индуцированной продукции гонадотропинов в условиях активации экзогенным ХГЧ. Тем самым, в гипоталамусе самок крыс с ДГЭА-индуцированным СПКЯ повышается экспрессия анорексигенного *Pomc*, а через 16 ч после обработки ХГЧ повышаются экспрессия орексигенного *Agrp* и соотношение *Agrp/Pomc*. Это указывает на роль баланса гипоталамических орексигенных и анорексигенных факторов в этиопатогенезе СПКЯ и об его изменении при стимуляции гонадотропинами.

Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Взаимосвязь сигнальных путей SERCA3, Caspase 3, RAGE и Sorcin в развитии клеточной адаптации и лекарственной устойчивости

Пещеренко С.С.^{1,*}, Зубарева Т.С.¹, Крылова Ю.С.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

*e-mail: peshherenko@mail.ru

Проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) при туберкулёзе изучается преимущественно на уровне возбудителя, тогда как молекулярные изменения в тканях пациента остаются недостаточно исследованными. Изменение экспрессии регуляторных белков в клетках макроорганизма может формировать условия, снижающие эффективность противотуберкулёзной терапии. Белки SERCA3, Caspase 3, RAGE и Sorcin, участвуют в регуляции кальциевого гомеостаза, апоптоза и стресс-воспалительных сигнальных путей. Их дисрегуляция при туберкулёзе способна приводить к нарушению программируемой гибели клеток, Ca^{2+} -обмена, развитию хронического клеточного стресса и персистенции инфекции. Несмотря на активное изучение данных молекул при неоплазиях лёгких, их роль в патогенезе туберкулёза и формировании резистентности у пациентов освещена недостаточно. При этом растёт число случаев латентного развития рака лёгких у больных туберкулёзом, что указывает на возможную общность молекулярных механизмов.

Исследование проводилось на полученных при оперативном вмешательстве тканях лёгких пациентов с диагностированным туберкулёзом легкого. В анализ включены группы с множественной (МЛУ), пре-широкой (пре-ШЛУ), широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью и группа, монорезистентная к изониазиду. Экспрессию SERCA3, Caspase 3, RAGE и Sorcin определяли иммуногистохимическим методом с последующей количественной оценкой относительной площади экспрессии: площадь экспрессии белка в поле зрения отнесенная к площади ткани в поле зрения.

Установлено статистически значимое повышение экспрессии Caspase 3 в зонах туберкулёзного воспаления относительно интактной ткани, однако значимых различий между группами с различными типами ЛУ не выявлено. Экспрессия SERCA3 также повышена в очагах воспаления, за исключением группы МЛУ, где значимого увеличения не зафиксировано. Отмечена тенденция к снижению экспрессии SERCA3 при расширенных формах резистентности. Экспрессия Sorcin была выше в очагах воспаления во всех исследуемых группах, наиболее выражено – при монорезистентном туберкулёзе. Для RAGE, напротив, характерно снижение экспрессии в патологических участках лёгочной ткани независимо от профиля лекарственной устойчивости.

Выявлены выраженные изменения экспрессии SERCA3, Caspase 3, RAGE и Sorcin в тканях лёгких при туберкулёзе. Нарушение кальциевого гомеостаза, дисрегуляция апоптоза и снижение экспрессии RAGE могут способствовать персистенции инфекции и формированию ЛУ, наряду с механизмами защиты самой *Mycobacterium tuberculosis*.

Список литературы

1. Агафонов Г. М., Кудряшов Г. Г., Крылова Ю. С., Зубарева Т. С., Кветной И. М., Яблонский П. К. 2024. Рак и туберкулез легких: обзор ключевых особенностей молекулярных механизмов сочетанной патологии. Успехи физиологических наук. том 55, № 3, с. 58–74.

Профиль стероидогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с бесплодием в программе вспомогательных репродуктивных технологий

Ползиков М.А.^{1,*}, Квашнина Е.В.², Ушакова Т.И.¹, Юрасов В.В.³, Сергеев О.В.^{4,5,6}

¹ООО «АйВиФарма», Москва, Россия

²Клиника репродукции человека «Центр ЭКО-Партус», Екатеринбург, Россия

³ООО «Метаметрикс», Москва, Россия

⁴Сколковский институт науки и техники, Москва, Россия

⁵Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁶Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

*e-mail: mikhail.polzиков@gmail.com

Проблема лечения бесплодия в настоящее время приобретает не только медицинское, социально-демографическое, но и экономическое значение. Существуют оценки, согласно которым с проблемами бесплодия сталкиваются до 20% населения репродуктивного возраста (15–49 лет), до 17% браков бесплодны (Башмакова и др., 2023). Наряду с ростом проблемы бесплодия и убывания населения в большинстве стран мира в последнее двадцатилетие происходило увеличение частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Так, в 2018 г. с помощью методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в РФ родилось 2% детей, а в 2019–2020 гг. около 2.5% детей, а в Дании, Бельгии, Словении около 6% (Башмакова и др., 2023). Основой метода ЭКО является стимуляции яичников женщины гонадотропными гормонами с целью развития множества фолликулов для последующей аспирации созревших ооцитов и их оплодотворения *in vitro*. Протоколы лечения совершенствуются, но повысить эффективность лечения бесплодия выше достигнутых в последнее десятилетие 25–30% на сегодняшний день не удастся. Поэтому разработка новых подходов к оценке как овариального резерва пациенток и применяемых протоколов стимуляций яичников, так и разработка новых методов активации фолликулогенеза у человека с целью получения ооцитов, компетентных к оплодотворению, является приоритетным подходом для увеличения эффективности методов ЭКО.

Уровни 23 стероидных гормонов в 337 образцах фолликулярной жидкости от 328 пациенток в программе ЭКО определяли методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС/МС в проспективном, наблюдательном, анонимном, когортном, не сравнительном исследовании, проводившемся в 18 специализированных клиниках ЭКО в 2022–2024 гг.

Продemonстрировано, что профиль стероидных гормонов в фолликулярной жидкости различается у пациенток в исследовании и ассоциирован с овариальным резервом, а также связан с ответом яичников на проводимую гормональную терапию и эффективностью программы ЭКО в целом. Выявлены стероиды и их соотношения, уровень которых коррелирует с количеством эмбрионов хорошего качества на 5 день развития, доступных для переноса в полость матки.

Таким образом, комплексный анализ стероидных гормонов в фолликулярной жидкости может стать основой для формирования будущих перспективных подходов для повышения эффективности методов ЭКО.

Исследование одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка № 9 от 27.05.2022 г.).

Список литературы

1. Башмакова Н.В., Новоселова Е.Н., Назаренко Т.А. и др. Реальная клиническая практика лечения бесплодия в России: мнение 425 врачей-репродуктологов. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2023;17(6):680-706.

Влияние мексидола на содержание мозгового натрийуретического пептида в кардиомиоцитах правого предсердия крыс с хронической сердечной недостаточностью

Половинкина А.А.^{1,*}, Бугрова М.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

*e-mail: skokova1999@yandex.ru

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) – диагностический и прогностический маркер кардиоваскулярных патологий. На сегодняшний день хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Одним из препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием, применяемых в кардиологии, является Мексидол. Цель работы – оценить влияние Мексидола на содержание МНП в гранулах секреторных кардиомиоцитов правого предсердия крыс с хронической сердечной недостаточностью.

Эксперимент проводился на 40 самцах крыс Вистар. ХСН моделировали путем плавания до утомления с введением мезатона (21 сутки), далее после отмены нагрузки, одной группе животных в течение 14 суток вводили Мексидол. Ткань правого предсердия контрольных и опытных животных обрабатывали для трансмиссионной электронной микроскопии, затем для выявления клеточной локализации и подсчета гранул с МНП на ультратонких срезах проводили иммуноцитохимические реакции. Считали гранулы двух типов: А – (с «четкой» мембраной) осуществляющие накопление и хранение пептида, и В – (с «размытой» периферией) выделяющие гормон в саркоплазму. Для анализа данных использовали непараметрический тест Манна-Уитни.

Через 14 суток после отмены нагрузки в исследуемых группах с моделированной ХСН наблюдалось разное распределение гранул. В группе с введением Мексидола выявили уменьшение содержания гранул А типа – на 75%, В – на 68% и общего количества – на 73% по сравнению с животными на 21 сутки эксперимента. Цифровые значения превышали интактные показатели, но свидетельствовали о положительной динамике восстановления к норме.

В контрольной группе наблюдали снижение числа А гранул на 22% относительно показателей животных с ХСН.

Таким образом, через 14 дней отмены нагрузки после моделирования ХСН использование Мексидола демонстрирует кардиопротекторный эффект препарата, проявляющийся в снижении гиперпродукции МНП и ослаблении миокардиального стресса.

Лечебный потенциал пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 и аутопробиотических энтерококков при экспериментальном сахарном диабете 2 типа у крыс

Полозов А.С.^{1,*}, Дмитриева Ю.В.², Громова Л.В.², Ермоленко Е.И.³, Шпаков А.О.¹

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

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

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

*e-mail: polozovalexandr20@gmail.com

Для сахарного диабета 2 типа (СД2) характерны хроническая гипергликемия, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и усиление кишечной абсорбции глюкозы. Наряду с метформином – стандартным препаратом первого ряда в терапии СД2 – значительный интерес представляют стратегии, направленные на регуляцию кишечной микробиоты, включая применение пробиотиков и аутопробиотиков, способных нормализовать глюкозный гомеостаз путем влияния на всасывание в ЖКТ. Целью данной работы была оценка воздействия пробиотика *E. faecium* L3, аутопробиотических энтерококков и их комбинации с метформином на скорость энтеральной абсорбции глюкозы и гликемический статус у крыс с СД2.

Моделирование СД2 проводили на самцах крыс линии Wistar путём 13-недельной высокожировой диеты (ВЖД) и внутрибрюшинного введения стрептозотоцина (30 мг/кг) в начале 9-й недели эксперимента. Животных распределяли по 7 группам: интактный контроль (стандартный корм и ВЖД), нелеченый СД2, СД2+метформин, СД2+пробиотик, СД2+метформин+пробиотик, СД2+аутопробиотик. Терапевтическое вмешательство продолжалось 4 недели на фоне сохранения ВЖД. Оценку глюкозной толерантности и инсулинорезистентности выполняли с помощью орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и инсулинотолерантного теста (ИТТ) соответственно. Интенсивность кишечного всасывания глюкозы определяли по оригинальной методике, учитывающей среднюю скорость добровольного потребления 20% раствора глюкозы животными после 18-и часовой пищевой депривации.

Монотерапия пробиотиком и аутопробиотиком достоверно ослабляла гипергликемический ответ в ОГТТ и повышала инсулиновую чувствительность (ИТТ), причём при сочетании пробиотика с метформином наблюдался аддитивный эффект. В группе СД2+метформин+пробиотик величина AUC (площадь под гликемической кривой в ОГТТ) снижалась на 35% по сравнению с показателем у нелеченых животных с СД2. Скорость абсорбции глюкозы в тонком кишечнике значительно уменьшалась как после введения пробиотика (в том числе в комбинации с метформином), так и после курса аутопробиотика.

Пробиотический штамм *E. faecium* L3 и аутопробиотические энтерококки обладают гипогликемической активностью при СД2, снижая энтеральную абсорбцию глюкозы и восстанавливая чувствительность тканей к инсулину. Совместное применение пробиотика с метформином усиливает эти эффекты, что обосновывает целесообразность включения *E. faecium* L3 и аутопробиотических энтерококков в комплексную фармакотерапию СД2.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Изменение постпрандиального ответа фосфопротеома скелетной мышцы человека при развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа

Попов Д.В.^{1,*}, Подкуйченко Н.В.^{1,2}, 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, Якупова Э.И.¹

¹Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия

³ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия

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

⁵НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

*e-mail: danil-popov@yandex.ru

Снижение инсулинозависимого поглощения глюкозы скелетными мышцами играет ключевую роль в развитии сахарного диабета 2 типа. В отличие от предыдущих работ, изучавших изменение фосфорилирования отдельных сайтов или фосфопротеомного профиля скелетной мышцы человека в ответ на инсулин (эугликемический-гиперинсулинемический клэмп-тест), в настоящей работе впервые исследовали изменения сигнализации скелетной мышцы в ответ на прием смешанной пищи, нормированной на массу тела (моделирование естественного постпрандиального ответа).

Биопсические пробы были взяты из *m. vastus lateralis* до и после приема смешанной пищи, нормированной на массу тела. Сопоставление ответа у здоровых людей ($n = 9$), пациентов с ожирением ($n = 9$) и пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа ($n = 8$) позволило охарактеризовать изменения сигнального ответа, характерные для сахарного диабета 2 типа и для развития этой патологии (сопоставление двух групп пациентов). С помощью масс-спектрометрического анализа были исследованы изменения фосфопротеомного профиля (~5 тыс. фосфосайтов) и выявлены ключевые киназы, ассоциированные с этими изменениями.

Прием пищи, нормированной на массу тела, вызвал у пациентов обеих групп сопоставимую со здоровыми людьми активацию митогенной (МК03/01 [ERK1/2]) и метаболической (PI3K–АКТ) ветвей канонического инсулинового каскада (среди детектированных нами фосфосайтов). Это и результаты анализа белков, изменивших постпрандиальный уровень фосфорилирования только у здоровых людей, дают основание предположить, что нарушение инсулинозависимого поглощения глюкозы скелетными мышцами пациентов связано, главным образом, с нарушением регуляции транслокации GLUT4-содержащих везикул, а развитие нарушений в захвате глюкозы у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа связано с кумулятивным накоплением этих изменений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 25-25-20099.

Нейрофизиологические детерминанты десинхронозов у спортсменов в экстремальных климатических условиях Севера

Попова М.А.^{1,*}, Засыпкин Т.В.¹

¹БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный педагогический университет,
Сургут, Россия

*e-mail: m_a_popova@mail.ru

Высокоширотные климатические условия характеризуются комплексом экстремальных факторов: полярный день/ночь, геомагнитные бури, низкие температуры и гипоксия. У спортсменов, тренирующихся в таком режиме, десинхроноз становится ключевым лимитирующим фактором работоспособности, опережая по значимости мышечную усталость. *Цель работы:* выявление нейрофизиологических детерминант десинхронозов у спортсменов циклических видов спорта при адаптации к климатическому стрессу Севера.

Обследовано 48 квалифицированных спортсменов (мужчины, 18–25 лет), тренирующихся в ХМАО – Югре. Проводили анкетирование по Питтсбургскому опроснику качества сна, оценку личностной и реактивной тревожности, регистрировали ЭЭГ, скорость психомоторных реакций, вариабельность сердечного ритма, суточный профиль артериального давления (СПАД), мелатонина и кортизола.

Десинхроноз оценивали по индексу циркадной дестабилизации. У 78% спортсменов выявлено нарушение качества сна; зарегистрирован внутренний десинхроноз: пик секреции мелатонина смещался на 4–6 ч относительно геофизической ночи, а утренний кортизоловый всплеск нивелировался ($p < 0.01$). Отмечена высокая частота феномена «полярной бессонницы». У 65% спортсменов время засыпания коррелировало с мощностью тета-ритма в затылочных отведениях. При этом парадоксально возрастала латентность фазы медленного сна, что формировало порочный круг: тревога → β -активация → глубокий дефицит восстановления. На фоне полярного дня наблюдалось угнетение α -ритма ЭЭГ (индекс снижен на 37%) при нарастании высокочастотной бета-активности (20–30 Гц), что указывает на состояние «вынужденного бодрствования» и истощение тормозных систем коры. Вестибуло-визуальное несоответствие вызывало достоверное снижение точности сложных двигательных реакций на 28% ($p < 0.05$) при одновременном росте мышечного тремора, связанного с дефицитом дофаминергической регуляции базальных ганглиев. У 65% спортсменов выявлены патологические СПАД с недостаточным снижением АД в ночное время.

Нейрофизиологическими детерминантами десинхроноза у спортсменов на Севере выступает не просто «сбой часов», а устойчивая патологическая реакция кортико-лимбического комплекса на фотопериодический хаос. Ключевые предикторы: подавление α -синхронизации и инверсия кортизолового ритма, коррелирующие с нарушениями суточного профиля АД. Это требует разработки не только режимных, но и нейрометаболических протоколов коррекции, включающих хрономодулированный прием мелатонина, а не только хроноадаптацию.

Гетерозиготная мутация коннексина 26 вызывает регион-специфический синаптический дисбаланс и компенсаторную ГАМК-адаптацию, ассоциированную со снижением тревожности

Постникова Т.Ю.^{1,*}, Диеспиров Г.П.¹, Бабич А.А.¹, Зубарева О.Е.¹, Зайцев А.В.¹

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

*e-mail: tapost2@mail.ru

Коннексин 26 (Cx26) – один из белков щелевых контактов, экспрессируемых в астроцитах и формирующих глиальный синцитий. Гомозиготные мутации Cx26 вызывают глухоту, однако последствия гетерозиготных мутаций для функций центральной нервной системы остаются практически неизученными. Экспрессия Cx26 в гиппокампе и коре предполагает его роль в регуляции баланса возбуждения и торможения и эмоционального поведения.

Цель работы – исследовать влияние гетерозиготной мутации Cx26^{+/-} у мышей линии DBA на синаптическую передачу, возбудимость нейрональных сетей и тревожноподобное поведение.

Использованы регистрация полевых потенциалов в поле CA1 гиппокампа (базовая передача, парно-импульсное облегчение – PPF; эпилептиформная активность в 4-аминопиридиновой (4-AP) модели); метод patch-clamp (биофизические свойства нейронов CA1 и спонтанные ГАМК-токи – sIPSC), иммуногистохимия (с-Fos/NeuN после введения подпороговой дозы пентилентетразола – ПТЗ, 40 мг/кг), а также тесты приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) и открытого поля (ОП).

У мутантов Cx26^{+/-} выявлено значимое увеличение PPF на интервалах 30 и 50 мс, указывающее на снижение вероятности высвобождения глутамата из терминалей CA3, при сохранной базовой передаче и нормальной возбудимости аксонов. Биофизические свойства пирамидных нейронов CA1 оставались интактными за исключением увеличения латентности потенциала действия. Зарегистрировано увеличение амплитуды и замедление спада sIPSC ($p < 0.01$) при неизменной частоте событий, что свидетельствует о постсинаптической адаптации ГАМК-рецепторов. Несмотря на пресинаптический дефект, эпилептиформная активность в 4-AP модели в поле CA1 не отличалась от контроля. В ответ на ПТЗ в поле CA3 наблюдалось снижение с-Fos ($p = 0.04$), тогда как в CA1 различия не достигали значимости; в моторной коре выявлено генерализованное снижение с-Fos ($p = 0.004$). В ПКЛ мутанты демонстрировали уменьшение времени в закрытых рукавах ($p = 0.01$) и увеличение выглядываний ($p = 0.03$) при сохранной двигательной активности в открытом поле.

Гетерозиготная мутация Cx26 вызывает регион-специфический синаптический дисбаланс: пресинаптическое снижение высвобождения глутамата и постсинаптическую ГАМК-адаптацию в гиппокампе, которая успешно компенсирует дефект в CA1, но не в CA3 и моторной коре. Коровая гипоактивность коррелирует со снижением поведенческих проявлений тревожности. Полученные данные раскрывают критическую роль астроцитарного Cx26 в поддержании регион-специфического баланса возбуждения/торможения и в модуляции эмоционального поведения.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Изучение нейропротекторных свойств мексидола на модели острой ишемии на переживающих срезах гиппокампа крыс

Постникова Т.Ю.^{1,*}, Грифлюк А.В.¹, Диеспиров Г.П.¹, Ким К.Х.¹, Зайцев А.В.¹, Вознюк И.А.³, Ковальчук С.Н.²

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

² ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Москва, Россия;

³ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

*e-mail: tapost2@mail.ru

Ишемическое повреждение головного мозга сопровождается быстрым нарушением энергетического обмена и синаптической передачи. Модель кислородно-глюкозной депривации (OGD) на переживающих срезах гиппокампа позволяет оценивать прямые нейропротекторные эффекты препаратов в отсутствие системных сосудистых факторов.

Цель работы. Определить концентрацию мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцината), обеспечивающую максимальное восстановление синаптической передачи после OGD, и оценить связанные с этим изменения нейронального и астроцитарного компонентов гиппокампа.

Материалы и методы. Исследование выполнено на горизонтальных переживающих срезах мозга половозрелых самцов крыс Вистар. В поле CA1 регистрировали полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) при стимуляции коллатералей Шаффера. Срезы распределяли в группы нормоксии, OGD без препарата и OGD с мексидолом 0,1; 0,3; 1,0 или 3,0 мМ. Протокол включал 40 мин преинкубации, 13 мин OGD и 60 мин реперфузии. Оценивали развитие и латентность аноксической деполяризации (AD), восстановление амплитуды пВПСП и кривые «вход–выход». После регистрации выполняли окраску по Нисслю и иммуногистохимическое исследование GFAP; статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В группе OGD без препарата AD развивалась в 100% срезов (7/7), тогда как при 1,0 мМ мексидола — в 37,5% (3/8). Через 50–60 мин реперфузии амплитуда пВПСП восстанавливалась до $13 \pm 4\%$ исходного уровня в группе OGD, до $61 \pm 9\%$ при 0,3 мМ, до $87 \pm 10\%$ при 1,0 мМ и до $43 \pm 15\%$ при 3,0 мМ мексидола. При 1,0 мМ восстановление не отличалось от нормоксии ($99 \pm 1\%$; $p = 0,68$), но было выше, чем при OGD без препарата ($p < 0,001$). При 0,3 и 1,0 мМ полностью восстанавливалась эффективность синаптической передачи по данным кривых «вход–выход», тогда как пресинаптический популяционный спайк существенно не изменялся. OGD не вызывала значимого изменения плотности нейронов CA1, но увеличивала площадь GFAP-иммунореактивности с $4,17 \pm 0,24\%$ в нормоксии до $5,98 \pm 0,41\%$; мексидол 1,0 мМ снижал её до $3,83 \pm 0,19\%$ ($F(2,16) = 14,30$; $p = 0,0003$).

Заключение. Мексидол проявляет выраженный концентрационно-зависимый нейропротекторный эффект в модели острой ишемии *in vitro*. Была подобрана эффективная концентрация, при которой снижалась вероятность аноксической деполяризации, улучшалась синаптическая передача и предотвращалось усиление астроцитарной GFAP-реактивности. Полученные данные обосновывают использование мексидола для дальнейшего изучения механизмов его противоишемического действия.

Работа выполнена по заказу ООО «НПК «ФАРМАСОФТ».

Литература

1. Мотин В.Г., Яснецов В.В., Забозлаев А.А., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Электрофизиологическое исследование механизма действия мексидола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 1. С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-1-3-7.
2. Яснецов В.В., Воронина Т.А. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73, № 4. С. 2–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2010-73-4-2-7.

Трансгенерационное влияние пренатальной гипоксии матери: дисфункция глюкокортикоидной системы и депрессивно-подобный фенотип потомства

Потапова С.С.^{1,*}, Тюлькова Е.И.¹, Ветровой О.В.¹

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

*e-mail: sofiya-potapova@mail.ru

Гипоксия во время беременности может иметь долгосрочные негативные последствия для здоровья потомства. Считается, что материнский глюкокортикоидный стресс играет ключевую роль в нарушении нормального развития головного мозга плода, приводя к неврологическим и эндокринным патологиям во взрослом возрасте. Эти изменения сохраняются на протяжении всей жизни и могут передаваться будущим поколениям. Целью данного исследования было изучение изменений в глюкокортикоидной системе в течение жизни потомства самок крыс, подвергшихся пренатальной гипоксии (ППГ).

Исследование проводили на крысах линии Вистар. На 14–16 дни беременности самки крыс подвергались воздействию тяжелой гипобарической гипоксии (180 мм рт. ст., 3 сеанса по 3 часа, интервал между сеансами 24 часа). В возрасте трех месяцев самок контрольной группы и самок, подвергавшихся пренатальной гипоксии, скрещивали с интактными самцами. Дальнейшие исследования проводили на взрослых и стареющих самцах второго поколения.

У ППГ крыс наблюдалось снижение исследовательской активности и депрессивно-подобное поведение, прогрессирующее с возрастом. Было обнаружено повышение содержания белка ПОМК/АКТГ в гипофизе, а также повышение концентрации кортикостерона в крови и гиппокампе, сопровождающееся повышением содержания мРНК глюкокортикоид-зависимых генов.

Таким образом, последствия пренатальной гипоксии оказывают негативное влияние даже на второе поколение, проявляясь в нарушении работы глюкокортикоидной системы и депрессивно-подобном фенотипе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-75-10002).

S аллель полиморфизма 5-HTTLPR гена транспортера серотонина модулирует влияние многолетней когнитивной нагрузки на показатели мощности ЭЭГ у молодых и пожилых женщин

Приводнова Е.Ю.^{1,*}, Вольф Н.В.¹, Седых А.А.¹

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

*e-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

Характеристики ЭЭГ обладают высокой наследуемостью и стабильностью. Показаны изменения в мощности ритмов базовой ЭЭГ при старении и их прогностическая значимость в отношении снижения когнитивной эффективности. Это позволяет использовать ЭЭГ в качестве чувствительного индикатора возрастных перестроек в активности стареющего мозга.

Наблюдаемая гетерогенность старения мозга определяется генетическими и средовыми факторами. Поскольку серотонинергическая система мозга влияет на пластические перестройки мозга в течение жизни, мы рассмотрели полиморфизм 5-HTTLPR гена транспортера серотонина. Повышенная восприимчивость носителей S аллеля к социально-экономическому и эмоциональному благополучию позволяет рассматривать его как «аллель повышенной пластичности». Однако данные по влиянию когнитивных факторов почти отсутствуют.

Мы рассмотрели эффект полиморфизма 5-HTTLPR на показатели мощности ЭЭГ в зависимости от обусловленной профессиональной деятельностью многолетней когнитивной нагрузки – обогащающего средового фактора, модулирующего нейропластичность.

У 158 женщин младшего (МВ, 18–35 лет) и 119 старшего (СВ, от 55 лет) возраста была зарегистрирована базовая ЭЭГ при закрытых глазах и определены полиморфизмы 5-HTTLPR (SS, SL, LL генотипы). Выделены подгруппы с более высокой когнитивной нагрузкой – ученых (НД) – и испытуемых, не связанных с научной деятельностью (ННД). Взаимодействие ВОЗРАСТ x ГЕНОТИП x КОГНИТИВНАЯ НАГРУЗКА ($F(2, 265) = 4.508$; $p = 0.012$, $\eta^2 = 0.033$) было выявлено только для показателя передне-заднего градиента мощности дельта ритма (показатели в фронтальных областях минус показатели в париетально-окципитальных).

У носителей SS генотипа градиент был более выражен в группе СВ НД по сравнению с МВ НД ($p = 0.006$) и СВ ННД ($p = 0.028$). Усиление градиента у пожилых ученых SS генотипа может отражать возрастную реорганизацию активности мозга, потенциально связанную с поддержанием эффективного когнитивного контроля.

У носителей SL генотипа градиент был менее выражен в группе МВ ННД по сравнению с МВ НД ($p = 0.006$) и СВ ННД ($p = 0.003$). Повышение градиента в группе пожилых ННД SL можно рассматривать как хорошо изученный возрастной сдвиг активности от задних областей к передним, отражающий вовлечение неспецифических компенсаторных процессов. В условиях когнитивной нагрузки у носителей SL эти перестройки исчезают.

Отсутствие значимых различий у LL носителей подчеркивает опосредованные когнитивной нагрузкой пластические перестройки только у носителей S аллеля.

Временной фактор и морфофункциональный анализ при реализации динамического подхода к оценке осмотической хрупкости эритроцитов птиц

Присный А.А.^{1,2,*}, Гребцова Е.А.²

¹ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

*e-mail: andreypnisny@gmail.com

Осмотическая устойчивость эритроцитов традиционно оценивается по степени гемолиза в гипотонических растворах хлорида натрия. Морфометрический анализ, позволяющий количественно оценивать изменения размеров и формы эритроцитов без их разрушения, остаётся менее разработанным подходом, но открывает прямой доступ к оценке мембранного резерва ядерных эритроцитов (Singh et al., 2019).

Цель исследования: оценить осмотическую хрупкость эритроцитов цыплят по динамике морфометрических показателей при инкубации клеток в изотонической и гипотонической средах в разные промежутки времени.

Эксперименты проводили на гепаринизированной крови цыплят. Кровь, полученную от каждой особи, делили на пять проб: цельная кровь, инкубация в изотонической среде в течение одной минуты; инкубация в изотонической среде 30 минут; инкубация в гипотонической среде в течение одной минуты; инкубация в гипотонической среде 30 минут. Окрашивание микропрепаратов проводили по Романовскому-Гимзе.

Морфометрический анализ показал, что через минуту инкубации в изотонической среде объём и площадь эритроцитов уменьшились на 6% по сравнению с аутологичной плазмой, что указывает на временную адаптацию клеток к новой среде. Спустя 30 минут объём и площадь увеличились на 9% и 5.5% соответственно, что свидетельствует о набухании клеток из-за длительной инкубации. Минутная экспозиция клеток в гипотонической среде вызвала эффект, аналогичный изотонической – уменьшение объёма клеток на 6%. Однако по истечении 30 минут зафиксировано резкое увеличение объёма на 22% и площади на 12%. Это связано с осмотическим набуханием клеток из-за поступления воды, вызванным накоплением натрия, которое превышает потерю калия.

Предлагаемый динамический подход позволяет выйти за рамки традиционной «точечной» оценки осмотической хрупкости и получить комплексную характеристику. Для оценки осмотической устойчивости эритроцитов необходимо учитывать временную динамику клеточного ответа: при инкубации в гипотонической среде в первые минуты наблюдается фаза первичной адаптации, когда активируются транспортные механизмы. Спустя 30 минут развивается фаза компенсаторного набухания, когда клетки максимально используют мембранный резерв.

Список литературы

1. Singh S., Ponnappan N., Verma A., Mittal A. 2019. Osmotic tolerance of avian erythrocytes to complete hemolysis in solute free water. Sci Rep. V. 9(1): 7976.

Экспрессия эффекторов апоптоза и аутофагии в клетках Т-лимфобластной лейкемии MOLT-3 после РНК-интерференции сенсоров стресса эндоплазматического ретикулума PERK и IRE1 α

Прокопенко Е.С.^{1,*}, Соколова Т.В.¹, Надей О.В.,¹ Агалакова Н.И.¹

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

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

Опухолевые клетки способны выживать в условиях высокого уровня стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР), используя адаптивную реакцию развёрнутых белков (UPR), тесно связанную с защитной аутофагией. Умеренный стресс ЭР играет важную роль в поддержании роста и метастазирования клеток. Способность быстро активировать/деактивировать UPR определяет резистентность клеток к химиотерапии или положительные терапевтические ответы. С другой стороны, чрезмерный и длительный стресс ЭР приводит к апоптозу. Однако в раковых клетках разного происхождения взаимосвязь между различными ветвями UPR, апоптозом и аутофагией различается. Целью данной работы было установить роль сенсоров стресса ЭР PERK и IRE1 α в процессах апоптоза и аутофагии в клетках Т-лимфобластной лейкемии MOLT-3 методом РНК-интерференции.

Клетки MOLT-3 обрабатывали малыми интерферирующими РНК (si-PERK, si-IRE1 α или контрольными si-Cont) в течение 6 часов и далее культивировали в нормальных условиях в течение 72 часов. Экспрессию эффекторов апоптоза и аутофагии на уровнях мРНК и белка сравнивали с помощью ОТ-ПЦР и вестерн-блоттинга, соответственно.

РНК-интерференция PERK привела к значительному снижению экспрессии белка PERK и его гена *EIAF2AK3*, а также к снижению фосфорилирования его эффектора eIF2 α . Подавление активности PERK сопровождалось стимуляцией генов и белков апоптоза (Bax, каспаза-3, CHOP), в то время как уровни эффекторов аутофагии (ULK1, Beclin-1, LC3A/B) оставались стабильными. Сайленсинг IRE1 α привёл к снижению содержания белков IRE1 α , sXBP-1 и GRP78 в клетках, но к повышению экспрессии его гена *ERN1*. Нокдаун IRE1 α не влиял на уровни про-апоптотического белка Bax, но ингибировал каспазу-3, CHOP, JNK и сигнальные молекулы аутофагии (ULK1, Beclin-1, LC3A/B) как на транскрипционном, так и на трансляционном уровнях.

Эти результаты указывают на важную роль каскада PERK в выживании клеток MOLT-3 в условиях базального стресса ЭР, в то время как истощение PERK снижает их устойчивость к UPR-опосредованному апоптозу. Путь IRE1 α напрямую связан с аутофагия-зависимым апоптозом, хотя его ингибирование оказывает более сложное воздействие на клетки, вероятно, посредством активации как путей гибели, так и компенсаторных механизмов, способствующих выживанию. Различные последствия сайленсинга PERK и IRE1 α на эффекторы апоптоза и аутофагии ещё раз указывают на разнообразие регуляторных механизмов выживания раковых клеток и необходимость изучения их ответов на различные уровни и типы стресса ЭР.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 23-25-00316).

Соединения гиднеллума оранжевого (*Hydnellum aurantiacum*) активируют систему циклических нуклеотидов в тромбоцитах человека

Пронин Н.А.^{1,*}, Гамбарян С.П.¹

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

*e-mail: nikitapronin.platelets@gmail.com

Сердечно-сосудистые заболевания составляют одну из ведущих причин смертности в мире. Для профилактики возможных тромботических осложнений применяют антиагреганты, но их использование может быть ограничено побочными эффектами или резистентностью. При поиске новых биологически активных веществ (БАВ) важную роль играет исследование вторичных метаболитов природных источников – например, растений и грибов. *Hydnellum aurantiacum* – распространенный в России гриб, содержащий *n*-терфенилы – группу БАВ с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Ранее нами было показано наличие у них антитромбоцитарной активности. Целью работы является исследование механизмов действия природных *n*-терфенилов на тромбоциты человека.

22 вторичных метаболита, включая соединения **4** (2-O-benzoylatromentin) и **5** (2-O-benzoyl-5-O-ethylatromentin), были выделены на кафедре фармакогнозии СПХФУ из плодовых тел *H. aurantiacum*. Тромбоциты человека получали из крови здоровых добровольцев. Уровни активации α IIb β 3-интегринов и экстернализации фосфатидилсерина определяли методом проточной цитометрии, степень фосфорилирования белка VASP и расщепления каспазы 3 – вестерн-блоттингом.

Исследуемые *n*-терфенилы (90 μ M, 30 мин) оказывали разнонаправленное действие на тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов, при этом вещества с антитромбоцитарной активностью не вызывали их апоптоз. Наиболее сильный ингибирующий эффект проявили соединения **4**, **5** и **7** (10.6 ± 4.0 , $4.3 \pm 3.2\%$ и $9.6 \pm 2.9\%$). Вещества **4** и **5** вызывали фосфорилирование VASP, блокируемое ингибитором PKA (H89), что подтверждает их действие на cAMP/cGMP-зависимые сигнальные пути. Блокатор sGC (ODQ) не повлиял на фосфорилирование VASP, а блокатор AC (SQ22536) уменьшил эффект соединения **4**. Таким образом, действие соединения **4** может быть опосредовано активацией AC или G α_s PCR. В экспериментах с ингибиторами A $_{2A}$ и IP-рецепторов установлено, что эффект соединения **4** опосредован активацией A $_{2A}$ -рецепторов. Методом молекулярного докинга (AutoDock Vina) вещества **4** с тремя агонист-связанными структурами A $_{2A}$ -рецептора показано его взаимодействие с ключевыми аминокислотными остатками ортостерического сайта; комплексы обладают низкой свободной энергией связывания (–8.8, –9.6, –9.8 ккал/моль).

Таким образом, механизм действия соединения **4** на тромбоциты человека опосредован активацией A $_{2A}$ -рецепторов. Механизмы обоих веществ также могут включать ингибирование PDE2A/PDE3A/PDE5A, что объясняет отсутствие действия блокатора AC на эффект соединения **5**.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Особенности ЭМГ активности артикуляционных мышц при внешнем и внутреннем проговаривании однозначных слов

Проничев И.В.^{1,*}, Широбокова В.А.¹, Соболев А.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия

*e-mail: ipronichev@yandex.ru

Внутренняя речь, в отличие от внешней, не сопровождается звучанием и не направлена на передачу информации другому лицу. Данный тип речи предназначен для мышления, планирования и запоминания. Внутреннее проговаривание связано с активацией артикуляционного аппарата, но в меньшей степени. Проблема изучения субвокальной речи находится в центре внимания психолингвистики и нейрофизиологии. Долгое время считалось, что внутренняя речь лишена моторной составляющей и представляет собой лишь ментальный феномен. Однако современные исследования показывают, что при внутреннем проговаривании в мышцах возникают слабые электрофизиологические сигналы. Актуальность этого исследования обусловлена тем, что понимание механизмов лежащих в основе ЭМГ активности артикуляционных мышц, будет способствовать разработке и совершенствованию методов диагностики и реабилитации речевых расстройств.

Целью данного исследования является сравнение показателей ЭМГ-реакций артикуляционных мышц при проговаривании однозначных слов вслух и про себя.

Эксперименты проводились на студентах обоего пола (21 человек), давших добровольное согласие на участие в эксперименте, в возрасте 19–21 лет без отклонений в состоянии здоровья. Регистрация ЭМГ велась в программе “Нейро-МВП”-8. Для снятия электрических импульсов с артикуляционных мышц использовались одноразовые поверхностные электроды на клеевой основе без металлического коннектора для крепления фирмы FIAV.

Электроды крепились на обезжиренную спиртом кожу подбородка в области подбородочной мышцы. Фиксация электрической активности проводилась в состоянии покоя и при предъявлении вербальных стимулов.

В ходе эксперимента обнаружены статистически значимые различия ($p < 0.05$) в амплитуде и латентности мышечной активности: внешняя речь сопровождается выраженными пиками ЭМГ, связанными с артикуляцией, в то время как внутренняя речь (без озвучивания) демонстрирует сниженную, но устойчивую активность, что может отражать скрытую моторную подготовку речевого аппарата. Статистический анализ не выявил значимых различий между мужчинами и женщинами в паттернах ЭМГ-активности. Это позволяет предположить, что физиологические механизмы речевой и эмоциональной регуляции не зависят от пола.

Результаты исследования подтверждают гипотезу о связи скрытой моторной активности с когнитивными и эмоциональными процессами, что важно для разработки нейрокомпьютерных интерфейсов.

Выявленные закономерности могут быть использованы в клинической практике для диагностики речевых нарушений (например, при афазии) или эмоциональных расстройств (тревожность, депрессия).

Ортостатическая адаптация у спортсменов игровых видов: гемодинамика и ВСР

Прохорцева А.С.^{1,2,*}, Калинина И.Н.^{1,2}, Казалиева А.В.¹

¹Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма,
Краснодар, Россия

²Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия

*e-mail: alia_prohortseva@mail.ru

Ортостатическая проба запускает комплекс физиологических реакций: активацию симпатического отдела ВНС, перераспределение кровотока и изменение сосудистого тонуса. Сопоставление параметров гемодинамики и вариабельности сердечного ритма (ВСР) помогает выявить механизмы адаптации к гравитационному стрессу у спортсменов разных игровых специализаций. С соблюдением биоэтических требований и стандартизацией проведения пробы изучены показатели вариабельности сердечного ритма (ВРС) и центральной гемодинамики 64 спортсменов специализации: футбол ($n = 16$), баскетбол ($n = 15$), гандбол ($n = 19$), волейбол ($n = 14$), в возрасте 19–21 год в покое и активном ортостазе.

Для группы футболистов характерным явился классический симпатический паттерн с хорошей вазодилатацией и поддержанием МОК ($\uparrow$ ЧСС на 15 уд/мин, стабильное АДсис и АДдиаст, незначительное снижение УО, $\uparrow$ МОК на 0.7 л и $\downarrow$ ОПСС на 238 усл. ед.). Значения ВРС характеризовались резким снижением ($p < 0.05–0.001$) RMSSD, pNN50 и HF %; $\uparrow$ абсолютных значений LF и HF, мс). У гандболистов выявлена наилучшая среди групп мощная симпатическая активация в сочетании с частичным сохранением парасимпатического тонуса, что обеспечивает экономичность ($\uparrow$ ЧСС на 25 уд/мин и $\uparrow$ АДдиаст, на 7.2 ± 0.2 мм рт.ст, стабильное АДсис и незначительное снижение УО, $\uparrow$ МОК на 1.2 л, $\downarrow$ ОПСС на 367 усл. ед.). Значения ВРС характеризовались некоторым снижением ($p < 0.05–0.001$) RMSSD при высоких исходных значениях, $\downarrow$ HF %; $\uparrow$ абсолютных значений LF и HF, мс. Для волейболистов характерным оказался прессорный тип реакции с умеренной тахикардией ($p < 0.05–0.001$) и нестабильным вегетативным профилем ($\uparrow$ SDNN, $\uparrow$ абсолютных значений LF и HF, мс). Неблагоприятная реакция на ортостаз наблюдалась также и у баскетболистов, и проявлялась со стороны гемодинамики ($p < 0.05–0.001$) значительным увеличением ОПСС при практически стабильной ЧСС. Вегетативная реакция характеризовалась ростом SDNN, LF и HF, мс, падением общей мощности спектра и RMSSD. Таким образом, определено, что баскетболисты и волейболисты атипично отреагировали на изменение положения тела, что требует дополнительного изучения.

Исходя из вышесказанного, реакция на ортостазе зависит от вида спорта, ИВТ и индивидуальных механизмов адаптации. Комплексный анализ гемодинамики и ВРС позволяет выявить физиологические и патологические паттерны, что важно для оптимизации тренировочного процесса и профилактики нарушений.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Соревновательный стресс у представителей различных видов спорта по показателям вариабельности сердечного ритма / Н.А. Агаджанян, Т.Е. Батоцыренова, Ю.Н. Семенов, А.Н. Кислицын и др. // Теория и практика физической культуры. – 2006. – № 1. – С. 2–4.
2. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов. - М., 2000. – С. 64.

Влияния факторов длительного космического полета на биоспутнике БИОН-М № 2 на вестибулярный мозжечок мышей C57BL/6

Прощина А.Е.^{1,*}, Мальков А.А.¹, Грушецкая Е.О.¹, Харламова А.С.¹

¹*Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва, Россия*

*e-mail: proshchina@yandex.ru

В условиях космического полета изменяется характер вестибулярной афферентации – существует необходимость адаптации центральной нервной системы к новым условиям. Предполагается, что в процессы нарушения двигательных функций и восприятия во время космического полета (КП) могут быть вовлечены структуры мозжечка. У мышей афферентные волокна от вестибулярных центров приходят в нижнюю (заднюю) долю мозжечка. При этом сигналы от отолитовых органов поступают у мышей преимущественно во втулочку (*uvula*), а от полукружных каналов – в узелок (*nodulus*) червя мозжечка. Наиболее часто встречаются данные об изменениях в слое клеток Пуркинье. Целью нашей работы было изучение клеток Пуркинье задней доли мозжечка мышей, после пребывания в условиях длительного воздействия факторов КП на борту биоспутника БИОН-М2.

Исследован вестибулярный мозжечок от 15 мышей (по 5 из групп полета, наземного контроля и вивария). Применяли окрашивание по Нисслю. Морфометрический анализ выполняли на полноразмерных сканах в программе Aperio Image Scope. На препаратах измеряли количество клеток Пуркинье в задней доле мозжечка (отдельно в *uvula* и *nodulus*). При этом оценивали как общее количество клеток, так и отдельно клеток с гиперхроматозом, хроматолизом и пикнозом. В каждой локации для каждого животного было исследовано не менее 300 клеток Пуркинье. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.

При анализе гистологических препаратов показана общая сохранность строения заднего мозга мышей из группы полета и животных контрольных групп. Кора мозжечка состоит из трех слоев: молекулярного, слоя клеток Пуркинье и гранулярного. Во всех трех исследованных группах животных в *uvula* и *nodulus* были обнаружены гиперхромные и пикнотические клетки Пуркинье, а также эти клетки с сегментарным хроматолизом. Однако статистически значимых различий между группами не выявлено.

Вышеперечисленные признаки нейронов неспецифичны и могут наблюдаться в ЦНС при различных непатогенных (кратковременная функциональная нагрузка) и патогенных (локальное повреждение, ишемия, длительный стресс) состояниях. Описанные изменения отражают функциональную нагрузку на клетки Пуркинье вестибулярного мозжечка и в своем большинстве являются обратимыми изменениями нейронов. Ранее в рамках проекта БИОН-М1 мы тоже не смогли выявить статистически значимых различий в *nodulus* мышей, подвергавшихся факторам воздействия условий КП, хотя такие различия выявлены у гекконов (которые лучше адаптировались к факторам КП за счет своей способности к прикреплению к поверхности). Таким образом, требуется более углубленный анализ не только гистологических, но и иммуногистохимических изменений в мозжечке в сопоставлении с данными по поведению животных.

Работа выполнена в рамках государственного задания FURG-2025-0031.

Сравнение антидепрессивных эффектов периодической гипоксии и принудительного бега в модели выученной беспомощности у крыс

Пунин Ю.М.^{1,*}, Баранова К.А.¹, Ярушкина Н.И.¹

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

*e-mail: puniny@infran.ru

Депрессивные расстройства – острая медико-социальная проблема. До трети пациентов могут быть резистентными к фармакотерапии, что требует поиска дополнительных немедикаментозных методов лечения, которыми могут быть периодическая гипоксия и физическая нагрузка, обладающие антидепрессивным действием.

Цель исследования: сравнить эффективность периодической гипоксии (ПГ) и принудительного бега (ПБ) в коррекции депрессивноподобного состояния в модели выученной беспомощности (ВБ) у крыс.

ВБ у крыс Вистар индуцировали неизбежаемой электрокожной стимуляцией (1 ч, 60 стимулов 1 мА). Коррекцию проводили в течение следующих 3 суток ежедневными сеансами ПГ (3 цикла по 5 мин 9% O₂ / 3 мин 30% O₂) или ПБ на тредбане (30 мин, 13 см/с). С 3-го по 6-ой день после терапии оценивали поведенческие, гематологические показатели и реактивность ГГАС. Контрольные животные не подвергались ПГ и ПБ.

У крыс с ВБ выявлен выраженный депрессивноподобный фенотип по сравнению с контрольными животными, подтвержденный поведенческими тестами, увеличением базального уровня кортикостерона и ареактивностью ГГАС. В тесте «Открытое поле», как ПГ, так и ПБ, увеличивали количество пересечений периферических секторов, но только ПГ уменьшала время неподвижности и увеличивала время исследования лунок по сравнению с группой ВБ. В тесте «Плавания по Порсолту» время активного плавания возрастало после обоих воздействий. В тесте «Подвешивание за хвост» только ПГ (но не ПБ) увеличивала время до иммобилизации. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» количество выглядываний увеличивалось как в случае ПГ, так и ПБ, но только ПГ уменьшала время нахождения в закрытых рукавах. Как ПГ, так и ПБ, снижали базальный уровень кортикостерона у крыс с ВБ до контрольных значений. Однако более выраженный секреторный отклик на действие «процедурного» стресса (забор проб крови) был отмечен после ПГ. Применение ПГ вызывало развитие умеренной лейкопении и увеличивало среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах, тогда как ПБ увеличивал общее количество эритроцитов.

Таким образом, как ПГ, так и ПБ, продемонстрировали антидепрессивное действие в модели ВБ. Однако ПГ показала себя эффективнее в коррекции поведенческих реакций и гормональных изменений, при этом оба воздействия оказывали положительное влияние на газотранспортную функцию крови, но, возможно, разными путями.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1023032400236-8-3.1.4 и № 1021062411784-3-3.1.8).

Многоуровневый подход к анализу данных миниатюрной флуоресцентной микроскопии от статистических методов к нейросетевым моделям

Пчицкая Е.И.^{1,2,*}, Герасимов Е.И.^{1,2}, Баев Д.А.¹, Раев Г.О.¹, Чуканов В.С.¹,
Безпрозванный И.Б.²

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: pchitskaya_ei@spbstu.ru

Миниатюрная флуоресцентная микроскопия (минископ) с использованием кальциевых индикаторов позволяет регистрировать активность сотен нейронов в гиппокампе и коре свободноподвижных животных, открывая возможности изучения нейрональных ансамблей в норме и при патологии. Объём и сложность данных требуют многоуровневых инструментов анализа. Нами разработан комплексный конвейер обработки кальциевого имиджинга от классических статистических методов до глубоких нейросетевых моделей.

На первом уровне создан программный пакет NeuroActivityToolkit для количественной характеристики нейрональной активности: автоматическое детектирование кальциевых событий, оценка частоты, амплитуды и длительности, выявление коактивных ансамблей и анализ функциональных связей по корреляционным графам (Gerasimov et al., 2023). С его помощью описаны динамические изменения нейрональных контуров гиппокампа после острого стресса у мышей и выявлена статистически значимая перестройка функциональных взаимодействий между клетками ($p < 0.01$) (Gerasimov et al., 2024).

На втором уровне реализован подход на основе нейрональных манифолдов: популяционная активность представляется как траектория в многомерном пространстве и сопоставляется с поведенческими состояниями животного. В сочетании с разработанной системой ИИ-трекинга поведения метод применён к гиппокампальным ансамблям в модели болезни Альцгеймера и выявил снижение размерности нейронального многообразия и нарушение их согласованности с представления поведения животного (Gerasimov et al., 2025).

На третьем уровне внедрены глубокие нейросетевые архитектуры. Подход на основе автоэнкодеров обучается на «нормальной» активности и детектирует аномальные паттерны по ошибке реконструкции, что позволяет автоматически выявлять патологические события без ручной разметки (Baev et al., 2024). Для интерпретируемой классификации функциональных состояний предложена модель NEuRT – трансформер с механизмом внимания, обеспечивающий объяснимость предсказаний на уровне активности отдельных нейронов и их совокупности (Raev et al., 2026).

Совокупность подходов формирует единый аналитический конвейер: от первичного количественного описания к выявлению скрытых популяционных паттернов и интерпретируемой нейросетевой классификации функциональных состояний, что расширяет арсенал исследователя нейрональных ансамблей в системной нейробиологии.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-0025.

Список литературы

1. Baev D., Gerasimov E., Chukanov V., and Pchitskaya E. 2024. Anomaly Detection Using Autoencoders for Miniscope Calcium Imaging Data Analysis. Proc IEEE Int Multi-Conf Eng Comput Inf Sci.
2. Gerasimov E., Mitenev A., Pchitskaya E., Chukanov V., and Bezprozvanny I. 2023. NeuroActivityToolkit – toolbox for quantitative analysis of miniature fluorescent microscopy data. J Imaging 9(11):243.
3. Gerasimov E., Pchitskaya E., Vlasova O., and Bezprozvanny I. 2024. Dynamic changes in the hippocampal neuronal circuits activity following acute stress revealed by miniature fluorescence microscopy imaging. Mol Brain. 17.(1.92).
4. Gerasimov E., Karasev V., Umnov S., Chukanov V., and Pchitskaya E. 2025. AI-powered mice behavior tracking and its application for neuronal manifold analysis based on hippocampal ensemble activity in an Alzheimer's disease mice model. Int J Mol Sci 26(15):7180.
5. Raev G., Baev D., Gerasimov E., Chukanov V., and Pchitskaya E. 2026. NEuRT: A Transformer-Based Model for Explainable Neuronal Activity Analysis. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. p. 1.

Исследование нейрональной активности гиппокампа мышей с использованием графовых нейронных сетей

Раев Г.О.^{1,*}, Крехов Д.А.¹, Герасимов Е.И.^{1,2}, Чуканов В.С.¹, Пчицкая Е.И.^{1,2}

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: raevgeorgii.kric@gmail.com

В последние годы методы глубокого обучения стали важным инструментом в биомедицинских исследованиях, включая нейробиологию. Ряд работ демонстрирует эффективность таких подходов для генерации искусственной нейрональной активности, интерпретации сигналов мозга, а также решения задач классификации и кодирования в различных предметных областях (Raev et al., 2026).

В данной работе на основе графового трансформера, предложенного в работе по латентной графовой диффузии (Zhou et al., 2024), была разработана модель, предназначенная для моделирования взаимодействий между нейронами. Обучение проводилось на открытом наборе данных активности нейронов зрительной коры мыши MICrONS (Hellas et al., 2025). Данные были разделены на обучающую, валидационную и тестовую выборки по областям съемки.

Модель обучалась на задаче восстановления сигнала замаскированных нейронов. Дополнительно в процессе обучения учитывалось качество восстановления пространственных позиций нейронов, а также реконструкция сигнала на основе информации, содержащейся в ребрах графа, формируемого моделью. Предобработка данных включала нормализацию и сегментацию временных рядов на равные временные интервалы.

В качестве функции потерь при восстановлении сигнала использовался Huber loss между истинными и реконструированными значениями замаскированных участков. Качество модели оценивалось с помощью коэффициента детерминации R^2 , средней абсолютной ошибки (MAE) и коэффициента корреляции Спирмена.

В рамках исследования была разработана модель глубокого обучения для анализа временных рядов нейронной активности. Успешное обучение модели на открытом наборе данных демонстрирует потенциал ее применения в различных исследовательских задачах. Разработанная модель NeGG открывает возможности для анализа сложных биомедицинских данных, включая нейрофизиологические сигналы и нейровизуализационные данные. Используя векторные представления нейрональной активности и их взаимосвязи, отраженные в графе, модель может быть использована для генерации синтетической нейрональной активности.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-25.

Литература

1. Raev G., Baev D., Gerasimov E., Chukanov V. and Pchitskaya E. 2026. NEuRT: A Transformer-Based Model for Explainable Neuronal Activity Analysis, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, doi: 10.1109/TNSRE.2026.3689342
2. Zhou C., Wang X., Zhang M. Unifying Generation and Prediction on Graphs with Latent Graph Diffusion // arXiv preprint arXiv:2402.02518. 2024.
3. Hellas T, Intelligence N, Bio-x S, Intelligence HA, Physics E. Functional connectomics spanning multiple areas of mouse visual cortex. 2025;640. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08790-w>

Нарушение распределения синаптоподина в дендритных шипиках на модели болезни Альцгеймера

Раковская А.В.^{1,2,*}, Волкова Е.И.¹, Твердохлебова В.Р.¹, Пчицкая Е.И.^{1,2}

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: jonatepl@gmail.com

Нарушения структуры и функции дендритных шипиков являются одним из ключевых признаков болезни Альцгеймера (БА) и тесно связаны с развитием синаптической дисфункции. Важную роль в поддержании стабильности шипиков играет эндоплазматический ретикулум (ЭР) и ассоциированный с ним шипиковый аппарат, маркером которого является белок синаптоподин. Однако механизмы, регулирующие распределение ЭР в дендритных шипиках при нейродегенерации, остаются недостаточно изученными.

Предполагается, что при БА нарушается транспорт эндоплазматического ретикула в дендритные шипики, что приводит к дисфункции шипикового аппарата, нарушению кальциевого гомеостаза и дегенеративным изменениям. Поскольку ранее было показано снижение экспрессии белков STIM2 и EB3 при БА, было исследовано их влияние на локализацию синаптоподина и параметры ДУВК. В условиях амилоидной токсичности наблюдалось уменьшение числа шипиков, содержащих синаптоподин, снижение размеров его кластеров, а также снижение ДУВК в шипиках без синаптоподина. Дополнительно показано, что гиперэкспрессия STIM2 увеличивает количество кластеров синаптоподина в шипиках, тогда как нарушение взаимодействия STIM2 с белками семейства EB приводит к снижению числа шипиков, содержащих синаптоподин (Rakovskaya et al., 2025), что свидетельствует о важной роли комплекса STIM2-EB3 в регуляции миграции ЭР в дендритные шипики гиппокампальных нейронов.

Для оценки распределения ЭР в дендритных шипиках исследовали срезы мозга 8-месячных мышей линии 5xFAD-M, моделирующей БА и экспрессирующей GFP в нейронах. Иммуногистохимическое окрашивание на синаптоподин сочетали с методом экспансионной микроскопии (Rakovskaya et al., 2023), что позволило повысить пространственное разрешение анализа. Было выявлено уменьшение количества зрелых грибовидных шипиков у животных линии 5xFAD. У мышей дикого типа кластеры синаптоподина преимущественно обнаруживались в грибовидных шипиках, тогда как у 5xFAD-мышей наблюдалось перераспределение белка с увеличением его присутствия в пеньковых шипиках. Кроме того, данные экспансионной микроскопии показали изменение внутришипиковой локализации синаптоподина: у мышей линии 5xFAD происходило смещение в область шейки шипика по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при БА нарушается распределение эндоплазматического ретикула в дендритных шипиках, сопровождающееся изменением локализации синаптоподина, снижением доли зрелых шипиков и нарушением кальциевой сигнализации.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-74-10019).

Список литературы

1. Rakovskaya A., Chigriai M., Bezprozvanny I., Pchitskaya E. 2023. Expansion Microscopy Application for Calcium Protein Clustering Imaging in Cells and Brain Tissues. *Current Protocols* 3: e789.
2. Rakovskaya A., Volkova E., Bezprozvanny I., Pchitskaya E. 2025. Hippocampal Dendritic Spines Store-Operated Calcium Entry and Endoplasmic Reticulum Content Is Dynamic Microtubule Dependent. *Scientific Reports* 15: 1314.

Принципы возникновения и когнитивности биологических систем

Ратушняк А.С.^{1,*}, Проскура А.А.¹

¹*ФИЦ Информационных и вычислительных технологий, Новосибирск, Россия*

*e-mail: ratushniak.alex@gmail.com

Возникновение биологических систем и свойства когнитивности у них обусловлено действием фундаментальных физических законов, обеспечивающих стабильность структур и реакций. Этот процесс включает этапы самоорганизации от молекул до клеток и сложных многоклеточных организмов.

Усложнение когнитивных способностей является процессом, развивающимся параллельно с эволюцией биосистем. Базовыми процессами, на основе которых возникает свойство когнитивности выступают восприятие сигналов, формирование представлений о среде и последующее поведение, направленное на удовлетворение потребностей и выживание. Учитывая не бинарные свойства функции когнитивности, её эволюцию представляется важным анализ всей последовательности преобразований от первичных молекулярных систем до современного уровня. Отличия систем с разным уровнем когнитивных свойств сводятся, по существу, к следующему: 1. Увеличение объемов рецептируемой информации. 2. Рост количества определяемых корреляционных связей между сигналами. 3. Расширение объемов памяти об этих сигналах. 4. Увеличение глубины по времени предсказания, опережающего отражения событий. Таким образом, возникновение и развитие когнитивных способностей определяется взаимодействием множества факторов, включающих физико-информационные процессы, окружающую среду и саму биологическую молекулярную систему.

Анализу молекулярных процессов, лежащих в основе эволюции когнитивных свойств биологических молекулярных информационных систем посвящена данная работа.

Изучение особенностей молекулярных процессов предоставляет возможность разрабатывать новые подходы к коррекции когнитивных дисфункций, обусловленных патологическими изменениями на молекулярно-клеточном уровне, откроет дополнительные возможности для понимания этиологии нарушений когнитивного спектра, создания инновационных терапевтических стратегий для профилактики, лечения различных неврологических и психопатологий и для разработки систем коррекции и протезирования.

Данная работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий.

Возрастная динамика экспрессии митохондриальных белков Parkin, PINK1 и VDAC в легочной ткани

Решетняк В.С.^{1,*}, Белова Ю.И.^{1,2}, Кондратенко А.А.^{2,3}, Ляпунова Л.С.²

¹*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия*

²*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия*

³*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: spbrvs@yandex.ru

Возрастные изменения легочной ткани – ключевой фактор риска развития идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), ХОБЛ и других интерстициальных заболеваний. Патогенез этих состояний тесно связан с накоплением сенесцентных клеток, утратой регенераторного потенциала тканей, и развитием митохондриальной дисфункции. Однако роль специфических механизмов митофагии в фиброзировании легочной ткани остается малоизученной. Возрастные изменения ассоциированы с нарушением работы оси PINK1/Parkin, что приводит к накоплению поврежденных митохондрий (оцениваемому по повышению VDAC), инициирующее развитие оксидативного стресса и, как следствие, запуску сенесцентно-ассоциированного секреторного фенотипа (SASP) в макрофагах, альвеолоцитах и стромальных клетках. Этот каскад индуцирует неконтролируемое ремоделирование внеклеточного матрикса, способствуя прогрессированию фиброза легких. Целью данной работы является выявление возрастных изменений экспрессии ключевых белков митофагии (Parkin, PINK1 и VDAC) в легочной ткани мышей, а также установление связи этих изменений с развитием митохондриальной дисфункции и фибротических изменений.

Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов легких мышей линии F1(CBAx57B16) разного возраста: 3, 6, 18 и 24 мес. Результат ИГХ-теста оценивали как относительную площадь экспрессии биомаркера к общей площади ткани в поле зрения с помощью морфометрического исследования с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений.

С возрастом в легочной ткани мышей наблюдается статистически значимое снижение экспрессии белков PINK1 и Parkin, тогда как экспрессия белка VDAC достоверно возрастает. Результат корреляционного анализа показал, что на фоне снижения активности митофагии происходит накопление VDAC-позитивных митохондрий, что является классическим признаком митохондриальной дисфункции. Экспрессия исследуемых белков выявлена преимущественно в макрофагах и альвеолоцитах легких, при этом в мерцательном эпителии она была слабой.

Таким образом, с возрастом в легочной ткани наблюдается изменение экспрессии митохондриальных белков (наиболее выраженное в клетках, ответственных за локальный иммунитет и газообмен), что указывает на угнетение механизмов митофагии и накопление структурно-измененных митохондрий. Разработка препаратов с нацеливанием на митохондриальную дисфункцию может стать перспективным направлением терапии фиброза.

Клеточный cAMP-биосенсор в исследовании вкусовой трансдукции

Рогачевская О.А.^{1,*}, Черкашин А.П.¹, Кабанова Н.В.¹, Колесников С.С.¹

¹Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ Пущинский научный центр биологических исследований РАН, Пущино, Россия

*e-mail: o.rogachevskaja@gmail.com

Один из ключевых вопросов вкусовой рецепции – исследование секреции нейромедиаторов в процессе трансдукции вкусового сигнала – решается с использованием клеток-сенсоров, чувствительных к нейромедиаторам в наномолярных концентрациях, что позволяет локально детектировать вещества, секретируемые одиночными вкусовыми клетками. Как правило, клетки-сенсоры экспрессируют соответствующие рецепторы, связанные с мобилизацией Ca^{2+} , on-line регистрация которой позволяет отслеживать высвобождение нейромедиатора исследуемыми клетками в режиме реального времени. Зачастую подобные Ca^{2+} сигналы генерируются по принципу все или ничего, и отражают только сам факт секреции нейромедиатора. С точки зрения разницы в работе Ca^{2+} сигнализации и аденилатциклазной системы, можно ожидать, что клеточные сенсоры с возможностью мониторинга внутриклеточного cAMP будут градуальными. Возможность осуществлять on-line визуализацию аденилатциклазного каскада появилась с развитием генетически-кодируемых флуоресцентных зондов и появлением cAMP-чувствительного белка Pink Flamindo.

На базе собственной линии HEK293/Pink Flamindo и плазмиды pAcGFP1-Hyg-N1/5-HT4 мы создали биосенсоры, чувствительные к наномолярным концентрациям серотонина, использовавшиеся для изучения его секреции вкусовыми клетками типа III (ВКIII).

Вкусовая стимуляция ВКIII приводит к следующей цепи событий: генерация потенциалов действия, активация потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, вход Ca^{2+} внутрь клетки, стимуляция синаптического экзоцитоза. Это предполагает, что эффективность нейротрансдачи вкусового сигнала зависит от концентрации межклеточного Ca^{2+} , которая при многократной стимуляции вкусовых клеток может варьировать и значительно снижаться, чего не наблюдается в организме. Мы считаем, что надежность работы синапса в ВКIII обеспечивается существованием механизма, обеспечивающего мониторинг внеклеточного Ca^{2+} и подстройку нейротрансдачи при его девиации. Нами было показано, что потенциал-зависимые Ca^{2+} токи и Ca^{2+} сигналы в цитоплазме ВКIII инвариантны при изменении внеклеточного Ca^{2+} в физиологически адекватном диапазоне концентраций. С помощью клеточного биосенсора HEK293/Pink Flamindo/5-HT4 было установлено, что потенциал-зависимый выброс серотонина ВКIII остается инвариантным в области 0.5-5 мМ внеклеточного Ca^{2+} , что демонстрирует функционирование регуляторного механизма, обеспечивающего инвариантность секреции нейротрансмиттера в физиологическом диапазоне изменений наружного Ca^{2+} .

Работа поддержана грантом РФФ №25-24-00532.

Влияние нейрональной и астроцитарной сверхэкспрессии 5-HT₇ рецепторов во фронтальной коре на поведение и 5-HT систему мозга у мышей

Родный А.Я.^{1,*}, Орешко А.С.¹, Устинова У.С.¹, Базовкина Д.В.¹

¹ФГБУН Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: arodnyi@bionet.nsc.ru

5-HT система мозга играет важную роль в регуляции когнитивных функций и поведения, что обусловлено обширной иннервацией 5-HT нейронами различных отделов мозга и многообразием 5-HT рецепторов. Особую значимость представляют 5-HT₇ рецепторы, участвующие в модуляции нейропластичности, когнитивных процессов и формировании адаптивного поведения. Показано, что 5-HT₇ рецепторы экспрессируются не только в нейронах, но и в астроцитах, выполняющих важные регуляторные функции в ЦНС, включая модуляцию нейрональной активности и контроль локального метаболизма. Они взаимодействуют с нейронами, регулируя уровни нейромедиаторов, и играют ключевую роль в механизмах долговременной пластичности. Установлено, что астроциты экспрессируют 5-HT рецепторы, включая 5-HT₇, однако клеточно-специфические функции нейрональных и астроцитарных 5-HT₇ рецепторов в мозге остаются недостаточно изученными.

Исследование проводилось на взрослых самцах мышей C57BL/6J (P60) в двух экспериментальных сериях. Клеточно-специфичную сверхэкспрессию во фронтальной коре гена *Htr7* индуцировали стереотаксическим введением AAV-векторов rAAV-Syn-HTR7-EGFP или rAAV-GFAP-HTR7-TdTomato. Через 5 недель после введения животных тестировали в «открытом поле», тесте «новый объект», трехкамерном социальном тесте, приподнятом крестообразном лабиринте и тесте принудительного плавания. Затем фронтальную кору и гиппокамп извлекали для ВЭЖХ-определения уровней 5-HT и 5-ГИУК, а также ОТ-ПЦР-анализа экспрессии мРНК генов *Htr1a*, *Htr2a*, *Htr7*, *Htr4*, *Maoad*.

Первичный анализ выявил ожидаемое увеличение *Htr7* во фронтальной коре как в нейрональной ($p < 0.05$), так и в астроцитарной серии ($p < 0.05$). При этом астроцитарная сверхэкспрессия *Htr7* сопровождалась более широким набором изменений. Во фронтальной коре и гиппокампе наблюдалось снижение уровня 5-HT ($p < 0.05$ и $p = 0.076$) и повышение отношения 5-НИАА/5-HT ($p < 0.05$ и $p < 0.05$), а также снижение экспрессии гена *Htr1a* ($p < 0.05$) во фронтальной коре. В поведенческих тестах астроцитарная серия также сопровождалась снижением индекса дискриминации в трехкамерном тесте ($p < 0.05$) и увеличению времени неподвижности в тесте принудительного плавания ($p < 0.05$). В нейрональной серии основным результатом стало снижение времени неподвижности в тесте принудительного плавания ($p = 0.053$) и снижение отношения 5-НИАА/5-HT в гиппокампе ($p < 0.05$).

Таким образом, полученные данные указывают на более широкий молекулярный и поведенческий фенотип при астроцитарной сверхэкспрессии 5-HT₇ рецепторов по сравнению с нейрональной.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-75-00087).

Анализ структурных взаимосвязей D1-рецепторов дофамина и клаудина-2 в нейронах гиппокампа крысы

Романова И.В.^{1,*}, Пьянков А.А.¹, Морина И.Ю.¹

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

*e-mail: irinaromanova@mail.ru

Экспрессия белков плотных контактов, в частности клаудинов, многократно описана в эпителиальных клетках различных органов, где они вовлечены в формирование барьерных и транспортных свойств. Белок клаудин-2 – один из белков этого семейства, который участвует в формировании пор между клетками, способных пропускать катионы и воду. В мозге экспрессия клаудина-2 показана в клетках сосудистых сплетений желудочков мозга, что свидетельствует об его участии в формировании гемато-ликворного барьера. Однако было показано и присутствие этого белка непосредственно в нейронах мозга (Pyankov, et al., 2025), в частности в нейронах коры больших полушарий, гипоталамуса, гиппокампа и др. Однако функциональное значение этого факта не понятно. Цель настоящего исследования оценить локализацию клаудина-2 в гиппокампе – важнейшей интегративной структуре мозга.

В эксперименте использованы половозрелые самцы крысы Вистар (масса 220–250 г). После изофлуранового наркоза гиппокамп ($n = 7$) был заморожен для анализа экспрессии гена, кодирующего клаудин-2 (*Cldn2*). Для иммуногистохимического анализа мозг ($n = 4$) был перфузирован транскардиально фосфатно-солевым буфером (PBS, pH 7.4) и 4%-м раствором параформальдегида, растворенного на PBS. После криопротекции в 30%-м растворе сахарозы мозг был заморожен. На фронтальных крио-срезах мозга (20 мкм) из разных областей гиппокампа, монтированных на стекла, были проведены реакции двойного флуоресцентного иммуномечения, анализ которых был проведен с помощью конфокального микроскопа.

Результаты ПЦР демонстрируют высокий уровень экспрессии гена *Cldn2* в гиппокампе крыс. Двойное флуоресцентное иммуномечение демонстрирует локализацию клаудина-2 в нейронах гиппокампа (как дорзальной, так и в вентральной областях), и отсутствие этого белка в GFAP+клетках, расположенных в разных отделах гиппокампа. При этом высокая степень колокализации клаудина-2 выявлена с маркером постсинаптических утолщений PSD-95 и рецепторами дофамина D1, которые, как известно, являются постсинаптическими рецепторами.

Полученные данные впервые демонстрируют, что клаудин-2 может быть непосредственно вовлечен в процессы синаптической передачи, в частности дофаминовой нейротрансмиссии, что, как мы предполагаем, может иметь компенсаторное значение для функционирования нейронов мозга при различных патологиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00263-26-00).

Список литературы

1. Pyankov A.A., Morina I.Y., Romanova I.V. 2025. Localization of claudin-2 in brain neurons. J Evol. Biochem. Physiol. 61(6): 2026–2033.

Нейродинамические подходы к анализу variability системы кровообращения и нарушений нейровегетативного баланса

Рубинский А.В.^{1,*}

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

*e-mail: rubinskiyav@1spbgnu.ru

Нарушение баланса возбуждения и торможения в ЦНС, лежащее в основе нейродегенеративных патологий, может быть количественно охарактеризовано через анализ временных рядов физиологических параметров (ритмической регуляции сердечного и гемодинамического гомеостаза). Применение методов теории динамических систем для анализа переходных процессов позволяет перейти от статической оценки к динамическому анализу гемодинамического гомеостаза («динамический функциональный гомеостаз», Крыжановский, 2004). Показано, что снижение variability является ранним предиктором дезадаптации, ассоциированной со старческой астенией и её церебральными осложнениями, включая старческую деменцию (Knight et al, 2022). Известно, что предиктивную диагностику можно проводить и на ранних этапах.

Для этого необходимо моделирование переходных процессов. Информативной моделью здесь выступает встраивание при физической нагрузке (Ajayi et al., 2025), которое позволяет оценить переходы между естественными функциональными состояниями (например, утренний скачок артериального давления при переходе от сна к бодрствованию). Современные нейротехнологии в сочетании с применением методов variability сердечного ритма (VCP), непрерывного мониторинга артериального давления (CNAP) и анализа динамических систем позволяют оценить скрытые корреляции и степень рассогласования ритмов – объективный маркер компенсаторных резервов организма. Таким образом, продемонстрировано, что интеграция аналитических и вычислительных нейротехнологий для анализа временных рядов нервных и гомеостатических регуляций создает платформу для таких прикладных задач, как:

- предиктивной диагностики и персонализированной профилактики;
- оценки эффективности фармакологической коррекции;
- мониторинга компенсаторных процессов в реабилитации;
- персонализированного подбора режимов физической и когнитивной нагрузки.

Список литературы

1. Kryzhanovsky G.N. 2004. Some categories of general pathology and biology: health, disease, homeostasis, sanogenesis, adaptation, immunity. New approaches and notions. Pathophysiology, 11(3):135.
2. Knight SP et al. 2022. Blood Pressure Signal Entropy as a Novel Marker of Physical Frailty: Results from the FRAILMatics Clinical Cohort. J Clin Med, 12(1):53.
3. Ajayi OO et al. 2025. Non-linear heart rate variability is sensitive to exercise duration but not indicative of acute performance decrement. European journal of applied physiology, 125(12):3493.

Новые генетические биомаркеры панического расстройства

Рудько О.И.^{1,*}, Шепталиня С.С.¹, Кокаева З.Г.¹

¹Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: 9395001@mail.ru

Паническое расстройство (ПР) – это хроническое состояние, которое затрагивает до 3.5% населения. Показано, что ПР наиболее часто встречаются в возрасте от 25 до 64 лет, а среди больных женщины преобладают над мужчинами в 3–4 раза. Предполагается, что ПР вызывается взаимодействием различных факторов, включающих наследственные нейрохимические нарушения, зависимые от темперамента свойства и стресс, вызываемый окружающей средой. Однако причины, приводящие к развитию ПР до сих пор не известны. Перспективным в изучении биомаркеров панических расстройств может быть многолокусный анализ, в частности, анализ частот сочетанных генотипов.

Цель: выявление ассоциаций с паническими расстройствами для полиморфных вариантов генов *HCRT1*, *HCRT2*, *TPH2*, *HTR2A*, *SLC6A1*, *BDNF*.

Методы: Пациенты с диагнозом паническое расстройство были отобраны в соответствии с МКБ-10, для исследования были использованы образцы цельной крови. Образцы ($n = 114$) получены в Лаборатории неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Возраст пациентов от 22 до 62 лет. В качестве контроля использовались образцы ДНК, выделенной из цельной крови, полученные с Московской станции переливания крови ($n = 180$).

Для исследуемых генов проведен ПЦР-RealTime и определены варианты генотипов. Для каждой из замен были определены генотипы и рассчитаны частоты аллелей и генотипов. Для определения ассоциации ПР с генотипами больных проведен статистический анализ с помощью программы WinPeri и установлен характер наследования. Для оценки исследованных замен использовался точный двусторонний критерий Фишера. Выбор модели наследования проводился на основании критерия Акаике. Анализ ассоциаций комплексных генотипов с ПР в программе APSampler. Все выборки прошли поправку на множественное тестирование, полученное скорректированное p -value с поправкой Бонферрони.

Результаты: Впервые на выборке из московского региона показано влияние полиморфных вариантов генов *TPH2* rs1386649, *HCRT1* rs2271933, *SLC6A1* rs2697153, *HTR2A* rs6313 на развитие ПР. Ассоциации полиморфных вариантов генов *HCRT2* rs2653349, *BDNF* rs 6265 с паническим расстройством не выявлены. Выявлены 25 комплексных генотипов, повышающих риск развития панических расстройств. Наибольший риск вносит генотип (*DBH:T,C+HTR2A:A*), который повышает риск развития панических расстройств в 16.15 раз.

Полученные данные могут служить основой для новых исследований и создания эффективных тест-систем для разработки индивидуального подхода в терапии ПР.

Роль латеральной гипоталамической области в реализации стабилизирующих влияний орбитофронтальной коры на барорефлекторную чувствительность

Рыбакова Г.И.^{1,*}, Губаревич Е.А.¹, Александров В.Г.¹

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

*e-mail: girybakova@yandex.ru

Понимание корково-подкорковых механизмов контроля автономных функций является фундаментальной основой для анализа процессов срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным условиям внешней, внутренней и социальной среды. Орбитофронтальная кора (ОФК), тесно взаимодействуя со структурами центральной автономной сети, участвует в интеграции эмоциональных и висцеральных реакций. Однако нейрофизиологические механизмы, посредством которых ОФК модулирует активность сердечно-сосудистой системы, остаются недостаточно изученными, что ограничивает понимание пределов адаптационных возможностей и факторов риска дезадаптации.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы экспериментально проверить гипотезу о возможном участии латеральной гипоталамической области (ЛГ) в реализации влияний ОФК на системную гемодинамику и барорефлекторную чувствительность (БРЧ).

С этой целью на анестезированных уретаном крысах проводили: электрическую микроstimуляцию латеральной ОФК (ЛО); регистрацию артериального давления (АД) и пневмотахограммы; микроинъекции раствора, содержавшего ионы кобальта, которые блокировали синаптическую передачу в этой области гипоталамуса, а фармакологические пробы с альфа-адреномиметиком фенилэфрином для количественной оценки БРЧ. Эксперименты завершали гистологическим контролем локализации стимулирующих микроэлектродов и микроинъекторов.

Было установлено, что микроstimуляция ЛО вызывала депрессорные реакции АД и специфическую перестройку дыхательного паттерна. Блокада ЛГ достоверно ослабляла эти эффекты, подтверждая гипоталамическое опосредование кортикальных влияний на системы дыхания и кровообращения. При оценке БРЧ был обнаружен разнонаправленный модулирующий эффект ЛО на БРЧ: при исходно высокой БРЧ стимуляция коры её снижала, а при исходно низкой – повышала, то есть оказывала стабилизирующее действие. Оба эффекта ослабевали после блокады ЛГ. Кроме того, сама по себе блокада ЛГ снижала фоновую БРЧ, что указывает на тоническое облегчающее влияние гипоталамуса на барорефлекс.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ЛГ является одним из звеньев сети, осуществляющей реализацию стабилизирующих влияний ОФК на сердечно-сосудистую систему. Выявленный механизм корково-подкоркового взаимодействия расширяет представления о нейрогуморальных перестройках при адаптации и может рассматриваться как фундаментальная основа для последующего анализа факторов риска дезадаптации и разработки способов её профилактики в условиях действия экстремальных факторов различной природы.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787 0-3.1.8).

Адаптация к гипоксии как перспективный подход для геропротекции

Рыбникова Е.А.^{1,*}, Баранова К.А.¹, Осипова М.В.¹, Ветровой О.В.¹, Тюлькова Е.И.¹

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

*e-mail: rybnikovaea@infran.ru

Актуальной задачей медицины является разработка технологий здорового и активного долголетия. Накопленные сведения позволяют предполагать, что в этом отношении перспективны немедикаментозные физиотерапевтические подходы, среди которых гипокситерапия занимает одно из центральных мест. Методы, основанные на терапевтическом применении умеренной гипоксии, представляют собой яркий пример биомедицинских технологий сбережения и восстановления здоровья. Гипокситерапия как медицинское направление зародилась в СССР в середине прошлого века и прошла долгий путь развития от применения барокамер до периодической нормобарической гипоксической тренировки. Описаны возможности применения гипокситерапии для профилактики, лечения и реабилитации. Более того, в последние годы появляются сведения о геропротекторных свойствах гипокситерапии, что может послужить основой для ее репозиционирования в целях антивозрастной медицины. В наших исследованиях на крысах и макаках были детально изучены эффекты периодической гипоксии (гипобарической или нормобарической), применяемой в режимах пре- и посткондиционирования. Установлено, что гипоксическое кондиционирование повышает устойчивость к патогенным факторам гипоксической и стрессорной природы, предотвращая формирование индуцируемых ими расстройств. Наряду с этим кондиционирование значительно повышало работоспособность, улучшало когнитивные функции, в том числе кратковременную память у старых особей, снижало уровень тревожности, невротизации, профилактировало или корректировало развитие индуцируемых психоэмоциональным стрессом тревожно-депрессивных состояний. В экспериментальных моделях сахарного диабета 1 и 2 типа на грызунах показано, что кондиционирование с применением нормобарической умеренной гипоксии, чередующейся с гипероксией, значительно снижало тяжесть диабетических патологий. Получены данные, что периодическое применение кондиционирования или тренировки сеансами гипоксии/гипероксии у стареющих крыс предотвращает формирование у них функционального дефицита. Таким образом, накоплен массив экспериментальных данных, свидетельствующих о перспективности гипоксического кондиционирования для разработки на его основе медицинских технологий профилактики и лечения широкого спектра заболеваний, в том числе возраст-ассоциированных.

Работа выполнена в рамках ФП “Биомедицинские когнитивные технологии будущего” Нацпроекта «Новые технологии сбережения здоровья» (проект № FMMU-2025-0003).

Когнитивные технологии в парадигме Искусственного Интеллекта

Рябчикова Н.А.^{1,*}

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: nat@guesstest.ru

Известно, что мозг работает по правилам, которые сформировались в процессе эволюции, создавая свою «внутреннюю модель» внешнего мира. Считается, что вероятностное прогнозирование является одной из форм интеллектуальной деятельности человека. так как оно детерминирует в функциональную структуру регуляции деятельности как в сфере психических, так и энергетических процессов. Нами была предложена и научно обоснована концептуальная модель функциональной структуры регуляции целенаправленного поведения человека, были сформулированы четкие правила переработки мозгом информации, которые, будучи формализованы математическими методами, легли в основу инновационной компьютерной программы психологического тестирования «Прогнозис 3.1», разработанной в МГУ и способной оценить уровень интеллектуальных возможностей человека при решении задач в проблемной ситуации. Предлагаемый подход особенно актуален в деятельности человека, связанной с повышенным риском, а также при ранней диагностике различных когнитивных нарушений, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, деменция и т.д. Использование стратегий прогнозирования представляет особый научно-практический интерес для определения алгоритмов поведения, что может быть использовано при построении искусственного интеллекта, который позволит сделать существенный прорыв во всех областях науки и техники. Таким образом, знание законов, по которым работает мозг человека, позволяет контролировать работу мозга и предсказывать поведение человека в любой, особенно, проблемной ситуации.

Ключевые слова: искусственный интеллект, когнитивные технологии, программа «Прогнозис 3.1»

Настоящее исследование поддержано РФФИ грант № 15-04-00598, № 99-04-48299, Исследование внимания и прогностической деятельности, проект № 320 – 17 1999 -2003, РГНФ в рамках проекта № 15-03-00519а «Постнеклассическая парадигма искусственного интеллекта», LLC 'ALPARKDEM' "Skolkovo" Institute of science and technology, ОГРН1227700302356 и поддержано международными организациями Beckley Foundation (U.K.), Bodiflo LLC (USA & Australia), ITAG (USA).

Параметры координации и вызванных потенциалов мозга человека в присутствии обонятельного стимула

Саваневская Е.Н.^{1,*}, Косак П.Ю.

¹*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь*

*e-mail: esavanevskaia@gmail.com

Опыт мобильных игр оказывает влияние на перцептивные процессы и обработку сенсорной информации. Установлено, что видеоигры, характеризующиеся динамическим визуальным рядом и требующие двигательного контроля, способствует улучшению зрительно-моторной координации. Под зрительно-моторной координацией понимают использование зрительной информации для управления движениями. Качество зрительно-моторной координации может варьировать под действием разнообразных факторов. Ранее было обнаружено, что вдыхание некоторых ароматов сопровождается улучшением нейро- и психофизиологических показателей сознательной деятельности человека (Griffith et al., 1983). На сегодняшний день отсутствует представление о механизмах влияния запаха на реализацию сенсомоторного сопряжения, а сведения о лежащих в их основе нейрофизиологических явлениях остаются ограниченными. Цель настоящей работы – оценка нейро- и психофизиологических коррелятов процессов зрительно-моторного сопряжения, реализующихся на фоне видеоигр при предъявлении обонятельного стимула.

Изучение влияния игровой сессии на параметры зрительно-моторной координации, а также проверка возможности их модификации под действием запаха проводились на выборках здоровых молодых людей без значительного опыта мобильных видеоигр. Использовались методы психофизиологического тестирования и регистрации вызванных потенциалов мозга. В первой серии эксперимента («моностимуляция») проводились координационные тестирование и регистрация эндогенных вызванных потенциалов в парадигме Р300 в двух попытках, между которыми участникам эксперимента предлагалась игра на смартфоне. Во второй серии («сочетанная стимуляция») испытуемые проходили аналогичное тестирование, однако игровая деятельность сопровождалась предъявлением запаха апельсина.

В ходе исследования удалось установить характер изменений психофизиологических и электрофизиологических параметров активности мозга после кратковременной игры на смартфоне. Показано, что десятиминутная игровая сессия вызывает статистически значимые сдвиги показателей координации и вызванной электрической активности мозга. Полученные данные также подтвердили, что присутствие обонятельный стимул (запах апельсина) сопровождается улучшением параметров ответной реакции на кратковременную когнитивно-моторную нагрузку. Наблюдаемый эффект проявляется как на уровне поведенческих тестов (показатели координации), так и на уровне нейрофизиологических индикаторов (снижение латентности компонента Р300 вызванных потенциалов мозга). Это позволяет заключить, что положительное влияние аромата на уровень зрительно-моторной координации имеет нейрофизиологическую природу.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (Б26МВ-033).

Список литературы

1. Griffith J.L., Voloschin P., Gibb G.D. et al. Differences in eye-hand motor coordination of video-game users and nonusers. *Percept. Mot. Skills* 57:155–158.

Сенсорный аппарат бахромчатых усиков европейской стерляди *Acipenser ruthenus*

Савельев С.В.^{1,*}

¹НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (НИИ МЧ), Москва, Россия

*e-mail: braincase@yandex.ru

У первичноводных позвоночных дермальный рецепторный аппарат представлен различными типами механорецепторов, электрорецепторов, терморецепторов и хеморецепторов. Большинство из них распределены на голове и теле, включая поверхность плавников и хвоста. Механорецепторы организованы как в скопления свободных нервных окончаний, так и в специализированные структуры боковой линии. Вкусовые рецепторы первичноводных позвоночных часто локализируются на плавниках, боковой поверхности головы и хвосте. Сенсорный электрорецепторный аппарат преимущественно локализован на голове, но у рыб, формирующих собственное электромагнитное поле, распределён по всему телу. У осетровых на поверхности тела присутствуют пассивные электрорецепторы, хеморецепторы, механорецепторы и терморецепторы различной локализации. Особое внимание привлекают четыре развитых бахромчатых усика стерлядей, которые расположены на нижней поверхности головы перед ротовой полостью. В настоящее время существует устойчивое мнение, что эти выросты обладают механорецепторной и вкусовой чувствительностью.

Специальное микроскопическое изучение этих образований проведено на 32 самках и самцах стерляди от 2 до 9 лет. Особое внимание было уделено возрастным особенностям организации бахромчатых усиков. Для оценки уровня полового созревания в каждом случае оценивали состояние семенников или яичников. После удаления бахромчатых усиков их обрабатывали рутинными гистологическими или иммуногистохимическими методами для выявления ВЗ-тубулина, нервной сети, сосудов и соединительной ткани стромы и рецепторного аппарата.

Выявлена связь между половым созреванием стерляди обоих полов и организацией бахромчатых усиков. До начала полового созревания самцов и самок в структуре усиков были обнаружены преимущественно механорецепторы. Они формировали небольшие поля по 2-3 рецепторных бугорка, в которых были локализованы радиально расположенные рапировидные фибробласты. Базальный участок этого механического фильтра иннервирован свободными нервными окончаниями лицевого нерва. Эта механорецепторная система была сходна у самок и самцов и включала не более 10-12 бугорков на каждый бахромчатый усик. Эта ситуация сохранялась без изменений до 3 лет у самцов и до 6 лет у самок. Затем в усиках стерляди начинают появляться аналоги вкусовых почек. Они формируют рецепторные утолщения на концах усиков, что и стало анатомической причиной названия последних. До начала полового созревания усики не имеют поверхностных выростов, а механорецепторы выглядят как небольшие бугорки. За год до полного полового созревания усики удлиняются и начинают покрываться рецепторными бугорками или бахромой. Отдельные хеморецепторные почки образуют скопления чувствительных клеток, которые открываются на поверхность усика небольшим протоком. Апикальные мембраны рецепторных клеток сходны по строению с обонятельными рецепторами, но иннервированы как вкусовые клетки. Максимального развития бахрома на усиках достигает у особей более 90 см и массой около 2 кг. Эти данные позволяют предположить, что бахромчатые усики могут быть органами половой хеморецепции и принимают участие в поисках половых партнёров.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ МЧ (FURG-2025-0031).

Гипербарический кислород, как эволюционный адаптоген

Савилов П.Н.^{1,*}

¹ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ», Тамбов, Россия

*e-mail: p_savilov@mail.ru

Введение. Переход от анаэробной (аноксобионты) к аэробной (оксибионты) формам жизни на Земле связано с появлением в её атмосфере кислорода (O₂), который «как эволюционный преобразователь биосферы, выступил, подобно двуликому Янусу, в двух антагонистических качествах: патогеном для анаэробных, и адаптогеном для аэробных форм жизни» (А.Н. Леонов, 1980), сыграв иницирующую роль в процессе построения такого эволюционно детерминированного явления, как гипероксический адаптациогенез. *Цель исследования.* Определить начальные этапы гипероксического адаптациогенеза

Результаты. Выдвинута гипотеза (П.Н. Савилов, 2005), что в результате длительной адаптации к постепенно нарастающему содержанию O₂ в атмосфере у одних простейших аноксобионтов появилась оболочка вокруг ДНК, защищавшая последнюю от агрессивного воздействия O₂, другие научились использовать O₂ для выработки энергии. В дальнейшем на этом фоне произошёл симбиоз древней анаэробной эукариотической клетки с аэробной прокариотической клеткой – «прабабушки» современных митохондрий. Параллельно формировались система утилизации O₂ и антиоксидантная система (АОС). С появлением аэробных организмов встал вопрос о функционировании уже при дефиците O₂, т.е. адаптации к гипоксии. Таким образом, гипероксия и гипоксия – «родные сестры», при этом вторая – «младшая». Необходимость существования организмов попеременно в относительно гипо- и гипероксических средах обитания (Девонский период) предопределило не только формирование лёгких, кругов кровообращения, но и появление специфической реакции сосудов на гипероксию: дилатацию лёгочной артерии при одновременной периферической вазоконстрикции артериол большого круга кровообращения. Неслучайно начальная реакция клетки на изменение содержания в ней O₂ одинакова – увеличение потребления последнего. При гипероксии клетка стремится избавиться от избытка O₂, при гипоксии – сохранить свою функцию, детерминированную генотипом. В обоих случаях активируется АОС, эволюционно-детерминированная задача которой – контроль за образованием кислородных радикалов. Истощение (блокирование) АОС приводит к бесконтрольному образованию последних и в конечном счёте гибели клетки.

Заключение. Данная гипотеза позволяет понять, почему длительные гипоксия и гипероксия нежелательны для организма, а эффективность гипербарической оксигенации при лечении гипоксических состояний находится в обратной зависимости от длительности гипоксии.

Сезонная изменчивость гормонального профиля у здоровых мужчин, постоянных жителей высокогорья с резко континентальным климатом

Садыкова Г.С.^{1,*}, Темирбеков А.Т.¹

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

*e-mail: gulnura.sadykova76@gmail.com

Физиологические системы здорового человека закономерно реагируют на сезонные колебания геофизических факторов, среди которых ведущую роль играют температура окружающей среды и световой режим. На территориях с резкими межсезонными различиями погодных условий, особенно в высокогорных районах с резко континентальным климатом, влияние сезонных изменений экологической обстановки выражено наиболее отчётливо.

Целью настоящей работы явилось изучение сезонных колебаний функционального состояния эндокринных систем у практически здоровых мужчин от 18 до 55 лет, постоянно проживающих на высоте 2800 м над уровнем моря. Для выявления особенностей гормонального профиля были выделены два контрастных сезона: зимний и летний. В плазме периферической крови определяли уровни тиреоидных гормонов, ТТГ, кортизола, катехоламинов. Статистическая обработка проводилась с применением критерия Манна-Уитни и корреляции Спирмена.

Результаты показали, что в условиях высокогорья существует выраженная сезонная изменчивость функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы. В зимнее время уровень Т3 оказался повышен при незначительном снижении Т4 и ТТГ по сравнению с летними месяцами, что свидетельствует о сдвиге соотношения циркулирующих Т3 и Т4 в сторону преобладания более активной фракции. Одновременно отмечено угнетение деятельности коры надпочечников, проявившееся в снижении содержания кортизола. При этом уровень норадреналина и дофамина значительно повышался зимой, тогда как содержание адреналина и серотонина незначительно снижалось. Содержание полового гормона тестостерона обнаруживало тенденцию к повышению в зимний период.

Сезонное повышение метаболизма, связанное с изменением активности щитовидной железы, согласуется с известными данными о взаимосвязи ритмических изменений секреции тиреоидных гормонов и биохимических показателей. Вместе с тем в проведённых исследованиях не обнаружено чёткой прямой корреляции функционального состояния щитовидной железы с атмосферным давлением и температурой среды. В исследуемом горном регионе зимняя температура значительно ниже летней, что накладывает на постоянную высокогорную гипоксию. Компенсаторно-приспособительные реакции при воздействии низкой температуры запускаются с участием катехоламинов, которые, расщепляя жиры и углеводы, мобилизуют энергетические запасы, увеличивают теплопродукцию и суживают сосуды поверхности тела. Взаимодействуя с катехоламинами, тиреоидные гормоны активируют метаболические процессы, усиливают калоригенный эффект катехоламинов и стимулируют секрецию АКТГ и глюкокортикоидов.

Изменение уровня тестостерона у мужчин-горцев (повышение зимой на фоне сокращения светового дня и похолодания) согласуется с одними литературными данными (максимумы в декабре–феврале) и противоречит другим (летний пик). Колебания изученных гормонов у коренного населения высокогорья подчиняются не только смене сезонов, но и длительности светового дня. Относительное понижение кортизола связано с уменьшением продолжительности светового дня, которое обуславливает снижение двигательной и трудовой активности в зимнее время. Существующие экспериментальные данные подтверждают влияние светового режима на секрецию половых гормонов у человека.

Таким образом, разные сезоны года, продолжительность светового дня и температура окружающей среды способны существенно влиять на динамику гормонального профиля мужчин. Степень выраженности и характер изменений эндокринных систем зависят от срока проживания в условиях высокогорья. Влияние сезонных климатогеографических факторов особенно выражено в условиях высокогорья с резко континентальным климатом, характеризующимся большими годовыми колебаниями солнечной активности. Преобладание образования Т3 позволяет организму обходиться меньшим количеством тиреоидных гормонов, угнетение коры надпочечников зимой обусловлено уменьшением светового дня, а повышение норадреналина и дофамина на фоне снижения адреналина и серотонина отражает интегральное влияние температуры среды.

Нарушение метаболизма холестерина как фактор развития нейропатологий: исследование механизмов его эпигенетической регуляции

Самородова А.А.^{1,*}, Балабан П.М.¹, Бородинова А.А.¹

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: alevtinassamorodova1@gmail.com

Дисбаланс метаболизма холестерина в центральной нервной системе является одним из ключевых факторов развития нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Избыток внутриклеточного холестерина в нейронах подавляет синаптогенез и способствует развитию патологии. В пользу этого свидетельствуют полученные нами данные флуоресцентной микроскопии фиксированных срезов мозга мышей с болезнью Альцгеймера (5xFAD): выявлена колокализация холестерина (Filipin III) и амилоидных бляшек (антитела); интенсивность накопления холестерина в бляшках нарастала в ряду 4–6–8–12 месяцев. У мышей дикого типа таких изменений не обнаружено.

Согласно данным литературы, регуляция метаболизма холестерина в мозге может осуществляться эпигенетически: за счет перестройки хроматина, изменяющих экспрессию генов, кодирующих компоненты транспорта и синтеза холестерина. В нашей работе мы изучили возможности эпигенетической регуляции генов метаболизма холестерина в клетках мозга с целью дальнейшего применения для компенсации патологического фенотипа.

Эксперименты *in vitro* проводили на первичных нейрональных и смешанных глиальных культурах крысы. В клетках индуцировали эпигенетические перестройки хроматина с помощью ингибитора гистондеацетилаз трихостатина А (TSA, 100 нМ). После 19-часовой инкубации была выделена суммарная РНК, изменения экспрессии генов метаболизма холестерина оценивали методом количественного ПЦР.

В первичных культурах кортикальных нейронов TSA вызывал масштабные изменения в уровне экспрессии генов метаболизма холестерина: подавление генов синтеза (*Hmgcs1*, *Mvd*, *Lss*) и импорта холестерина (*ApoD*, *Ldlr*, *Vldlr*) параллельно с активацией гена экспорта холестерина (*Abca7*). В смешанных глиальных культурах наблюдалось снижение экспрессии только двух генов, кодирующих ферменты начальной и конечной стадий синтеза холестерина (*Hmgcs1* и *Dhcr7*).

В пилотном эксперименте с цитохимическим окрашиванием клеточных культур с использованием Filipin III было выявлено перераспределение холестерина из крупных скоплений в мелкие диффузные пулы. В сочетании с изменением экспрессии генов это позволяет предположить возможное нарушение внутриклеточного трафика холестерина и требует дальнейшего изучения.

Резюмируя, холестерин накапливается в амилоидных бляшках, а его метаболизм в клетках может регулироваться эпигенетически. Полученные данные открывают новые возможности для компенсации нейродегенеративных процессов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-15-00149.

Влияние различных концентраций тирамина на стабильность тучных клеток твердой мозговой оболочки крыс

Свитко С.О.^{1,*}, Нурмиева Д.А.¹, Невский Е.С.¹, Ситдикова Г.Ф.¹

¹Институт фундаментальной медицины и биологии, К(П)ФУ, Казань, Россия

*e-mail: sveosvitko@kpfu.ru

Мигрень – распространенное неврологическое заболевание, сопровождающееся интенсивным болевым синдромом, вызванным активацией тройнично-сосудистой системы, состоящей из локализованных в *dura mater* ноцицептивных афферентов тройничного нерва, иннервируемых ими сосудов и тучных клеток (ТК). Ноцицептивный процесс в тройнично-сосудистой системе сопровождается нейровоспалительными реакциями, опосредованными дегрануляцией ТК и высвобождением из них цитокинов и про-ноцицептивных соединений. Следовые амины, являющиеся эндогенными агонистами TAAR-рецепторов, в последнее время активно изучаются в связи с их потенциальной ролью в регуляции ноцицепции, однако, ранее не были изучены их эффекты, связанные с нейровоспалительными процессами при мигрени. В связи с этим, целью данной работы является выявление эффектов двух различных концентраций тирамина (5 мкМ и 20 мкМ) на стабильность ТК в твердой мозговой оболочке крыс.

Эксперименты проводились на самцах крыс линии Wistar (возраст – 30–60 дней с начала постнатального развития). Дегрануляция тучных клеток оценивалась с помощью гистологического метода окрашивания препаратов половин черепа Толуидиновым Синим. После эвтаназии изофлураном, получали препарат полуживотного крысы с интактной *dura mater*. В течение 40 минут препарат инкубировали в растворе тирамина (5 мкМ или 20 мкМ). Далее препарат помещался в формальдегид (4% раствор) на 12 часов, производилось выделение твердых мозговых оболочек, их окрашивание Толуидиновым Синим и фиксация на предметном стекле. Степень дегрануляции ТК оценивали визуально – при 20-кратном увеличении осуществляли подсчет дегранулированных ТК от общего количества ТК.

В контрольной группе, степень дегрануляции ТК была минимальной и составляла $0.88 \pm 0.27\%$ ($n = 10$). У крыс, чьи мозговые оболочки были инкубированы с 5 мкМ тирамина степень дегрануляции ТК твердой мозговой оболочки была значительно выше по сравнению с контрольной группой и составляла $15.5 \pm 2.9\%$ ($n = 6$, $p < 0.05$). У крыс, чьи мозговые оболочки были инкубированы с 20 мкМ тирамина степень дегрануляции ТК была также значительно выше по сравнению с показателями контрольной группы, и составила $8.9 \pm 2.3\%$ ($n = 6$, $p < 0.05$).

Таким образом, инкубация препарата твердой мозговой оболочки крысы в растворе тирамина с концентрациями 5 мкМ и 20 мкМ приводит к повышению степени дегрануляции ТК, что может свидетельствовать об участии тирамина в нейровоспалительных реакциях в *dura mater*, связанных с ноцицептивным сигналингом при мигрени.

Список литературы

1. Koroleva, K., Gafurov, O., Guselnikova, V., Nurkhametova, D., Giniatullina, R., Sitdikova, G. 2019. Meningeal mast cells contribute to ATP-induced nociceptive firing in trigeminal nerve terminals: direct and indirect purinergic mechanisms triggering migraine pain. *Front Cell Neurosci* 13:195.

Хлоридный канал ClC-5 в нефронах лягушек: распределение и функциональность

Селивёрстова Е.В.^{1,*}, Пруцкова Н.П.¹

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

*e-mail: elena306@yandex.ru

Хлоридному каналу ClC-5 принадлежит важная роль в физиологии почек. Мутация в гене этого канала приводит к болезни Дента, характеризующейся нарушением реабсорбции белков в проксимальных канальцах и низкомолекулярной протеинурией. Установлено, что ClC-5 является везикулярным $2\text{Cl}^-/\text{H}^+$ -обменником, участвующим в ацидофикации эндосом. Показано сходство внутриклеточного распределения и электрофизиологических характеристик различных ортологов ClC-5 в гетерологических системах экспрессии этого канала *in vitro*. Установлена высокая степень гомологии ClC-5 у лягушек *Xenopus* с ClC-5 человека и других млекопитающих. У млекопитающих этот канал обнаружен не только в проксимальных канальцах, но и в других отделах нефрона. В то же время, распределение ClC-5 в почках амфибий и его физиологическая роль остаются неизвестными. Существующие сведения о сопряжении канальцевого транспорта ионов и воды с рецептор-опосредованным эндоцитозом белков усиливает интерес к изучению участия ClC-5 в этих процессах.

Цель работы состояла в морфофункциональном анализе ClC-5 в почках травяных и озёрных лягушек. Задачи заключались в выявлении ClC-5 в тканях почки, изучении его внутриклеточного распределения после инъекций лизоцима, а также в количественной оценке ClC-5 в разных отделах нефрона при моделировании у лягушек состояний гиперволемии, дегидратации и гипернатриемии. Применяли методы иммунофлуоресцентной и иммуноэлектронной микроскопии с использованием антител к ClC-5, лизоциму, аквапорины 1 и рецептору эндоцитоза мегалину.

ClC-5 обнаружен во всех отделах нефрона у обоих видов лягушек. Выявлена зависимость экспрессии и внутриклеточного распределения ClC-5 в проксимальных канальцах от времени после инъекций лизоцима. Получены свидетельства вовлечения ClC-5 в рецептор-опосредованный эндоцитоз и сопряжения этого процесса с изменениями водно-солевого баланса. Обнаружено повышение количества ClC-5 в проксимальных канальцах при дегидратации и гипернатриемии по сравнению с контролем, а также увеличение числа ClC-5-позитивных гломерул при гиперволемии или гипернатриемии. Выявлен функциональный характер экспрессии ClC-5, обусловленный изменениями эпителиального транспорта в процессе реализации ионо- и осморегулирующей функций почек.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00 на базе Центра коллективного пользования ИЭФБ РАН.

Влияние 24-гидроксихолестерина на пространственную память

Семенов И.С.^{1,*}, Арутюнова А.А.¹, Россомахин Р.А.¹, Яковлев А.В.¹

¹Казанский Федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, кафедра физиологии человека и животных, Казань, Россия

*e-mail: ilua.semenov456@gmail.com

Ключевые слова: 24-гидроксихолестерин, пространственная память, CYP46A1, водный лабиринт Морриса, LXR-рецепторы, NMDA-рецепторы

Когнитивные нарушения являются распространённой проблемой при различных неврологических состояниях, однако их молекулярные механизмы остаются не до конца ясными. В последние годы внимание уделяется нарушению метаболизма холестерина в мозге (Торопина Г.Г. и соавт., 2014). Особый интерес представляет фермент холестерин-24-монооксигеназа (CYP46A1), который преобразует избыток холестерина нейронов в 24-гидроксихолестерин (24-НС) (Петров А.М. и соавт., 2016). Последний выступает эндогенным лигандом для LXR-рецепторов, регулирующих синаптогенез и нейропластичность, а также позитивным аллостерическим модулятором NMDA-рецепторов. Однако роль 24-НС в регуляции когнитивных функций изучена недостаточно (Sodero A.O., 2021).

Целью данной работы явилось изучение влияния повышенной и пониженной концентрации 24-гидроксихолестерина в мозге на пространственную память.

Эксперименты проводились на беспородных белых мышах-самцах ($n = 19$) в возрасте трёх месяцев. Животные были разделены на три группы: контрольная (DMSO, $n = 6$), группа с повышенным уровнем 24-НС (эфавиренз, 0.09 мг/кг, 7 дней, $n = 6$) и группа с пониженным уровнем 24-НС (вориконазол, 60 мг/кг, 14 дней, $n = 7$). Пространственную память оценивали в водном лабиринте Морриса в течение 5 дней (4 попытки в день). Анализ траекторий производили при помощи системы видеотрекинга AnimalTA.

Продemonстрировано, что снижение концентрации 24-НС (вориконазол) приводит к значимому ухудшению пространственной памяти: латентный период поиска платформы составил 66.02 ± 1.56 с, а длина пути – 15.92 ± 0.37 м, что статистически значимо выше, чем в контроле (37.55 ± 2.07 с и 8.92 ± 0.30 м соответственно, $p < 0.05$). При этом скорость плавания во всех группах не различалась ($p > 0.05$). Повышение уровня 24-НС (эфавиренз) не оказало значимого влияния на показатели пространственного обучения: латентный период (36.73 ± 2.11 с) и длина пути (8.83 ± 0.30 м) не отличались от контрольных значений ($p > 0.05$).

Таким образом, снижение уровня 24-гидроксихолестерина в мозге вызывает когнитивный дефицит, тогда как его повышение не оказывает значимого влияния на пространственную память в условиях эксперимента. Полученные данные согласуются с представлениями о нейротоксических эффектах ингибирования CYP46A1.

Список литературы

1. Торопина Г.Г., Арина Г.А., Зенкова А.Л., Миронова М.Л. Современные представления о характере и патогенезе когнитивных нарушений у больных эпилепсией. Обзор литературы // Неврологический журнал. 2014. Т. 19, № 3. С. 37-45.
2. Петров А.М., Касимов М.Р., Зефирова А.Л. Метаболизм холестерина мозга и его нарушения: связь с нейродегенерацией и синаптической дисфункцией // Acta Naturae. 2016. Т. 8, № 1 (28). С. 64-78.
3. Sodero, Alejandro O. "24S-hydroxycholesterol: Cellular effects and variations in brain diseases." Journal of neurochemistry vol. 157,4 (2021): 899-918.

«Подводные камни» акселерометрии акустической стартл-реакции крыс

Семенов Д.Г.^{1,*}

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

*e-mail: dsem50@rambler.ru

Реакция вздрагивания на внезапный резкий звук (акустическая стартл-реакция – АСР) свойственна большинству позвоночных. Выраженность АСР и степень ее торможения предшествующим слабым «препульсом» характеризуют баланс возбуждения и торможения в системе ядер ствола мозга и степень контроля сенсомоторных функций со стороны высших отделов мозга. Анализ АСР широко применяется как на трансляционных моделях (грызунах), так и на человеке для оценки различных нейробиологических нарушений, например, предрасположенности к шизофрении. Коммерческое оборудование для измерения АСР не всегда доступно и рационально для проведения нерегулярных тестовых серий. При разработке собственных устройств экспериментатор может натолкнуться на некоторые методические «подводные камни» при измерении АСР. Задача настоящего сообщения – предупредить о следующих методических нюансах, игнорирование которых может привести к искажению результата. Крысы контрольной и экспериментальной групп должны быть взяты из одного вивария и иметь равную степень габитуации. Рабочая камера должна иметь конструкцию, обеспечивающую одинаково направленный вектор смещения при вздрагивании, независимый от позы. Внешний чехол камеры должен обеспечивать звукоизоляцию от шумов снаружи, препятствовать отражениям звукового стимула внутри и размещать в себе динамики, вентилятор и пр. устройства. В случае применения акселерометрического датчика типа MEMS MC 3419-P (Молодцов и др., 2025), чувствительного к звукам, следует отказаться от посылки «белого шума» в пользу синусоидального с частотой не вызывающей его артефактный ответ. Первичная обработка измерений должна учитывать многокомпонентность АСР, с вариациями паттерна в каждом ответе из предъявляемой серии одинаковых стимулов, поэтому рационально принимать в расчет лишь наиболее ранний компонент каждого ответа, интегрированный по фиксированному времени (например, 15-20 мс), а также учитывать тренд амплитуды ответов в серии посылок.

В стендовой презентации настоящего сообщения приводится конкретный пример устройства и режимов регистрации АСР, которые максимально учитывают указанные рекомендации, что нивелирует методические причины получения нестабильного результата.

Работа выполнена за счет средств Программы фундаментальных научных исследований в РФ (2021-2030 гг.). Подпрограмма 4 (направление 63.).

Список литературы

1. Молодцов В.О., Семенов Д.Г., Смирнов В.Ю., Солнушкин С.Д., Чихман В.Н. 2025. Акселерометрический детектор рефлекса испуга. Биомед радиоэлектрон 28:16. DOI: <https://doi.org/10.18127/j15604136-202506-02>

Мозговая активность взрослого здорового человека под влиянием спелеоклиматотерапии

Семилетова В.А.^{1,*}

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

*e-mail: vera2307@mail.ru

Учитывая все более частое использование спелеоклиматотерапии в целях сохранения и укрепления здоровья человека, проблема изучения влияния спелеоклимата на мозговую активность взрослого здорового человека представляется важной и актуальной. Целью данной работы является исследование динамики мозговой активности взрослого здорового человека под влиянием спелеоклиматотерапии.

Запись электроэнцефалограммы, кардиоритма и центральной реограммы проведены в состоянии функционального покоя с закрытыми глазами до и после курса спелеоклиматотерапии с помощью электроэнцефалографа-регистратора «ЭнцефаланЭЭГР-19/26» («Медиком», Россия). Регистрация зрительных вызванных потенциалов проведена с помощью нейромиоанализатора НМА-4-01 «Нейромиан» (Медиком МТД, Россия). Работоспособность оценивалась с помощью хронорефлексометрии (методика М.П. Мороз и программа оценки простой зрительно-моторной реакции, разработанная сотрудниками ВГУ). Курс спелеоклиматотерапии состоял из 10 ежедневных сеансов по одному часу. Процесс проведения исследования соответствовал международным этическим нормам и получил одобрение Этического комитета Воронежского государственного медицинского университета (решение № 8 от 15 ноября 2023 г.). Анализ полученных данных проведен с помощью программ Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. Первичный ответ наблюдался после 1–3 процедуры и включал: ухудшение работоспособности (увеличение времени зрительно-моторной реакции на простые и сложные стимулы, увеличение количества ошибок); процесс торможения ЭЭГ-активности; увеличение времени анализа информации на корковом и подкорковом уровнях по параметрам зрительной вызванной активности; что сопровождалось снижением величины суммарного кровенаполнения бассейна внутренних сонных артерий и общей неустойчивостью церебральной гемодинамики. Механизмы компенсации связаны с продолжающимся увеличением времени реакции на простые стимулы и наблюдаемым снижением – на сложные при снижении количества ошибок; продолжающимся увеличением альфа/тета в О2 и Р4 и снижением в Т6; увеличением мощности альфа ритма во фронтальных областях и снижением в височных; уменьшением латентностей волн Р2 и Р3 справа, амплитуды Р2 справа; снижением величины суммарного кровенаполнения бассейна внутренних сонных артерий и улучшением оттока венозной крови из полости черепа при наблюдаемой неустойчивости церебральной гемодинамики.

Заключение. Таким образом, описаны нейрофизиологические механизмы и выявлены предикторы влияния спелеоклимата на мозг человека. Выявлено, что механизм нейрофизиологического ответа на спелеоклиматотерапию включает первичный ответ, включение компенсационных механизмов и адаптацию к спелеоклимату.

Взаимосвязь системных параметров гемодинамики испытуемых при постуральных нагрузках малой интенсивности

Сергеев Т.В.^{1,*}, Агапова Е.А.¹

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: sergeev.tv@iemspb.ru

Под постуральными нагрузками малой интенсивности понимается перемещение-ориентация испытуемого, располагающегося на подвижном ложе поворотного стола. Углы наклона ложа относительно горизонта не выходят за пределы $\pm 10^\circ$, а скорость перемещения не превышает значения 1 град./с. Наши предыдущие исследования показали, что такое воздействие безопасно и может вызывать положительные изменения в функционировании сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем.

Целью работы являлось выявление и оценка взаимосвязи системных параметров гемодинамики испытуемых при постуральных нагрузках малой интенсивности.

Исследования проводились на здоровых испытуемых. В режиме реального времени регистрировалась электрокардиограмма во втором стандартном отведении, во время каждого кардиоцикла измерялись систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, ударный объем крови. Использовались регистратор «КАРДИОТЕХНИКА-САКР» (НАО «ИНКАРТ») и 4-канальный 3-частотный реограф «Диамант-Р» (ООО «Диамант»).

Для изучения взаимосвязи системных показателей гемодинамики использовался анализ функциональной зависимости в двумерных пространствах различных сочетаний указанных признаков и их производных (общего сосудистого сопротивления и внешней работы сердца). Были получены распределения данных в пространствах признаков, определены диапазоны вазоконстрикторных и вазодилататорных реакций, пределы чувствительности и специфичности барорефлекса, а также границы инотропного эффекта.

Предложено обобщённое геометрическое представление физиологических границ регулирования системных показателей в двумерных пространствах для определения степени и направленности взаимосвязи системных параметров гемодинамики. Продемонстрированы естественные функциональные границы реагирования. Показано, что выраженность и направленность реакций зависит от индивидуальных особенностей и исходного состояния испытуемых. Обоснована перспектива применения указанной технологии в реабилитации лиц с последствиями вынужденной гиподинамии и гипокинезии.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (тема № FGWG-2025-0008).

Метод визуализации внутриклеточного кальция в примембранной области цитоплазмы

Сибаров Д.А.^{1,*}

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

*e-mail: dsibarov@gmail.com

Кальциевые микродомены у плазматической мембраны играют важную роль в локальной клеточной сигнализации, однако их исследование затруднено дифракционным пределом световой микроскопии. В работе предложен подход для визуализации Ca^{2+} в субмембранной области.

Метод реализован с использованием двойного окрашивания клеток мембранными красителями DiB или NeuroDiO и кальциевыми индикаторами Fluo-8, Cal590. При возбуждении мембранного красителя происходит FRET-индуцированная активация флуоресценции кальциевого сенсора только в пределах 10 нм от мембраны, что обеспечивает селективную регистрацию субмембранного кальция. Прямое возбуждение кальциевого индикатора позволяет дополнительно измерять концентрацию Ca^{2+} в цитозоле. Таким образом, один и тот же сенсор используется для параллельного анализа двух кальциевых компартментов клетки.

Работоспособность метода проверена на клетках HEK293 и первичных культурах корковых нейронов с использованием конфокальной и двухфотонной микроскопии. Для пары DiB–Fluo-8 возбуждение осуществляли двухфотонным лазером 735 нм, что обеспечивало эффективное возбуждение мембранного красителя при минимальной прямой активации Fluo-8. Для пары NeuroDiO–Cal590 применяли возбуждение видимым светом (488 нм). В обоих случаях наблюдалась локализованная у мембраны флуоресценция кальциевого сенсора, обусловленная FRET. Пространственный профиль сигнала соответствовал мембранной области, тогда как при прямом возбуждении индикаторов регистрировалось равномерное распределение флуоресценции в цитозоле.

Предложенный метод позволил регистрировать изменения субмембранного Ca^{2+} при входе кальция через NMDA-рецепторы, Na/Ca-обменник и под действием иономицина. Показано, что базальная концентрация Ca^{2+} вблизи мембраны существенно превышает цитозольную и достигает 400–800 нМ, а при стимуляции возрастает до ~1 мкМ. Использование зондов с различной аффинностью к кальцию показало, что высокоаффинные сенсоры быстро насыщаются в субмембранной области, тогда как Fluo-8 и Cal590 позволяют эффективно регистрировать динамику локального кальция.

Разработанный подход обеспечивает селективную визуализацию субмембранного Ca^{2+} и может применяться для исследования кальциевой сигнализации и мембранных микродоменов в живых клетках.

Работа поддержана грантом РФФИ № 24-15-00242.

Сигнальные эффекты глюкозы в простой нервной системе модельных гастропод

Сидоров А.В.^{1,*}, Шаденко В.Н.^{1,2}, Лагуто А.С.¹

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*e-mail: sidorov@bsu.by

Нейросекреторные клетки представляют собой популяцию нейронов, выделяющих секрет во внутреннюю среду организма. Кровеносная система открытого типа и отсутствие гематоэнцефалического барьера, характерные, в частности, для моллюсков, делают нейросекреторные клетки как источником нейрогормонов, так и прямым объектом регуляции со стороны сигнальных молекул гемолимфы. Одним из таких факторов является глюкоза, содержание которой может существенно изменяться при разных функциональных состояниях, с возрастом и т.п. Потенциальными мишенями её действия являются *любые* нейроны мозга, и если в отношении нейросекреторных клеток речь идёт о продукции ими инсулин-подобных пептидов, то ответы других нейронов носят менее предсказуемый и изученный характер. На примере модельного нейробиологического объекта, моллюска *Lymnaea stagnalis*, нами была предпринята попытка рассмотреть как прямые, так и метаболические эффекты высоких, имитирующих состояние транзиторной гипергликемии, концентраций глюкозы в отношении центральных идентифицированных нейронов разной эргичности и ряда моторных, не связанных с пищедобычей, форм поведения.

Электрическую активность клеток регистрировали стеклянными микроэлектродами. Продукцию активных форм кислорода (АФК) оценивали с использованием внутриклеточного флуоресцентного зонда (DCFDA), а состояние системы антиокислительной защиты (активность SOD и Se-GPx, уровень G-SH и TBA-активных продуктов) – посредством стандартных биохимических методик. Содержание глюкозы определяли глюкозоксидазным способом, а изменения в поведении животных – при визуальном контроле со стороны оператора.

Установлена взаимосвязь между уровнем глюкозы в гемолимфе и выраженностью оборонительного, дыхательного поведения, а также выбором ответной реакции при появлении нового объекта. Острая гипергликемия (глюкоза, 10 мМ) вызывает деполяризацию в пептид- (VD1/RPaD2, RPaD1), дофамин- (RPeD1) и серотонин- (LPeD1) эргических нейронах, связанную с увеличением Na⁺-проводимости мембраны, вероятно за счёт активации Na⁺-глюкозного транспортёра. Пролонгированное (2 ч) действие высоких концентраций глюкозы в отношении исследованных нейронов, ассоциируется со снижением K⁺-проводимости, при сохранности уровня АФК в клетках нервных ганглиев. Однако в более отдалённый период (24 ч после воздействия) отмечается модификация системы антиокислительной защиты, указывающая на развитие окислительного стресса.

Таким образом, глюкозу можно рассматривать как неспецифический экстраинаптический фактор, обеспечивающий генерализованное (объёмное) действие в мозге беспозвоночных, приводящее к установлению нового функционального состояния.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (грант Б22-105) и в рамках ГПНИ «Конвергенция–2030».

Эмерджентность кинетики: к вопросу о тестировании динамического праксиса

Сизова О.Б.^{1,*}

¹Психолого-педагогический центр по социальной адаптации детей с тяжелыми нарушениями речи, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: osizova@yandex.ru

Нейропсихологическое исследование динамической организации движений проблематично в дошкольном детстве: стандартная батарея предназначена для старшего дошкольного возраста, пробы для младших детей не валидизированы (Глозман, 2008). В коррекции динамических функций дошкольникам предлагается повторять серии любых движений (Семенович, 2002), т.е. кинетический праксис рассматривается как способность к организации последовательных двигательных актов в модуле переключения от выполненного движения к следующему.

В исследовании у 21 дошкольника с кинетической (11 детей, КД) и кинестетической (10 детей, КСД) диспраксией тестировалось состояние кинестетического (воспроизведение поз кисти), кинетического праксиса (воспроизведение серий из 2-3 движений рук) и фонематического процессинга. Межгрупповые различия верифицированы (t-тест).

Дети с КСД демонстрируют больше замен целевой позы в младшем возрасте ($p < 0.05$) и меньше точных выполнений в среднем возрасте ($p < 0.05$) в кинестетическом праксисе. В кинетическом праксисе не обнаружено значимых межгрупповых различий в склонности к персеверациям, перестановкам и заменам. Доля серий, верно воспроизведенных при показе, оказалась выше в группе с КД ($p < 0.05$); в среднем возрасте только дети с КД воспроизвели часть серий без сбоев, т.е. дети с КД несколько более успешны в пробах на динамический праксис. Но, ожидаемо, дети с КД продемонстрировали меньшую успешность функций лобной коры в слоговом ($p < 0.05$) и звуковом синтезе ($p < 0.01$).

Результаты исследования динамического праксиса связаны с особенностями инструментария тестирования этой функции. Повторение серии движений не имеет адаптивной цели, тогда как все уровни организации эффекторики строятся целесообразно (Бернштейн, 2025). Дети с КД запоминают последовательность движений, дети с КСД пропускают и меняют порядок движений, не ведущих к цели, но успешнее в синтезе элементов слова, приводящего к осмысленному результату. При самостоятельном воспроизведении опирающиеся на запоминание дети с КД теряют часть программы, дети с КСД, напротив, могут стать точнее. Описание динамического праксиса как переключения движений упускает целесообразность процесса. Возможно, следует пересмотреть тесты на повторение серии, выявляющие персеверации, стереотипии, но не чувствительные к (не)способностям организовать переключения в терминах цели. Кинетика эмерджентна, поскольку несводима к сумме элементов программы, выбор и порядок движений определяется целью и смыслом деятельности.

Список литературы

1. Бернштейн Н.А. О построении движений. М., Концептуал 2025
2. Глозман Ж. М., Потанина А.Ю., Соболева А.Е. Нейропсихологическая диагностика в дошкольном возрасте. М., Питер 2008
3. Семенович А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. М., Академия 2002

Микрофлюидный анализ эритроцитов и тромбоцитов – перспективное направление физиологии крови

Скверчинская Е.А.^{1,*}, Букатин А.С.^{2,3}, Миндукшев И.В.¹

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

²ФГБУН Санкт-Петербургский Академический Университет им. Ж.И. Алфёрова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

³ООО «ФЛИКСБИО», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: lisarafail@mail.ru

Многие метаболические заболевания и хирургические воздействия сопровождаются нарушениями реологии крови – происходит повышение вязкости крови, усиление адгезии клеток, снижение деформируемости эритроцитов. Взаимосвязь между временем в циркуляции, нарушением деформируемости и секвестрацией в селезенке признана значимым фактором развития анемии. Микрофлюидные технологии предоставляют исключительные возможности для биофизического фенотипирования отдельных клеток в условиях, имитирующих микроциркуляцию, что дает новый инструмент для изучения физиологии крови.

В результате совместной работы ИЭФБ и Алфёровского университета было разработано микрофлюидное устройство (МФУ), которое успешно совмещает свойства капиллярной сети (свойство биомиметиков) и удобство регистрации сигнала с высокой скоростью сбора статистически достоверного набора данных [1]. При окислительном стрессе установлена взаимосвязь между трансформацией мембраны и цитоскелета с нарушением транзита эритроцитов по микроканалам [2]. Анализ действия противоопухолевых препаратов (таксаны, антрациклины, производные платины) на транспорт эритроцитов позволил рекомендовать МФУ для оценки риска анемии у пациентов [3]. Впервые, для оценки микрореологии при моделировании заболеваний человека у лабораторных животных были разработаны и валидированы МФУ для тестирования эритроцитов крыс [4]. Также впервые было показано, что аберрантный статус эритроцитов у больных с декомпенсированным циррозом печени сопровождается не только выраженной анемией, но и появлением субпопуляции эритроцитов с нарушением транзита по микроканалам (снижение скорости прохода, окклюзии) [5].

В перспективе – разработка и тестирование МФУ для анализа тромбоцитов, позволяющего проводить исследования в условиях контролируемого потока, имитирующего физиологический кровоток. Это даст возможность изучать ключевые процессы, такие как адгезия и агрегация тромбоцитов, а также их взаимодействие с факторами свёртывания и лекарственными средствами в потоке. МФУ для оценки тромбоцитов послужит логичным дополнением для традиционных методов (проточная цитометрия, лазерная дифракция), позволит максимально приближено к условиям *in vivo* изучать молекулярные механизмы, лежащие в основе дисфункции тромбоцитов при различных заболеваниях (клинические и модельные исследования).

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Список литературы

1. doi: 10.3390/cells10123552
2. doi: 10.1038/s42003-022-03620-5
3. doi: 10.3390/biology12020230
4. Науч. приборостроение 2024-34.
5. doi:10.1134/S1990747825700618.

Рецепторный белок T1R3 участвует в регуляции липогенной функции печени при поддержании энергетического обмена

Созонтов Е.А.^{1,*}

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

*e-mail: sozontovea@infran.ru

Мембранный рецептор T1R3, известный в первую очередь как компонент рецептора сладкого вкуса, выполняет регуляторные функции за пределами ротовой полости. Установлено его влияние на эндокринную регуляцию углеводного и липидного обмена, но его участие в работе печени и общем энергетическом обмене охарактеризовано мало, исследование чего стало задачей данной работы.

Объектом были самцы мышей инбредных линий: контрольной C57BL/6J (B6) и C57BL/6J-Tas1r3^{tm1Rfm} нокаутированной по гену *Tas1r3* (КО). С помощью ОТ-ПЦР-РВ в печени оценивалась экспрессия генов, связанных с энергетическим обменом. На приборе VitaLine 200 производили биохимический анализ сыворотки крови. В свежей ткани печени определяли содержание гликогена по методу Данченко и Чиркина (2010). Концентрацию глюкозы в плазме крови после введения 2 г/кг глюкозы определяли с помощью глюкометра Contour PlusTM One.

T1R3 генотип влиял на липидный профиль: у КО уровень ЛПНП, ЛПВП и холестерина был снижен как в сытом состоянии, так и после 6 и 18 ч голодания. Таким образом, T1R3-зависимая хеморецепция способствует поддержанию более высоких концентраций атерогенных липидов, влияя на липогенную функцию печени независимо от поступления нутриентов. Анализ метаболизма глюкозы и гликогена выявил, что при длительном голодании отсутствие T1R3 усиливало гипогликемию. Это, вероятно, связано с ослаблением глюконеогенеза и мобилизации жиров. На молекулярном уровне отсутствие *Tas1r3* меняло экспрессию метаболических ферментов печени: у КО через 6 ч голодания росла экспрессия гликогенфосфатазы, а к 18 ч снижалась экспрессия гликогенсинтазы. Также снижалась экспрессия рецептора инсулина и печеночной липазы. При этом экспрессия *Tas1r3* у B6 снижалась при введении глюкозы, показывая обратную связь с её уровнем.

Полученные данные свидетельствуют о глубокой вовлечённости T1R3 в координацию энергетического обмена и деятельности печени. Учитывая полиморфизм рецепторов T1R у человека, эти результаты создают основу для разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению нарушений метаболизма углеводов и липидов.

Данная работа финансировалась за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

Клеточные и молекулярные системы гидробионтов толерантных к условиям восстановительной среды

Солдатов А.А.^{1,*}, Головина И.В.¹, Колесникова Е.Э.¹, Шалагина Н.Е.¹, Рычкова В.Н.¹,
Богданович Ю.В.¹, Осипова А.С.¹

¹ФИЦ Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН, Севастополь, Россия

*e-mail: alekssoldatov@yandex.ru

Нарушение баланса между окислением органического вещества и поступлением кислорода приводит к формированию в водной толще устойчивых во времени редокс-зон с высоким содержанием сероводорода (СВ). СВ токсичен для большинства организмов, использующих аэробный тип дыхания. Это определяется его способностью ингибировать цитохром-с-оксидазу, переводить гемсодержащие белки в сульф-форму, подавлять экспрессию HIF, индуцируемого гипоксией. При этом многие организмы проявляют выраженную устойчивость к присутствию СВ в воде, природа которой до конца не понятна. Цель работы – исследовать в экспериментальных условиях функциональные эффекты СВ на толерантные к данному фактору организмы.

Контрольные группы организмов содержались в воде с концентрацией O_2 7.0-7.1 мг л⁻¹. Экспериментальные группы подвергались действию СВ. В воде, где находились гидробионты, растворяли Na_2S до финальной концентрации 6 мгS²⁻ л⁻¹. Предварительно из воды удаляли O_2 . Это достигалось путем барботажа ее газообразным азотом. Экспозиция – 72 ч. К выявленным эффектам можно отнести следующие.

- СВ не оказывал значимого влияние на аденилатную систему тканей. Это выражалось в сохранении пула аденилатов, величины заряда Аткинсона и поддержании на сравнительно высоком уровне фракции АТФ. При этом отмечали ряд адаптивных перестроек со стороны тканевых оксиредуктаз: рост активности СДГ, подавление активности ЛДГ при сохранении высокоэффективной МДГ. Допускается, что митохондрии моллюсков обладают альтернативной оксидазой не чувствительной к присутствию сульфидов в воде.
- В клетках усиливались окислительные процессы (рост флуоресценции *DCF-DA*) на фоне понижения числа митохондрий и их агрегатов. Это основной процесс. При этом величина мембранного потенциала у данного органоида не изменялась (флуоресценция *R123*). Митохондрии локализовались вблизи цитоплазматической мембраны клетки. Функциональная активность клеточного ядра повышалась (рост флуоресценции *SYBR Green I*). Одновременно происходило изменение размеров (формы) клеток и рост гранулярности клеточных взвесей (*FS*, *SS*).
- У моллюсков существенно возрастал объем эритроцитов. Происходило массовое поступление в гемолимфу зернистых включений, содержащих гематин, что позволяло нейтрализовать СВ.
- В ядерных эритроцитах (рыбы, моллюски) обнаружено высокое содержание (более 80 %) мембраносвязанной фракции метгемоглобина (MtHb). Это не влияло на устойчивость их к осмотическому шоку. Наличие MtHb в цитоплазматической мембране также позволяет клеткам нейтрализовать токсическое СВ.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124030100137-6 и проекта РНФ № 23-24-00061.

Адаптация к хроническому социальному стрессу у генетически связанных крыс Wistar, WKY и SHR

Степаничев М.Ю.^{1,*}, Мамедова Д.И.¹, Недогреева О.А.¹, Квичанский А.А.¹, Третьякова Л.В.¹,
Моисеева Ю.В.¹, Онуфриев М.В.¹, Лазарева Н.А.¹, Новикова М.Р.¹, Гуляева Н.В.¹

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: m_stepanichev@ihna.ru

Социальная изоляция (СИ) – это объективно существующее явление, возникающее в результате ограничения количества контактов с особями того же вида. Последствия СИ для организма взрослых животных остаются плохо изученными. Целью работы было изучение влияния длительной СИ на нейроэндокринные и нейроиммунные взаимодействия у крыс позднего среднего возраста.

Исследование проведено на самцах крыс генетически связанных линий SHR и WKY и породы Wistar. Начиная с возраста 10 мес, часть крыс размещали в индивидуальных тесных клетках, где содержали в течение 12 недель. Контрольные животные находились в обычных клетках в группах по 3–4 особи. У крыс измеряли артериальное давление (АД) до начала эксперимента и через 12 недель СИ. Исследовали влияние СИ на показатели обучения и памяти, а также измеряли уровни кортикостерона и провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и экспрессию мРНК генов, ассоциированных с глюкокортикоидным сигналингом и цитокинами, в гиппокампе и фронтальной коре.

СИ по-разному влияла на массу тела животных разных генотипов с максимально выраженным эффектом у крыс SHR, но эффекты на показатели АД или частоту сокращений сердца не были обнаружены. Не было выявлено влияния СИ на уровень циркулирующего кортикостерона. В крови не наблюдали значительного изменения содержания факторов, связанных с воспалением. Транскрипционная активность генов, кодирующих рецептор кортикостерона и белки, регулирующие его действие, в гиппокампе и фронтальной коре была сходной. Между тем, соотношение между активностью генов в разных отделах мозга менялось существенно после СИ у крыс разных генотипов. Экспрессия генов провоспалительных цитокинов была повышена у крыс SHR в норме и существенно возрастала в ходе СИ, в меньшей степени менялась у крыс WKY и практически не изменялась у крыс Wistar.

Таким образом, гипертензивный генотип крыс SHR оказался связан со значительной перестройкой транскрипционной активности исследованных генов в структурах мозга. Наиболее устойчивыми к действию СИ оказались крысы Wistar. Это указывает на сложность механизмов адаптации к хроническому социальному стрессу, которые включает в себя регуляцию транскрипционного аппарата лимбических структур мозга и фронтальной коры.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-15-00132П).

Участие периферических опиоидных рецепторов в реализации пищевой мотивации в инструментальном пищевом поведении

Судаков С.К.¹, Богданова Н.Г.^{1,*}

¹*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

*e-mail: natbog07@yandex.ru

Вовлеченность периферических опиоидных рецепторов в регуляцию пищевого поведения раскрывает механизмы эволюционно сформированной оптимизации энергетических затрат организма, однако регуляторные пути ещё недостаточно изучены. Целью данной работы было исследование роли периферических μ - и δ -опиоидных рецепторов в реализации пищевой мотивации в пищевом поведении при различной энергозатратности. Эксперименты проводились на крысах, лишенных доступа к пище, в условиях прогрессивного соотношения подкрепления между сеансами. Уровень пищевой мотивации оценивали по разработанной нами методике (Судаков С.К. и др., 2014). Использовалась модель прогрессивного соотношения подкрепления между сеансами: лёгкий вариант (минимальные затраты усилий) и высокий (значительные затраты). В опытных группах внутрижелудочно вводили агонисты μ - и δ -опиоидных рецепторов (DAMGO и DADLE), контрольные группы получали физиологический раствор. Регистрировали уровень пищевой мотивации, потребление пищи, двигательную активность и скорость метаболизма. Результаты показали, что при лёгком варианте пищедобывательного поведения введение DAMGO способствовало заметному повышению уровня пищевой мотивации без изменения объёма потребления пищи и сопровождалось умеренным ростом двигательной активности.

В условиях высоких энергетических затрат поведения воздействие DAMGO не отражалось на уровне пищевой мотивации, но приводило к существенному сокращению потребления пищи и выраженному подавлению двигательной активности. У голодных животных реакции на DAMGO были выражены сильнее, чем у сытых. Введение DADLE не влияло на пищевую мотивацию и двигательную активность, но стабильно подавляло пищевое поведение во всех схемах подкрепления.

Предполагается, что периферические желудочные опиоидные рецепторы регулируют пищевое поведение в сложных условиях, связанных с нехваткой пищи, через афферентные сигналы, подавляющие пищевую мотивацию, и подавление реализации пищевой мотивации в поведении; через гомеостатическое подавление пищевой мотивации; и через подавление предвосхищающего подкрепления. Примечательно, что μ -рецепторы влияют на мотивационный компонент в зависимости от затрат, а δ -рецепторы – на реализацию потребления пищи. Полученные данные подтверждают функциональную специализацию подтипов рецепторов в периферической регуляции питания и их роль в адаптации к условиям дефицита пищи. Результаты полезны для разработки селективных модуляторов опиоидных рецепторов при расстройствах пищевого поведения.

Список литературы

1. Судаков С.К., Богданова Н.Г., Колпаков А.А. Метод определения уровня пищевой мотивации у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - Т. 158, № 9. - С. 393–396.

Катехоламинергическая иннервация в шишковидной железе человека

Суфиева Д.А.^{1,*}, Фёдорова Е.А.¹, Яковлев В.С.¹, Кирик О.В.¹, Григорьев И.П.¹,
Коржевский Д.Э.¹

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: dinobrione@gmail.com

Шишковидная железа (эпифиз) продуцирует гормон мелатонин, регулирующий циркадные ритмы организма. В исследованиях на животных показано, что интенсивность синтеза мелатонина регулируется афферентными катехоламинергическими волокнами. Нарушение цикличности в активности пинеалоцитов и, соответственно, интенсивности синтеза и секреции мелатонина ведёт к общему десинхронозу организма, повышению риска злокачественных новообразований и преждевременному старению. В данной работе впервые исследовано наличие катехоламинергических структур в эпифизе человека с помощью метода иммуногистохимии на тирозингидроксилазу.

Исследования проводили с использованием архивных образцов эпифиза человека ($n = 4$), взятых от пациентов мужского пола, возраст которых составлял от 17 до 41 лет. В работе применяли кроличьи поликлональные антитела к тирозингидроксилазе (ТН) (Abscam, Великобритания). Препараты подкрашивали 1% водным раствором альцианового синего (Biovitrum, Россия).

Установлено, что распределение ТН⁺-структур неравномерно как от образца к образцу, так и в пределах одного препарата. Подавляющее большинство ТН⁺-элементов составляют волокна, расположенные в пределах соединительнотканых трабекул, а также в капсуле органа. При этом в одних локусах они образуют густое скопление (крупные пучки) волокон, тогда как некоторые другие участки лишены их полностью. В паренхиме, среди пинеалоцитов, наблюдались лишь единичные ТН⁺-структуры. В паренхиме помимо волокон, также наблюдаются и ТН-иммунореактивные одиночные нейроноподобные уни- и биполярные клетки. Подкраска препаратов альциановым синим отчётливо выявила тучные клетки, кровеносные сосуды и кальцификаты, однако иммунореактивные волокна проходили как рядом с отдельными указанными микроструктурами, так и в стороне от них.

Полученные данные дают возможность предположить, что регуляция секреции гормона мелатонина в кровеносное русло регулируется афферентными катехоламинергическими нервными волокнами через астроглиальные отростки посредством нейро-глиальных синапсов. Обнаружение ТН-иммунореактивных нейроноподобных клеток свидетельствует в пользу существования внутрипинеальной катехоламинергической нейронной системы. Можно предположить, что данная автономная система осуществляет контроль синтеза и/или секреции мелатонина пинеалоцитами. Данный факт имеет существенное значение для понимания тонких механизмов регуляции синтеза и секреции гормона эпифизом мозга человека.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «ИЭМ».

Изучение влияния антидепрессантов на поведение мышей при неинвазивном моделировании синдрома дефицита внимания

Сухорукова Н.А.^{1,*}, Салимов Р.М.^{1,**}, Ковалёв Г.И.^{1,***}

¹ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

*e-mail: sukhorukova_na@academpharm.ru

**e-mail: rmsalimov@yandex.ru

***e-mail: kovalev_gi@academpharm.ru

Введение. Проявления синдрома дефицита внимания (СДВ) как нейробиологического расстройства поведения, на биохимическом уровне обусловлены дисфункцией катехоламиновых систем в структурах головного мозга (Faraone, 2018). В связи с этим актуальной научной задачей является изучение действия веществ, избирательно регулирующих важнейшие этапы метаболизма катехоламинов. Целью работы было изучение поведенческих эффектов атомоксетина (ингибитора обратного захвата катехоламинов), пиразидола (ингибитора моноаминоксидазы А), селегилина (ингибитора моноаминоксидазы В) у грызунов в условиях экспериментального неинвазивного моделирования СДВ.

Методы исследования. Эксперименты проводили на самцах аутбредных мышей CD-1 категории SPF ($n = 163$, масса 22–25 г). Изучаемые препараты вводили внутривентриально один раз в сутки в течение недели. Показатели поведения оценивали с помощью теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) (Ковалев, 2020), для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 10.0.

Результаты. В общей популяции были выявлены фенотипы мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания к объектам внутри лабиринта (ED-High и ED-Low). Фенотип ED-Low характеризовался сниженным индексом внимания ED-ratio в сравнении с тем же показателем у фенотипа ED-High (Mann–Whitney U Test, $p < 0.005$). Различия в поведении животных данных фенотипов не затрагивали показатели когнитивных функций, тревожности и двигательной активности в условиях новизны окружающей среды. Изучаемые препараты оказывали корректирующее действие на нативный дефицит внимания у животных фенотипа ED-Low с различной степенью избирательности.

Заключение. Полученные результаты позволяют использовать данную модель при поиске препаратов для коррекции патологии СДВ. Изученные препараты, не обладающие свойствами психостимуляторов, оказывают корректирующее воздействие на дефицит внимания у мышей ED-Low.

Работа выполнена в рамках государственного задания FGFG-2025-0009 «Поиск и разработка новых фармакологических средств лечения психических, поведенческих расстройств, расстройств нейropsychического развития и паркинсонизма».

Классификация сайтов связывания лигандов в Р-петлевых ионных каналах при помощи анализа энергетики контактов

Тарновская С.И.^{1,*}, Тихонов Д.Б.¹, Жоров Б.С.¹

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

*e-mail: starnovskaya@iephb.ru

Тетрамерные и псевдотетрамерные катионные каналы играют ключевую роль в клеточной физиологии, являясь мишенями для многих лекарств, токсинов и других лигандов. Они образуют суперсемейство Р-петлевых каналов, включающее потенциал-чувствительные калиевые, натриевые и кальциевые каналы, TRP-каналы и ионотропные глутаматные рецепторы. В сотнях кристаллических и крио-ЭМ структур Р-петлевых каналов основной фолдинг консервативен, но специфические структурные детали сильно варьируют. Структурные различия влияют на атомные механизмы селективности, действия и чувствительности к лигандам.

Нами разработан подход для сравнительного анализа 3D структур Р-петлевых каналов. Он включает выравнивание последовательностей, универсальные обозначения остатков и выравнивание 3D структур. Создана база данных перенумерованных и 3D-выровненных структур (www.plic3da.com).

Наличие базы данных позволяет проводить статистический анализ взаимодействий как между аминокислотными остатками каналов, так и с лигандами разной природы. Здесь мы предлагаем статистический метод для характеристики сайтов связывания лигандов в Р-петлевых каналах, основанный на анализе энергетики их контактов с аминокислотными остатками. Мы исследовали 52 лиганд-рецепторных комплекса натриевых и кальциевых каналов, оптимизировав экспериментальные структуры методом Монте Карло. Полученные данные анализировали методом РСА с иерархической кластеризацией. Идентифицированы 5 групп, соответствующих разным сайтам связывания. Найдены специфические консервативные контакты для каждого сайта связывания, а также переменные контакты, зависящие от специфики конкретного лиганда, типа канала и его функционального состояния. Результаты исследования будут полезны для рационального дизайна новых фармакологических препаратов с заданным профилем действия относительно подтипа канала и его функционального состояния.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (25-24-01085).

Влияние инфекции гриппа А (H1N1)pdm на поведенческие и морфологические изменения при болезни Альцгеймера

Твердохлебова В.Р.^{1,*}, Раковская А.В.^{1,2}, Пчицкая Е.И.^{1,2}, Безprozванный И.Б.^{1,3}

¹Лаборатория Молекулярной Нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

³Лаборатория молекулярной нейробиологии, Институт физиологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: cafiton@mail.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся когнитивными нарушениями, синаптической дисфункцией и нейровоспалением. Помимо накопления β-амилоида, важную роль играют воспалительные процессы. С целью изучения вклада нейровоспаления на патогенез болезни Альцгеймера, было исследовано влияние инфекции (H1N1)pdm на поведенческие, синаптические и нейровоспалительные изменения у мышей линии 5xFAD.

Мышей инфицировали интраназально в возрасте 2 месяцев, а начиная с седьмого месяца после заражения была проведена батарея поведенческих тестов, включающая тест открытого поля, тест социального взаимодействия, тест свет–темнота, трехкамерный социальный тест, тест подвешивания за хвост, тест вынужденного плавания, тест предпочтения сахарозы, водный лабиринт Морриса и тест условного страха. У мышей линии 5xFAD были выявлены нарушения гиппокамп-зависимой памяти и социального поведения. Предшествующая инфекция вирусом H1N1pdm у мышей линии 5xFAD приводила к усилению депрессивноподобного поведения в тесте подвешивания за хвост, а также к изменениям исследовательской и социальной активности.

Анализ морфологии дендритных шипиков показал снижение их плотности в гиппокампе мышей линии 5xFAD и сдвиг в сторону незрелых форм: уменьшение доли грибовидных шипиков, увеличение тонких и пеньковых шипиков, что соответствует данным о синаптической нестабильности при БА. Инфекция H1N1pdm индуцировала аналогичные изменения у мышей дикого типа, однако не вызывала дополнительного ухудшения у 5xFAD животных.

Иммуногистохимический анализ подтвердил увеличение амилоидной нагрузки и реактивного глиоза у мышей линии 5xFAD, проявляющееся увеличением площади и размеров GFAP- и Iba1-позитивных клеток. После инфекции у мышей линии 5xFAD изменения сохранялись и были более выражены по сравнению с инфицированным контролем. Результаты вестерн-блота дополнительно подтвердили изменения в экспрессии маркерных белков, связанных с нейровоспалением.

Таким образом, перенесённая инфекция гриппа выступает независимым фактором, усиливающим когнитивные изменения при БА, однако её влияние в условиях уже сформированной патологии ограничено. Полученные результаты подтверждают значимую роль постинфекционного воспаления в модуляции нейродегенеративных процессов и могут быть важны для понимания факторов риска прогрессирования болезни Альцгеймера.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2026-0009.

Гетерогенность субъединичного состава NMDA- и AMPA-рецепторов в мозге крыс в депрессивно-подобном состоянии

Терновая Е.В.¹, Надей О.В.^{1,*}, Агалакова Н.И.¹

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

*e-mail: olganadej@gmail.com

Депрессия – распространённое психическое расстройство, увеличивающее риск развития тяжёлых неврологических нарушений и число суицидов. Молекулярные механизмы патогенеза депрессии остаются малопонятными, но данные последних лет показали, что одну из ключевых ролей в развитии этого заболевания играет дисрегуляция глутаматергической системы. Однако специфика изменений экспрессии генов ионотропных глутаматных рецепторов в разных областях мозга изучена фрагментарно. Кроме того, течение и тяжесть депрессии у людей разного возраста различаются. Целью работы было оценить изменение экспрессии генов субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов в префронтальной коре (ПФК), вентральном и дорсальном гиппокампе самцов крыс Wistar разного возраста в депрессивно-подобном состоянии (ДПС).

Молодые (6 нед), взрослые (10 мес) и старые (20 мес) крысы в течение 7 недель подвергались процедуре хронического непредсказуемого стресса (ХНС). ДПС подтверждали по предпочтению сахарозы, содержанию кортикостерона в плазме крови (ИФА), тестам «Открытое поле» и вынужденного плавания. Экспрессию генов субъединиц AMPA- и NMDA-рецепторов оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

У крыс всех возрастов ХНС привёл к развитию ангедонии, состоянию поведенческого отчаяния и повышению уровня кортикостерона в крови. В ПФК молодых крыс с ДПС снижалась экспрессия генов *Grin2b*, *Grin2c* NMDA-рецепторов и гена *Gria1* AMPA-рецепторов на фоне повышения экспрессии *Gria2*. У 10-месячных животных снижалась экспрессия *Grin3a*, а у пожилых – повышалась экспрессия генов минорных субъединиц *Grin2c* и *Grin3a* и снижалась экспрессия *Gria3*. В вентральном гиппокампе молодых крыс ХНС привёл к увеличению экспрессии генов *Grin2c* и *Gria3*, что указывает на увеличение числа Ca^{2+} проницаемых AMPA-рецепторов в мембранах клеток. У взрослых и пожилых животных снижалась экспрессия генов *Grin2a* и *Grin2b* по отношению к гену *Grin1*, что свидетельствует об изменении субъединичного состава NMDA-рецепторов и преобладание минорных субъединиц. В дорсальном гиппокампе 10-месячных крыс снижалась экспрессия генов *Grin1*, *Grin2a* и *Gria3*, а в группе старых животных – гена *Gria2*.

Обнаруженные изменения экспрессии генов субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов подтверждает важную роль глутаматергической дисфункции в патогенезе депрессии и подчёркивают важность учёта возрастного фактора при разработке терапевтических подходов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00264-26-00).

Поддержание вертикальной позы в условиях шумов окружающей среды

Тимофеева О.П.^{1,*}, Луничкин А.М.¹, Андреева И.Г.¹

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

*e-mail: drolli@inbox.ru

Эпидемиологические исследования, выполненные в последние годы, выявляют корреляцию между снижением слуха и ухудшением функции равновесия. Постуральные исследования, определяющие риск падения для пациентов с такой патологией, требуют создания методики его оценки и определения нормативных данных. Целью работы было проверить гипотезу о различии в постуральных реакциях людей в ответ на разные звуки окружающей среды. Исследование проводили в анэхоидной звукоизолированной камере размером 62.5 м³. Испытуемые (47 человек с нормальным слухом в возрасте 18 – 24 лет) стояли с закрытыми глазами на стабилометрической платформе «Стабилан – 01-2» в позе «пятки вместе, носки врозь», руки свободно опущены вдоль тела на массивной опоре, расположенной в центре камеры. Для каждого испытуемого проведено 4 регистрации стабิโลграмм. Одну контрольную выполняли в тишине, а остальные 3 регистрации – со звуковой стимуляцией. В качестве звуковой стимуляции применяли стереозаписи трех типов: 1) шум многоголосия (толпы) интенсивностью 50 дБ УЗД; 2) то же при 68 дБ УЗД; 3) шум оживленной улицы интенсивностью 50–70 дБ УЗД, включавший звуки движущегося транспорта, сигналы автомобилей, крики людей. Звуковую стимуляцию производили из двух громкоговорителей Klipsch R-3800-C, расположенных слева и справа от стоящего на платформе испытуемого на расстоянии двух метров от центра его междушпальной оси. Длительность одной регистрации составляла 40 с. Определяли следующие показатели колебаний центра давления (ЦД) тела: длину траектории ЦД тела вдоль сагиттальной и фронтальной оси, среднюю линейную скорость, средний разброс, а также интегральный показатель вертикальной позы – площадь доверительного эллипса. Исследование влияния шумов различного спектрального состава и временной структуры на поддержание вертикальной позы показало, что шум многоголосия интенсивностью 50 дБ УЗД не вызывал значимых изменений постуральных показателей по сравнению с контрольным условием в тишине. Увеличение интенсивности воздействия до 68 дБ УЗД приводило к дестабилизации позы, о чем свидетельствовал достоверный рост постуральных показателей. Шум оживленной улицы, содержащий звуки разного происхождения, амплитудно-спектрального состава и временных характеристик оказывал дестабилизирующее воздействие на позу.

Работа выполнена при финансовой поддержке госбюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Метаболическая иерархия реакций фибробластов на окислительный стресс – математическое моделирование

Тимченко Р.М.^{1,2,*}, Пантелеев М.А.^{1,3,4}

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия

²Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

*e-mail: timchenko.rm@phystech.edu

Окислительный стресс представляет собой фундаментальный регуляторный и патофизиологический процесс, определяющий метаболический статус и выживаемость клеток. Активные формы кислорода (АФК), в частности пероксид водорода (H_2O_2), выполняют двойственную роль в физиологии фибробластов: в низких концентрациях они выступают в качестве вторичных мессенджеров в сигнальных каскадах, тогда как их избыток индуцирует один из радикальных клеточных ответов на стресс, приводя к старению, апоптозу или некрозу. Понимание системной организации антиоксидантной защиты критически важно для раскрытия механизмов гомеостаза клетки.

В работе применен метод математического моделирования на основе обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) для исследования стационарных состояний и кинетики защитных систем фибробластов при различных постоянных концентрациях экзогенного пероксида водорода. Модель опирается на изученную ферментативную кинетику антиоксидантных путей, данные по проницаемости клеточных мембран и данные по формированию внутриклеточного градиента перекиси в цитозоле относительно внеклеточной среды. В структуру модели включены три основные системы ферментативной защиты клетки, метаболизирующие H_2O_2 : пероксиредоксиновая (сопряженная с тиоредоксиновым циклом), глутатионовая и каталазная.

Кинетическая модель предсказывает строгую метаболическую иерархичность антиоксидантного ответа при возрастании уровня стресса. При низких концентрациях H_2O_2 основной вклад в элиминацию перекиси вносит пероксиредоксиновая система, которая поддерживает уровень H_2O_2 в наномолярном диапазоне. Данная система первой достигает насыщения из-за кинетических ограничений тиоредоксин-редуктазы и небольшого пула тиоредоксина. С ростом интенсивности стресса основная нагрузка переносится на глутатионовую систему, в то время как каталазная система из-за наличия пероксисом, в которых сосредоточен основной пул каталазы, вносит околонулевой вклад в фибробластах вплоть до некротических концентраций перекиси. Аналитически показано, что метаболическая стабильность пула глутатиона достигается через механизм ультрачувствительности глутатион-редуктазы. Также подтверждена сенсорная роль пероксиредоксиновой системы: концентрация восстановленных тиоредоксина и пероксиредоксина линейно падает с ростом уровня перекиси, являясь эффективным транслятором сигнала на нижестоящие сигнальные пути.

Производные фенитоина как блокаторы натриевых каналов и каналов АМРА рецепторов

Тихонов Д.Б.^{1,*}

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

*e-mail: denistikhonov2002@yahoo.com

Используемые в медицинской практике противосудорожные препараты имеют разнообразные молекулярные мишени. В их числе потенциал-управляемые натриевые каналы, которые блокируются карбамазепином и фенитоином, а также глутаматные рецепторы АМРА типа, на которые воздействует перампанел. В недавней работе мы показали, что, в отличие от большого числа блокаторов натриевых каналов, фенитоин блокирует также АМРА рецепторы, причем действие на кальций-непроницаемые каналы сильнее, чем на кальций-проницаемые. Возможно, особенности противосудорожного действия фенитоина в значительной степени определяются этим двойным действием.

В следующей работе мы произвели ряд структурных модификаций молекулы фенитоина, чтобы выявить структурные детерминанты действия на натриевые каналы и на каналы АМРА рецепторов. Действие новых соединений изучалось методом patch clamp на нативных каналах в нейронах, изолированных из срезов мозга крысы. Для действия на АМРА рецепторы оценивался уровень блока, его зависимость от агониста и эффект ловушки. Для действия на натриевые каналы оценивался тонический блок, смещение стационарной инактивации и частотно-зависимый блок. В исследуемом ряду оказались соединения с разным сочетанием действия на исследуемые молекулярные мишени, в том числе более активные, чем фенитоин. Структурно-функциональные отношения показали, что все компоненты молекулы (бензольные кольца, доноры и акцепторы водородной связи в гидантоиновом кольце) важны для активности. Большинство модификаций оказались критичными для анти-АМРА активности, но умеренно влияли на блокаду натриевых каналов. В дальнейшем, действие новых соединений было оценено в трех моделях судорожных состояний: судороги, вызываемые пентилентетразолом, аудиогенные судороги и судороги, вызываемые гипербарическим кислородом. Действие новых соединений сопоставлялось и действием карбамазепина и перампанеля. Было продемонстрировано, что различное сочетание двух типов активностей по-разному влияет на противосудорожную эффективность в разных моделях.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта «Применение современных нейротехнологий для исследования механизмов регуляции и компенсации патологий возбудимости нервной системы» (№ 075-15-2024-548).

Праймирование агрегации тромбоцитов человека

Толстиков И.А.^{1,2,*}, Миндукшев И.В.¹

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

²ФГБУН Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический
университет имени Ж.И. Алфёрова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: igor.tolstikov.sci@gmail.com

Некоторые вещества, не способные сами вызывать агрегацию, изменяют чувствительность тромбоцитов к другим воздействиям (эффект праймирования). В то же время многие агонисты агрегации при субпороговых концентрациях также проявляют эффект праймирования. При сочетании нескольких праймеров может происходить переход к полноценному агрегационному ответу. Несмотря на широкое распространение данного явления, механизмы праймирования агрегации остаются недостаточно изученными. Целью данной работы является исследование влияния праймеров и их сочетаний на развитие агрегационного ответа тромбоцитов человека.

В качестве объекта исследования использовалась обогащенная тромбоцитами плазма человека (конечная концентрация составила $2 \cdot 10^7$ тромбоцитов/мл), полученная путем центрифугирования (8 минут, 1300 об/мин) цельной крови здоровых добровольцев. Изменение формы (shape change) и агрегация тромбоцитов регистрировались методом лазерной дифракции на анализаторе частиц LaSca-TM (ООО “Биомедсистем”, Санкт-Петербург, Россия). Активация интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ оценивалась методом проточной цитометрии на анализаторе CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием фибриногена человека, конъюгированного с флуорохромом Alexa Fluor 647.

Добавление серотонина (10 мкМ) вызывало только shape change без развития агрегации, при этом активация интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ отсутствовала. Адреналин (3 мкМ) без дополнительных стимулов не вызывал shape change и агрегацию тромбоцитов, при этом также отсутствовала активация интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Добавка адреналина (3 мкМ) сразу после серотонина (10 мкМ) индуцировала агрегацию тромбоцитов и активацию интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Подобный серотонину эффект наблюдался при добавлении субпороговой концентрации АДФ (100 нМ), которая вызывала лишь shape change без агрегации, при этом наблюдалась слабая активация интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Введение адреналина (3 мкМ) вскоре после субпороговой концентрации АДФ (100 нМ) вызывало агрегацию и значительную активацию интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие агрегации требует предварительного перехода тромбоцитов в состояние субпороговой активации. Вероятно, shape change и связанные с ним кальций-зависимые процессы являются необходимым этапом, предшествующим полноценной активации интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и агрегации тромбоцитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Чувствительность 2-«симплекс-портрета» субъекта в пространстве интегральных параметров многоканальной ЭЭГ к изменению характера умственной нагрузки

Трифонов М.И.^{1,*}, Панасевич Е.А.¹

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

*e-mail: mtrifonov@mail.ru

В настоящее время использование электроэнцефалографии (ЭЭГ) в биометрии рассматривается в качестве одного из перспективных направлений для разработки надежных систем идентификации субъекта. Однако в силу чисто технических особенностей записей повторных ЭЭГ, меняющихся внешних условий, а также естественной временной изменчивости эмоционального и физического состояния самого человека, речь о широком практическом внедрении предлагаемых биометрических систем пока еще не идет. Проблема надежной идентификации усугубляется также отсутствием общепризнанного стандартного ЭЭГ-протокола для этой цели. Нами предлагается новый методический подход выявлению статистически устойчивых интегральных характеристик ЭЭГ-процессов, характерных для определенного типа умственной нагрузки, основанный на использовании нормированных показателей биоэлектрической активности мозга pT и pS ($0 \leq pT, pS \leq 1$), оцениваемых на основе расчета структурной функции многоканальной ЭЭГ (Трифонов, Панасевич, 2022). В основе этого подхода заложены два основных положения.

Первое основывается на том, что любой реальный процесс можно описать, по крайней мере чисто теоретически, соответствующим дифференциальным уравнением. Это означает, что сдвиг диаграмм рассеяния точек pS и pT , относящимся к двум различным датам регистрации ЭЭГ, может быть вызван разными начальными условиями (состояниями испытуемого) в эти дни. При этом общее решение соответствующего уравнения остается неизменным. Путем центрирования диаграмм рассеяния, мы исключаем влияние начальных условий и, тем самым, имеем возможность анализа статистически устойчивых интегральных характеристик ЭЭГ-процессов.

Второе положение основывается на возможности построения 2-«симплекс-портрета» испытуемого в пространстве параметров pT и pS . В данном случае этот портрет определяется набором из 3-х векторов, который в точности воспроизводит первые два момента распределения 2-мерного случайного вектора (pT , pS). С геометрической точки зрения 2-«симплекс-портрет» характеризуется тремя вершинами и представляется в виде треугольника.

Анализ чувствительности 2-«симплекс-портрета» испытуемого к изменению характера умственной нагрузки, проведенный на основе лонгитюдного исследования – 30 регистраций ЭЭГ в течение года, в каждой из которых изучалось 13 состояний: 6 аутогенных упражнений, обратный арифметический счет, вербальный тест, 4 состояния спокойного бодрствования с закрытыми глазами и одно – с открытыми, показал, что ориентация соответствующего треугольника однозначно соотносится с типом нагрузки.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00 на базе Центра коллективного пользования ИЭФБ РАН (ЦКП ИЭФБ РАН)

Список литературы

1. Трифонов М.И., Панасевич Е.А. Лонгитюдное исследование внутрииндивидуальной вариативности интегральных параметров структурной функции многоканальной ЭЭГ. Физиология человека, 2022, т. 48, № 2, с. 1-14.

Влияние острой кровопотери на барорефлекторную чувствительность анестезированной крысы: пределы адаптации

Туманова Т.С.¹, Рыбакова Г.И., Губаревич Е.А.²

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

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

*e-mail: tanudoubutsu@yandex.ru

Острая кровопотеря представляет собой опасный экстремальный фактор, запускающий каскад компенсаторных реакций. Ключевая роль в поддержании системного артериального давления (АД) принадлежит барорефлексу (БР), но его эффективность при гиповолемии имеет физиологические пределы. Определение этих пределов важно для понимания процессов адаптации к операционной кровопотере и гиповолемическим сдвигам при микрогравитации.

Настоящее исследование было выполнено с целью оценки изменений показателей кровообращения и барорефлекторной чувствительности (БРЧ) у анестезированных крыс при моделировании острой кровопотери в объёме 30% циркулирующей крови (ОЦК).

Эксперименты выполнены на 10 самцах крыс линии Wistar массой 280–320 г в условиях уретановой анестезии (1.6 г/кг). Кровопотерю моделировали однократным забором крови из бедренного катетера. Регистрировали систолическое (САД), диастолическое и пульсовое АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали индекс шока Альговера (ЧСС/САД). БРЧ оценивали по брадикардическому ответу на введение фенилэфрина (2–10 мкг/кг, в/в) до и после кровопотери.

Снижение ОЦК на 30% приводило к падению АД с 98.4 ± 4.1 до 74.2 ± 3.7 мм рт. ст. ($p < 0.01$) и росту индекса шока с 0.61 ± 0.03 до 0.92 ± 0.05 , что указывает на развитие компенсированной гиповолемии с риском декомпенсации. Выявлено значимое ослабление БРЧ: наклон кривой «изменение межсердечного интервала – прирост систолического АД» снизился с 2.41 ± 0.28 до 1.06 ± 0.19 мс/мм рт. ст. ($p < 0.01$). Следовательно, потеря 30% ОЦК подавляет эффективность барорефлекторного контура более чем вдвое.

Таким образом, острая кровопотеря (30% ОЦК) у крыс вызывает не только гипотензию, но и центральное угнетение БРЧ. Это демонстрирует ограничение адаптационных возможностей: срыв эффективной рефлекторной тахикардии снижает компенсаторный резерв и повышает риск дезадаптации. Полученный результат важен для понимания физиологических пределов при геморрагическом шоке и для разработки способов его коррекции.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787 0-3.1.8).

Умеренная гипоксия в неонатальном периоде развития приводит к улучшению обучения и пространственной памяти, обусловленных модификацией активности глюкокортикоидной системы крыс

Тюлькова Е.И.^{1,*}, Потапова С.С.¹, Ветровой О.В.¹

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

*e-mail: etyulkova@yandex.ru

Умеренная гипоксия в ранний неонатальный период развития крыс может приводить к модификации стрессовых систем у взрослых животных. Цель данного исследования: изучить долгосрочные изменения в активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и поведении крыс, перенесших периодическую умеренную неонатальную гипоксию (НГ). Крысы-самцы линии Вистар подвергались трем сеансам гипобарической гипоксии по 2 часа на 8–10-й день после рождения. Через 3 месяца оценивали их поведение. Биохимические показатели включали уровень кортикостерона (КС) в плазме крови и надпочечниках, АКТГ в плазме, уровень КС и экспрессию CRH/POMC/GR/11 β -HSD2 в структурах мозга и стероидогенеза (*mc2r*, *cyp11a1*, *hsd3b2*, *cyp21a1*, *cyp11b1*) в надпочечниках. НГ привела к более спокойному, благоприятному фенотипу: увеличилась задержка испуга, улучшилась память в водном лабиринте Морриса, в то время как показатели в лабиринте Барнса, распознавание нового объекта и принудительное плавание остались неизменными. Уровень CRH-белка гипоталамуса и АКТГ гипофиза/плазмы крови был снижен, несмотря на неизменную *crh* и *Pomc* мРНК, что свидетельствует о посттранскрипционном контроле. Базальный уровень КС в плазме крови и надпочечниках остался неизменным, но реакция кортикостерона на умеренный стресс была более выраженной и устойчивой. В надпочечниках экспрессия *Cyp11b1* избирательно подавлялась, в то время как *Mc2r*, *Cyp11a1*, *Hsd3b2*, *Cyp21a1* оставались неизменными. Содержание белков GR и 11 β -HSD2 не различались в исследованных тканях. В головном мозге уровень КС избирательно снижался в миндалевидном теле. По-видимому, умеренная гипоксия, перенесённая в неонатальном периоде, может выступать фактором прекондicionирования, формируя у взрослых крыс долговременный адаптивный фенотип, сочетающий в себе нормальный базальный гормональный фон и повышенную эффективность мобилизации стресс-гормонов при нагрузке, что в совокупности способствует улучшению обучения и пространственной памяти.

Пространственно-временная реорганизация функциональных связей мозга при зрительных восприятии и памяти: метод «виртуально вживлённый электрод»

Усенкова А.С.^{1,*}, Вартанов А.В.¹

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: usenkovaas@my.msu.ru

Изучение пространственно-временной динамики активности мозга остаётся актуальной задачей нейрофизиологии. Метод «виртуально вживлённый электрод» (Vartanov, 2022; Vartanov A.V., Masherov E.L., 2025; патент РФ № 2785268) позволяет неинвазивно реконструировать сигнал из глубинных и корковых структур по данным скальповой ЭЭГ. Цель работы – выявить различия в функциональных связях мозга между процессами зрительного восприятия и зрительной памяти у здоровых испытуемых.

Методика. Исследовано 39 здоровых испытуемых (27 женщин, 12 мужчин, 23±5). Стимулами служили три 30-секундных видео «от первого лица» с двигательными сценами. ЭЭГ регистрировалась по 19 каналам, частота оцифровки 1 мс, фильтр 30 Гц. Эксперимент включал серии: 1) просмотр видео (восприятие), 2) мысленное воспроизведение движения по памяти с закрытыми глазами (зрительная память). Сравнивались серии «Восприятие» и «Память» при помощи метода «виртуально вживлённый электрод». Реконструировалась активность в 48 областях интереса, сравнение условий проводилось с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой на множественные сравнения ($p=0.008$), дополнительно отобраны самые сильные связи, где коэффициент корреляции по модулю ≥ 0.5 .

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия функциональных связей между восприятием и памятью. При зрительной памяти по сравнению с восприятием усиливаются корреляции в левом мозжечке (12.39 vs 7.69; $p<0.001$), правом мозжечке (13.16 vs 9.50; $p<0.001$), правой угловой извилине ВА39 (15.60 vs 12.26; $p<0.001$), левой зрительной области V3v (9.75 vs 6.23; $p<0.001$), правой зрительной области VO2 (12.86 vs 9.13; $p<0.001$), а также в связках ствола мозга с таламусом слева (0.54 vs 0.44; $p<0.001$) и ствола с бледным шаром (0.58 vs 0.50; $p=0.004$). Напротив, связи правого таламуса с правым гиппокампом (0.37 vs 0.53; $p<0.001$) и правой скорлупы с правым гиппокампом (0.44 vs 0.66; $p=0.002$) при памяти значимо снижаются.

Метод «виртуально вживлённый электрод» позволяет объективно локализовать изменения мозговой активности при зрительной памяти и восприятии.

Список литературы

1. Vartanov A.V. (2022) A new method of localizing brain activity using the scalp EEG data. *Procedia Computer Science*. Vol. 213. p. 41–48.
2. Vartanov A.V., Masherov E.L. (2025) On the issue of low-frequency EEG generators and methods of their spatial localization. *Journal of Neuroscience Methods*. Volume 424, 110592

Алгоритм пространственного анализа локализации белка синаптоподина в дендритных шипиках нейронов при болезни Альцгеймера

Устинова А.Р.^{1,*}, Твердохлебова В.Р.^{1,2}, Раковская А.В.^{1,2}, Пчицкая Е.И.^{1,2}

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: 615anuta@gmail.com

Дендритные шипики нейронов участвуют в процессах формирования и поддержания памяти, характеризуются выраженным структурным разнообразием (Ofer et. al., 2021) и могут изменяться при различных заболеваниях. Одной из функционально значимых внутриклеточных структур, вовлеченных в регуляцию кальциевого гомеостаза, является шипиковый аппарат – специализированная форма эндоплазматического ретикулума (ЭР). Синаптоподин – актив-связывающий белок – является маркером шипикового аппарата. Болезнь Альцгеймера (БА) сопровождается снижением числа дендритных шипиков и уменьшением их размеров в гиппокампе (Boros et. al., 2017). Также выдвинуто предположение о нарушении распространения ЭР в нейронах при БА, что может приводить к дисфункции.

Для выявления закономерностей перераспределения синаптоподина при болезни Альцгеймера предлагается использовать алгоритм пространственного анализа локализации синаптоподина в трехмерных моделях дендритных шипиков.

Алгоритм включает в себя получение изображений, построение полигональных сеток, расчет метрических значений и последующий сравнительный анализ. Для анализа белковых кластеров срезы мозга мышей линии 5xFAD-M были окрашены на синаптоподин и расширены методом экспансионной микроскопии, что позволило повысить разрешение снимков. С использованием программного обеспечения SpineTool (Ustinova et. al., 2024) была проведена сегментация изображений дендритов, извлечены полигональные сетки дендритных шипиков, а также рассчитаны 11 скалярных метрик для них, шипики были вручную поделены на шейку и головку. Алгоритмом сегментации водораздел были отдельно получены полигональные сетки синаптоподина. Далее с использованием модуля TriMesh был рассчитан отношение объема синаптоподина к объему шипика, а также набор признаков для оценки расположения синаптоподина: расстояние между центрами масс, варианты расстояний от центра масс и границ синаптоподина до 3 границ шипика – поверхность головы, граница разделения шейки и головки, поверхность крепления шипика к дендриту. Наиболее значимые метрики расстояний оценены методом случайного леса.

Применение предлагаемого алгоритма позволяет оценить не только наличие или отсутствие синаптоподина в шипиках и его размеры, но и определить местоположение и перемещение белка в частях дендритных шипиков. Сравнительный анализ рассчитанных метрик позволил выявить перераспределение синаптоподина в область шейки шипиков у мышей линии 5xFAD-M.

Работа поддержана грантом РНФ № 25–74-10019.

Список литературы

1. Boros, B., Greathouse, K., Gentry, E., et al. Dendritic spines provide cognitive resilience against Alzheimer's disease // *Ann Neurol*. 2017. V. 82 P. 602–14. <https://doi.org/10.1002/ana.25049>.
2. Ofer, N., Berger, D., Kasthuri N., et al. Ultrastructural analysis of dendritic spine necks reveals a continuum of spine morphologies // *Dev Neurobiol*. 2021. V. 1;81(5) P. 746–57. <https://doi.org/10.1002/dneu.22829>.
3. Ustinova, A., Volkova, E., Rakovskaya, A., et al. Generate and analyze three-dimensional dendritic spine morphology datasets with spinetool software // *Current Protocols*. 2024. V. 4. P. 12. <https://doi.org/10.1002/cpz1.70061>.

Современные подходы к исследованию адаптации специалистов к условиям профессиональной деятельности

Ушаков И.Б.¹, Бухтияров И.В.², Богомолов А.В.^{1,*}

¹*ФГБУ Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия*

²*ФГБНЕ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия*

*e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com

Изучение физиологических механизмов адаптации организма человека к факторам условий жизнедеятельности, решение задач рискометрии дезадаптации и разработки технологий ее профилактики и коррекции требует наличия объективной информации об изменении состояния человека, в том числе, в процессе деятельности. Современные цифровые технологии обеспечивают контактный (например, датчики и сенсоры, встраиваемые в экипировку и снаряжение) и бесконтактный (например, биорадиолокация) мониторинг информации о состоянии человека. Однако для решения прикладных задач необходимы специальные методы и алгоритмы ее обработки.

Разработанные методы и алгоритмы обработки информации о состоянии человека в условиях деятельности основаны на концепции паттернов функциональных состояний операторов, учитывают невыраженность признаков изменений анализируемых состояний и обратимость таких изменений в течение короткого времени.

Апробация разработанных методов и алгоритмов осуществлена в процессе психофизиологического обеспечения деятельности экипажей вертолетов. В качестве интегрального показателя качества адаптации использовалась оценка резервов внимания, определяемая на всех этапах деятельности с применением специально разработанных технических средств. Эта оценка сопоставлялась с физиологическими, психофизиологическими, психологическими, социальными и поведенческими показателями состояния. Исследования проводились на всех этапах и во всех (вплоть до субэкстремальных) условиях деятельности экипажей вертолетов. Основным результатом стали разработанные методические рекомендации по нормированию сложности полетных заданий с учетом индивидуальных особенностей профессиональной подготовки, здоровья, режима труда и отдыха вертолетчиков. Эффекты реализации разработанных методических рекомендаций связаны с повышением безопасности полетов и сохранением здоровья вертолетчиков.

Полученные результаты обладают концептуальной общностью и могут быть адаптированы для использования в любых социо-профессиональных групп специалистов-операторов в интересах определения пределов адаптационных возможностей организма, выявления факторов риска дезадаптации и физиологического обоснования рациональных персонифицированных способов ее профилактики и коррекции.

Отсроченные изменения гематологических показателей и поведения у крыс с контрастной возбудимостью нервной системы после острого иммобилизационного стресса

Фалеева В.С.^{1,*}, Насонова Л.О.¹

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: faleevaleria@yandex.ru

Острый стресс сопровождается активацией нейроэндокринных механизмов, влияющих на иммунную регуляцию и клеточный состав крови. Целью работы являлось изучение отсроченных гематологических и поведенческих изменений у крыс с различным порогом возбудимости нервной системы после острого иммобилизационного стресса.

Исследование выполнено на самцах крыс линий ВП (высокий порог возбудимости) и НП (низкий порог возбудимости), селекционированных в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Использовано 48 животных, разделённых на четыре группы: ВП контроль, ВП стресс, НП контроль и НП стресс ($n = 12$). Острый стресс моделировали двухчасовой иммобилизацией в рестрейнерах. Клинический анализ крови проводили с использованием автоматизированного гематологического анализатора Mythic 18. Кровь у животных отбирали из хвостовой вены в утренние часы, до стрессового воздействия и через 2-е суток после него. Поведение оценивали через 24 часа после воздействия стресса в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Для статистической обработки использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Установлено, что спустя 48 часов после острого иммобилизационного стресса у крыс с различной возбудимостью нервной системы формируется преимущественно однонаправленный гематологический ответ, что указывает на относительную консервативность системных реакций в постстрессовый период. Выявлено снижение общего числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита, концентрации гемоглобина, тромбокрита и среднего объёма тромбоцитов. Одновременно увеличивались средний объём эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в клетке и средняя концентрация клеточного гемоглобина.

Выраженных различий тревожно-подобного поведения в отсроченном периоде не выявлено, что указывает на относительную независимость гематологических и поведенческих компонентов постстрессового ответа.

Межлинейные особенности стресс-реакции затрагивают лейкоцитарную формулу: у низковозбудимых крыс линии ВП возрастала доля лимфоцитов, тогда как у высоковозбудимых крыс линии НП – доля моноцитов.

Полученные результаты демонстрируют, что в отсроченном постстрессовом периоде поведенческие изменения выражены слабо, тогда как гематологические реакции носят более устойчивый характер и частично зависят от исходных нейрофизиологических особенностей.

Финансирование работы: государственное задание ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4).

Модель клеточного старения гиалинового хряща: молекулярный портрет инфламэйджинга

Федорина А.И.^{1,2,*}, Витенберг Г.Д.¹, Комолкин И.А.¹

¹*Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

²*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: alyon.fedorina@mail.ru

Клеточное старение гиалинового хряща сопровождается накоплением сенесцентных хондроцитов и хроническим низкоуровневым воспалением (inflammaging), что рассматривается как ключевое звено заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА). Молекулярный процессинг этого состояния *ex vivo* остаётся фрагментарным, что требует разработки воспроизводимых *in vitro*

моделей с контролируемой индукцией сенесценции и стандартизованным анализом.

Цель данной работы: методологическая индукция и оценка инфламэйджинга первичных хондроцитов человека посредством молекулярных маркеров NF-κB, SOX9 и SOD1.

Источником первичной культуры служил биопсионный материал реберной хрящевой ткани человека; биоптат брали в работу не позднее 4 часов после операции. Фрагмент ткани измельчали и подвергали ферментативной обработке. Диссоциированные клетки культивировали в среде RPMI-1640 с 10% FBS до достижения 70–80% монослоя (2–4 пассажи). Моделирование инфламэйджинга проводили ультрафиолетовым облучением длиной волны 253.7 нм (лампа Philips TUV 8 Вт, Нидерланды). Выбор УФ-С основан на том, что в отличие от острого цитотоксического действия, данный режим индуцирует преждевременное клеточное старение хондроцитов через активацию p53/p21-зависимого пути без массивного апоптоза. Для анализа экспрессии молекулярных маркеров применяли иммуноцитохимический метод (ИЦХ). Предлагаемая панель включает три маркера: NF-κB (активация хронического воспаления, оцениваемая по ядерной транслокации p65), SOX9 (маркер сохранности хондрогенного фенотипа, ожидается его снижение на фоне NF-κB-опосредованного инфламэйджинга) и SOD1 (процессинговый показатель степени окислительного стресса, сопоставляемый с NF-κB-активацией и изменением SOX9). Статистическую обработку включает: Microsoft Excel с пакетом Real Statistics. Нормальность распределения предложено установить критерием Шапиро–Уилка, для сравнения контрольной и опытной групп использовать непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считать отличия при $p \leq 0.05$.

Предложенная нами комбинация NF-κB, SOX9 и SOD1 как часть единой панели позволяет сформировать молекулярный портрет инфламэйджинга гиалинового хряща, объединяющий хроническое воспаление, оценку состояния хондрогенного фенотипа и окислительный стресс.

Анализ структурной организации нейронных ансамблей гиппокампа на основе данных прижизненной кальциевой визуализации

Федоров Е.А.^{1,*}, Герасимов Е.И.^{1,2}, Пчицкая Е.И.^{1,2}

¹Лаборатория анализа биомедицинских изображений и данных, Институт биомедицинских систем и технологий, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: fedorov_ea@spbstu.ru

Нейрональные ансамбли рассматриваются как функциональные объединения клеток, согласованная активность которых формирует один из уровней популяционного кодирования. Такой подход позволяет описывать работу нервной системы не через сигналы отдельных клеток, а через повторяющиеся сетевые паттерны взаимодействий внутри популяции. Особое значение имеет оценка сохранности этих групп при повторном предъявлении одного контекста, поскольку устойчивость ансамблей может быть связана с поддержанием контекстной репрезентации, а их перестройка – с изменением структуры популяционного кода.

В работе проведен анализ активности нейрональных ансамблей в СА1 гиппокампа у мышей линии C57BL/6J. Для визуализации кальциевой активности использовались вирусный вектор AAV5.CAMKII.GCaMP6f.WPRE.SV40 и прижизненная кальциевая визуализация с применением минискапа. Регистрация выполнялась в одном контекстном окружении на 1, 2, 7, 14 и 21 дни эксперимента, что позволило сопоставить организацию нейронной популяции при повторных воздействиях неизменного контекста.

Предварительная обработка данных проводилась с использованием алгоритма CNMF-E, с помощью которого были выделены пространственные компоненты нейронов и временные ряды кальциевых сигналов. Для межсессионного сопоставления клеток применялся алгоритм CellReg, что позволило отслеживать одни и те же нейроны в разные дни эксперимента. На основе полученных данных были выделены стабильные и нестабильные нейрональные ансамбли. Также ансамбли были разделены по связи с локомоторной активностью животного для отдельного анализа групп, ассоциированных и не ассоциированных с движением.

Для количественной характеристики каждой группы рассчитывались плотность ансамбля, число нейронов, средняя длина связей, коэффициент корреляции Пирсона, локальная и глобальная эффективность сети. Большинство исследованных параметров сохраняло относительную инвариантность между днями эксперимента. При этом стабильные ансамбли характеризовались более высокими и устойчивыми значениями сетевых метрик по сравнению с нестабильными группами, что указывает на их большую функциональную целостность. Манифолдный анализ и скрытые марковские модели подтвердили тот же тренд, выявив более согласованную геометрию, латентные состояния и динамику популяционного кода для стабильных ансамблей. Полученные данные подтверждают, что стабильные ансамбли гиппокампа напрямую связаны с контекстным восприятием и могут рассматриваться как механизм устойчивой репрезентации контекстной информации.

Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-0025.

Список литературы

1. Cai DJ et al.. A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time. *Nature*. 2016; 534(7605):115–118.
2. Sheintuch L, Rubin A, Brande-Eilat N, Geva N, Sadeh N, Pinchasof O, Ziv Y. Tracking the Same Neurons across Multiple Days in Ca²⁺ Imaging Data. *Cell Reports*. 2017; 21(4):1102–1115.

Механизмы ингибирования NMDA-рецепторов берберинномФурман В.В.^{1,*}, Жигулин А.С.¹, Барыгин О.И.¹¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: furmanvv@iephb.ru

Берберин – это природный алкалоид из группы изохинолиновых алкалоидов растительного происхождения, встречающийся во многих видах растений. Он обладает широким спектром фармакологических эффектов, включая противомикробные, противовоспалительные, антиоксидантные, противодиабетические и нейропротекторные свойства. В том числе был показан ингибирующий эффект берберина на ионотропных глутаматных рецепторах NMDA-типа (Yoo et al., 2006), однако эксперименты проводились на рекомбинантных GluN2A-содержащих рецепторах, а действие на нейрональные NMDA-рецепторы ранее не проверялось. Учитывая, что действие лигандов может сильно зависеть от субъединичного состава NMDA-рецепторов, мы решили исследовать действие берберина на нативных GluN2A/2B-содержащих NMDA-рецепторах и изучить молекулярные механизмы его действия.

Эксперименты проводились на изолированных пирамидных нейронах крыс зоны CA1 гиппокампа методом локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка» (“whole-cell”). Изоляция нейронов из срезов толщиной 250 мкм осуществлялась методом вибродиссоциации (Vorobjev, 1991), позволяющим избежать обработки ферментами и сохранить клетки в максимально близком к нативному состоянию. Основные эксперименты проводились при потенциале на мембране – 80 мВ в отсутствие ионов магния. Для активации рецепторов использовались NMDA (100 мкМ) и глицин (10 мкМ).

Берберин ингибировал ток, вызванный аппликацией агониста. Концентрация полумаксимального ингибирования составила 29 ± 9 мкМ. Кооперативных эффектов выявлено не было. При насыщающих концентрациях берберина на записях появлялись хвостовые токи и овершуты, причём молекулы берберина не оставались в канале после его закрытия. Всё это является признаками механизма “foot-in-the-door”, то есть берберин препятствовал закрытию канала. Исследовав действие 100 мкМ соединения при потенциалах от –120 мВ до +30 мВ, мы обнаружили зависимость действия берберина от потенциала – уровень блока падал с $89 \pm 2\%$ до $63 \pm 12\%$, что противоречит опубликованным ранее результатам (Yoo et al., 2006). Данные потенциал-зависимости удачно аппроксимировались как классической моделью Вудхалл (Woodhull, 1973), так и её модификацией, учитывающей потенциал-независимую компоненту действия. Для того чтобы определить, какая модель подходит лучше, требуются дальнейшие исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-24-01137).

Список литературы

1. Vorobjev, V. S. (1991). Vibrodissociation of sliced mammalian nervous tissue. *Journal of Neuroscience Methods*, 38(2–3), 145–150. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(91\)90164-u](https://doi.org/10.1016/0165-0270(91)90164-u)
2. Woodhull, A. M. (1973). Ionic blockage of sodium channels in nerve. *Journal of General Physiology*, 61(6), 687–708. <https://doi.org/10.1085/jgp.61.6.687>
3. Yoo, J. H., Yang, E. M., Cho, J. H., Lee, J. H., Jeong, S. M., Nah, S. Y., Kim, H. C., Kim, K. W., Kim, S. H., Lee, S. Y., & Jang, C. G. (2006). Inhibitory effects of berberine against morphine-induced locomotor sensitization and analgesic tolerance in mice. *Neuroscience*, 142(4), 953–961. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.07.008>

Влияние патологий дофаминергической нейротрансмиссии на слуховую чувствительность крысы: модель сниженной эффективности транспортера DAT1

Хорунжий Г.Д.^{1,*}, Егорова М.А.¹

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

*e-mail: khorunzhii.gd@gmail.com

Известно, что дофаминергическая нейротрансмиссия критически важна для нормальной обработки звуковой информации как в слуховых центрах, так и на периферии слуховой системы. Обоснована роль дофамина в модуляции реакций нейронов слуховых центров на звук (Gil-Loyzaga, 1995; Fyk-Kolodziej et al., 2015), а также в регуляции чувствительности кортиева органа к звуковому раздражителю (Maison et al., 2012; Wu et al., 2020). Однако, большинство работ, посвященных изучению модуляции дофамином слуховых ответов одиночных нейронов и нейрональных популяций, включая приведенные выше, выполнены в условиях внесения дофамина, агонистов и антагонистов дофаминовых рецепторов извне в ходе эксперимента. Сведения о свойствах ответов нейронов или нейрональных популяций стволовых центров слуха у животных с нарушением функций системы дофаминергических нейронов практически отсутствуют. В их получении может помочь изучение характеристик слуха у животных – экспериментальных моделей дисфункций дофаминергической передачи сигнала. К ним относятся крысы, нокаутированные по генам, кодирующим транспортеры обратного захвата дофамина (Regan et al., 2022).

В работе исследовали характеристики слуховой чувствительности у крыс линии Wistar и крыс-гетерозигот трансгенной линии DAT-HET со сниженным уровнем экспрессии гена *Slc6a3*, кодирующего дофаминовый транспортер обратного захвата (DAT-1). Анализировали амплитудные и временные параметры коротколатентных стволовых слуховых вызванных потенциалов (КСВП), зарегистрированных у крыс обеих линий при действии парных щелчков и одиночных тональных сигналов. Сравнительный анализ амплитуд компонентов КСВП интактных и трансгенных крыс показал, что у крыс линии DAT-HET амплитуда I компонента значительно превышает таковую у интактных крыс при предъявлении щелчков и звуковых тонов ($p < 0.01$). Абсолютные значения амплитуды II и III компонентов КСВП крыс-гетерозигот в ответ на тональные сигналы также значительно больше, чем у крыс линии Wistar ($p < 0.01$ и $p < 0.05$ для II и III компонентов, соответственно). Анализ латентных периодов волн КСВП показал, что их латентности у крыс линий Wistar и DAT-HET в разной степени зависят от частоты предъявляемых тональных сигналов.

Полученные данные могут быть значимыми для поиска дополнительных критериев, которые можно использовать в спорных и неоднозначных ситуациях при диагностике социально-значимых патологий, обусловленных нарушением функций дофаминергической системы.

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Система кисспептинового сигналинга у позвоночных животных. Пример коэволюции

Хохлов П.П.^{1,*}, Блаженко А.А.^{1,**}, Костина М.И.¹, Глебская С.А.¹, Зайцева П.Е.¹,
Афанасьева И.А.¹

¹ФГБНУ «Институт Экспериментальной Медицины», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: platonkh@list.ru

**e-mail: alexandrblazhenko@gmail.com

Система кисспептинового сигналинга, которая включает семейство родственных пептидов и специфичных для них рецепторов интенсивно исследуется в различных аспектах. Система признана ключевым модулятором эндокринных взаимодействий при половом созревании, регуляции репродуктивной функции, а также регулятором при формировании эндокринных взаимодействий в ходе индивидуального развития. Пептиды кисспептины служат биомаркерами для диагностики нарушений фертильности и протекания беременности у женщин и лечебными препаратами при терапии репродуктивных нарушений.

При этом система крайне консервативна в эволюционном плане. Накоплен убедительный обширный материал, что кисспептиновая система свойственна всем изученным позвоночным животным и даже беспозвоночным типа иглокожих (Echinodermata). Данные секвенирования геномов и, в частности, генов пептидов кисспептинов и их рецепторов, недвусмысленно указывают на гомологию (ортологию или паралогию) и монофилетическое происхождение молекулярной системы кисспептинового сигналинга в пределах всей группы вторичноротых животных.

Для низших позвоночных – костистых рыб и амфибий свойственно наличие нескольких копий (2–3) паралогичных и ортологичных генов пептидов и специфичных рецепторов. Сравнительный геномный анализ кисспептиновой системы у позвоночных приводит к выводу о параллельной дивергенции сигнальной системы и дивергентной эволюции самих позвоночных животных. При этом характерно «выпадение» некоторых паралогичных генов в ходе эволюции. При этом прежние функции берут на себя компоненты системы – продукты других генов.

Эволюционная консервативность и структурная однородность сигнальной системы открывает возможности для использования широкого круга модельных организмов среди вторичноротых для экспериментальных исследований.

Финансирование: исследование было осуществлено в рамках выполнения государственного задания по теме: FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Влияние низких температур и короткого фотопериода на морфофизиологические показатели молодых самцов джунгарского хомячка (*Phodopus sungorus*)

Хрущова А.М.^{1,2,*}, Рычкова Д.П.^{1,3}, Захаров А.П.¹, Васильева Н.Ю.¹, Роговин К.А.¹

¹Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

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

³Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия

*e-mail: cricetulus@yandex.ru

Джунгарский хомячок – традиционный модельный вид для изучения разных аспектов зимней биологии. Подавляющее число исследований выполнено на взрослых половозрелых самцах, у которых при содержании в условиях низких температур и/или короткого светового дня наблюдаются побеление шерсти, снижение массы тела, повышение уровня обмена, инволюция половой системы, впадение в торпор. Как реагируют на аналогичные факторы молодые особи, не известно.

Мы исследовали реакцию организма незрелых самцов летней генерации (экспериментальная группа, Э) на естественную смену сезонов (с сентября по декабрь) в уличной вольере в сравнении с их сибсами, содержащимися в лаборатории (16С:8Т, 22°С, контроль, К). У самцов Э и К сравнивали морфометрические параметры, уровень тестостерона и кортизола в крови, концентрацию общего белка в моче, а также приобретенную гуморальную иммунореактивность (титр антител в ответ на введение эритроцитов барана).

У самцов Э наблюдались линька в белый мех, положительная динамика массы и длины тела (хотя и значительно менее выраженная, чем в К), а также уменьшение аногенитального расстояния, размера андрогензависимого органа – среднебрюшной железы, низкий уровень тестостерона. Также у самцов Э по сравнению с К была достоверно ниже концентрация белка в моче. Содержание кортизола в крови у самцов Э было выше по сравнению с К, и иммунизация привела к увеличению показателя стрессированности в обеих группах. Интенсивность иммунного ответа была одинакова у Э и К животных. Отсутствие усиления иммунореактивности в Э могло быть связано с более высоким уровнем хронического стресса. Отличная от взрослых самцов динамика массы тела молодых животных свидетельствует о специфике реакции возрастных когорт сезонно размножающегося вида на условия зимнего периода.

Изучение гепатотропного действия метформина и адеметионина на модели метаболически ассоциированной жировой болезни печени у крыс

Чистякова О.В.^{1,*}, Иванова А.В.¹, Велигура В.И.¹, Чалабов Ш.И.¹, Чалабова А.В.¹, Шипилов В.Н.¹, Ким К.Х.¹

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*e-mail: chiosana@yandex.ru

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) остаётся одной из самых распространённых хронических болезней печени в мире.

Специфические препараты для лечения МАЗБП отсутствуют. Экспериментальные модели с высокой клинической релевантностью позволяют воспроизвести патогенетические механизмы МАЗБП и важны для тестирования эффективности терапии. Цель работы – оценить на модели диет-индуцированной МАЗБП у крыс гепатопротективное действие метформина и адеметионина. Исследование проводили на 36 крысах-самцах Wistar: группа 1 «Intact» ($n = 11$), группа 2 «MASLD» ($n = 11$), группа 3 «MASLD + metformin» ($n = 7$), группа 4 «MASLD + ademetionine» ($n = 7$). МАЗБП индуцировали 5-недельной высокожировой диетой в сочетании с питьем раствора фруктозы (ВЖ-ВФ диета). Эффективность двухнедельной терапии метформином (150 мг/кг/сутки) и адеметионином (40 мг/кг/сутки) оценивали на основании биометрических данных, биохимического анализа крови и гистологического анализа печени. У крыс развились гистологические признаки МАЗБП – стеатоз, воспалительная инфильтрация и баллонная дистрофия гепатоцитов. Основными факторами патогенеза МАЗБП являлись умеренное снижение глюкозотолерантности, цитолитический синдром, холестатический синдром, гипертриглицеридемия и тенденция к повышению холестерина. Терапия адеметионином оказала позитивное влияние: нормализовалась масса тела и печени, улучшились биохимические показатели крови – нормализовались соотношения АСТ/АЛТ и триглицериды/общий холестерин (ТГ/ОХ), стабилизировался общий билирубин (ОБ); уменьшилась выраженность баллонной дистрофии и воспалительная инфильтрация в печени. Терапия метформином оказала умеренное позитивное влияние: улучшились биохимические показатели крови – нормализовались ТГ, соотношения АСТ/АЛТ и ТГ/ОХ, стабилизировался ОБ, но масса тела и печени остались ниже нормы, глюкозотолерантность снизилась; гистологическое состояние печени ухудшилось в ~30% случаев. Исследование подтверждает преимущество адеметионина в терапии МАЗБП и поддерживает положение об ограниченной эффективности монотерапии метформином из-за незначительного влияния на гистологию печени и риска парадоксального снижения глюкозотолерантности.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Изменение общей концентрации глюкокортикоидов в крови не всегда связано с функциональными различиями: сравнение весенней и осенней миграции у воробьиных птиц

Цвей А.Л.^{1,*}, Лощагина Ю.А.², Найденко С.В.³

¹Биологическая станция «Рыбачий» Зоологического института РАН,
Калининградская область, Россия

²Институт географии РАН, Москва, Россия

³Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцева РАН, Москва, Россия

*e-mail: arseny.tsvey@zin.ru

Миллиарды птиц совершают сезонные миграции, иногда пролетая до нескольких десятков тысяч километров. Миграция сопряжена с повышенным расходом энергии, а также с непредсказуемостью распределения ресурсов и опасностей. Глюкокортикоидные гормоны (у птиц кортикостерон) участвуют в регуляции метаболизма и изменении поведения в ответ на изменения условий окружающей среды, включая различные стрессовые воздействия. Весной и осенью большинство птиц пролетают сходные дистанции и тратят сходное количество энергии, однако скорость миграции и непредсказуемость экологических условий часто выше весной, чем осенью. Это позволяет предположить, что 1) в оба сезона интенсивность секреции кортикостерона может не различаться или 2) весной концентрация кортикостерона может быть выше, чем осенью. На большой выборке (больше 900 проб крови), собранной в течение 11 миграционных сезонов на Биологической станции «Рыбачий» ЗИН РАН (Калининградская область), мы сравнили концентрацию кортикостерона в плазме крови весной и осенью у восьми видов воробьиных птиц. Анализ выполнен с помощью наборов реактивов DRG (EIA-4164, Germany). У большинства видов (певчего и черного дроздов, садовой славки, славки-черноголовки, тростниковой камышевки и камышевки-барсучка) «базовая» концентрация кортикостерона (в течение 2–3 минут после отлова) не различалась между сезонами. Однако у зарянки и зяблика «базовая» концентрация кортикостерона весной была достоверно выше, чем осенью. В сезон весенней миграции мы также обнаружили общую тенденцию увеличения реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), выраженной в концентрации кортикостерона через 20–30 минут после отлова. Кортикостерон в крови присутствует в двух формах: свободный и связанный с кортикостероидсвязывающим белком (corticosteroid binding globulin, CBG). Поскольку, предположительно, только свободный кортикостерон биологически активен, мы сравнили связывающую емкость CBG между весной и осенью в «базовых» пробах крови зарянки. Анализ проведен в Swiss Ornithological institute (Sempach, Switzerland). Весной связывающая емкость CBG была значительно выше, чем осенью, что приводит к одинаковой концентрации свободного кортикостерона в оба сезона. Таким образом, для возможной функциональной интерпретации различий в общей концентрации глюкокортикоидов в крови необходимо учитывать связывающую емкость CBG и другие функциональные компоненты ГГНС, например, количество рецепторов в тканях.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 25-24-00907).

Сверхэкспрессия D2 рецепторов в коре мышей BTBR усиливает социальный интерес через вовлечение BDNF-TrkB сигналинга

Цыбко А.С.^{1,*}, Алсалуум М.^{1,2}, Ильчибаева Т.В.¹, Каминская Я.П.¹, Науменко В.С.¹

¹ФГБУН ФИЦ Институт цитологии и генетики СОРАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: antontsybko@bionet.nsc.ru

Этиология идиопатической формы расстройства аутистического спектра (РАС) остаётся невыясненной. Выдвинутая недавно дофаминовая гипотеза РАС постулирует центральную роль дофамина (ДА) в контроле аутистического фенотипа. Мы считаем, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) является важным связующим звеном между ДА и синаптической пластичностью при РАС (Alsalloum et al., 2026). На мышах линии BTBR, хорошо валидированной модели идиопатического РАС, было показано нарушение ДА нейротрансмиссии, дисфункция D2 рецепторов, а также снижение их экспрессии в гиппокампе и коре (Scuillace et al., 2014; Pravikova et al., 2024). Одновременно с этим, в мозге мышей BTBR выявлены масштабные нарушения транскрипции и процессинга BDNF (Tsybko et al., 2026). Основываясь на этих данных, мы поставили своей целью компенсировать функцию и экспрессию D2 рецепторов в мозге мышей BTBR и оценить эффекты на аутистически-подобное поведение животных.

Однократная активация D2 рецепторов селективным агонистом суманиролом (2,5 мг/кг, в.б.) не повлияла на социальное предпочтение, оценённое через 30 минут после введения препарата. При этом, измерение уровня ДА и метаболитов в среднем мозге и стриатуме показало усиление обмена через 30 минут после инъекции. При 14-дневном введении препарата также наблюдалось усиление обмена ДА в среднем мозге и стриатуме, не сопровождавшееся эффектами на аутистически-подобное поведение мышей. Индукция сверхэкспрессии D2 рецепторов в гиппокампе с помощью AAV-конструкта не повлияла на выраженность аутистически-подобного поведения животных. При введении AAV-D2R конструкта во фронтальную кору выявлен специфичный эффект исключительно на социальное предпочтение мышей. Этот эффект совпадал с увеличением уровня мРНК и белка BDNF и TrkB рецепторов в коре. Более того, нами выявлено усиление фосфорилирования TrkB, Erk1/2 и CREB, что свидетельствует об активации TrkB-зависимого сигналинга.

Таким образом, нами впервые показано, что популяция D2 рецепторов фронтальной коры специфически вовлечена в регуляцию социального интереса у мышей линии BTBR. Полученные результаты указывают на функциональное взаимодействие между D2 и TrkB рецепторами, как важное звено в контроле аутистически-подобного фенотипа.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-25-00971).

Список литературы

1. Alsalloum M., et al. 2026. Integrating Dopamine and BDNF Hypotheses: The Role of Dopamine–BDNF Crosstalk in Neuropathologies. *Biochemistry Moscow*. Doi: 10.1134/S0006297925604125.
2. Squillace M, et al. 2014. Dysfunctional dopaminergic neurotransmission in asocial BTBR mice. *Transl Psychiatry*. 4(8):e427.
3. Tsybko A., et al. 2026. Roots of cognitive abnormalities in BTBR male mice: Brain dysmorphology, CSF flow impairment and aberrant BDNF expression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 146:111656.
4. Pravikova P.D., et al. 2024. Dopamine receptors and key elements of the neurotrophins (BDNF, CDNF) expression patterns during critical periods of ontogenesis in the brain structures of mice with autism-like behavior (BTBR) or its absence (C57BL/6 J). *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 28(4):407-415

Липиды крови малых сусликов в активный период года

Чалабов Ш.И.^{1,*}, Шуколюкова Е.П.¹, Бейбалаева А.К.², Чеботарева М.А.¹, Бекшоков К.С.³,
Кличханов Н.К.^{3,4}

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

²Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского федерального
исследовательского центра РАН, Махачкала, Россия

³Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия

⁴Научно-клинический центр имени Баиларова, Махачкала, Россия

*e-mail: biowulf05@gmail.com

Годовой цикл облигатных гибернаторов, таких как малый суслик (*Spermophilus pygmaeus*), включает активный период (весна–начало осени) и зимнюю спячку (конец осени–начало весны). В начале активного периода метаболизм животных перестраивается для поддержания длительной нормотермии, а в конце активного периода – для подготовки к зимней гипотермии. Эти изменения требуют адаптации эритроцитов к эффективному выполнению газотранспортной функции. В связи с этим целью данной работы было исследование состава липидов и их жирных кислот в плазме крови и эритроцитах малых сусликов весной, летом и осенью.

В настоящей работе изучены липидный и жирнокислотный состав эритроцитов и плазмы крови *S. pygmaeus* в течение активного периода года (весна, лето, осень). Анализ включал количественное определение фосфолипидов (ФЛ), триацилглицеролов (ТАГ), свободного холестерина (ХС), эфиров холестерина (ЭХ), свободных жирных кислот (СЖК), насыщенных (НЖК), мононенасыщенных (МНЖК) и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а также расчет липидных индексов, отражающих физиологическое значение липидных перестроек.

В липидах плазмы и эритроцитов к осени отмечено снижение общего содержания ФЛ и уровня СЖК. Осенью в эритроцитах существенно возрастает содержание ХС, а в плазме появляются метиловые эфиры жирных кислот. Летом наблюдается снижение содержания МНЖК и увеличение ПНЖК в липидах эритроцитов и плазмы. Осенью картина обратная: мононенасыщенные кислоты увеличиваются, полиненасыщенные снижаются. В результате летом отмечается повышение степени ненасыщенности и уровня пероксидации липидов, а к осени они снижаются.

Сезонные изменения липидного состава эритроцитов и плазмы крови *S. pygmaeus* отражают адаптивную физиологическую перестройку, обеспечивающую выживание и подготовку организма к предстоящей спячке. Ключевую роль в этих процессах играют ФЛ, ХС и баланс насыщенных/ненасыщенных жирных кислот.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Влияние сахарного диабета 2 типа и возрастных изменений на обонятельную функцию крыс линии Wistar: поведенческие и электрофизиологические аспекты

Чалабова А.В.^{1,*}, Васильев Д.С.¹

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

*e-mail: anna.v.gorskaya@gmail.com

Обонятельная дисфункция является частым симптомом старения и нейродегенеративных процессов, нередко сопутствующим сахарному диабету 2 типа (СД2), наличие которого повышает риск когнитивных и сенсорных нарушений. При этом данные о развитии гипосмии на моделях СД2 у грызунов остаются противоречивыми. Целью работы стало исследование влияния СД2 и возраста на обонятельную функцию крыс линии Wistar с использованием поведенческих тестов и электрофизиологии.

СД2 моделировали внутрибрюшинным введением стрептозотоцина после предварительного введения никотинамида. Для анализа использовали контрольную (С, $n = 10$) и диабетическую (D, $n = 15$) группы в двух возрастных точках: 3–4 мес. (молодые: C1, D1) и 13–15 мес. (средний возраст: C2, D2). Состояние углеводного и липидного обмена верифицировали по уровню гликемии, инсулина, холестерина, триглицеридов и результатам глюкозотолерантного теста. Обонятельную функцию оценивали по эффективности и времени поиска пищи, а также по реакции на феромонный миметик (валериану).

Электрофизиологическую часть исследования проводили на подвыборке (5 контрольных и 5 диабетических крыс): в гломерулярный слой обонятельной луковицы (ОЛ) имплантировали 7-электродные матрицы. Через ≥ 7 суток регистрировали локальные полевые потенциалы (LFP) в ответ на подачу метилбензоата в пяти концентрациях (10^{-12} , 10^{-14} , 10^{-16} , 10^{-18} , 10^{-20} г/см³) с помощью 16-клапанной ольфактометрической системы. Спектральный анализ мощности LFP проводили в диапазонах: 27–40 Гц (низкие γ -частоты, LG), 40–65 Гц (средние γ -частоты, MG), 65–100 Гц (высокие γ -частоты, HG).

У животных групп D1 и D2 подтверждена гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и умеренная гиперхолестеринемия. В поведенческих тестах молодые диабетические крысы (D1) демонстрировали снижение обонятельной функции: увеличение времени и снижение эффективности поиска пищи. У крыс среднего возраста (D2) показатели нормализовались, что может указывать на завершение острой фазы СД2 и развитие адаптационных процессов. Основная обонятельная система оказалась наиболее уязвимой, тогда как реакция на валериану, опосредованная дополнительной обонятельной системой, оставалась стабильной; у группы D2 отсутствовало характерное для контроля возрастное снижение интереса к стимулу.

Спектральная мощность LFP в диапазонах LG и MG не различалась между группами. В диапазоне HG выявлены значимые различия при подаче метилбензоата в концентрациях 10^{-16} , 10^{-18} и 10^{-20} г/см³: контрольные крысы демонстрировали чёткий ответ, тогда как животные с СД2 реагировали только на высокие концентрации (10^{-12} и 10^{-14}), что свидетельствует о повышении порога обонятельной чувствительности.

СД2 оказывает избирательное влияние на обонятельную функцию, затрагивая преимущественно основную обонятельную систему и высокочастотную гамма-активность гломерулярного слоя ОЛ. Нарушения обоняния имеют динамический характер и зависят от длительности заболевания и возраста животных. Полученные данные подчёркивают важность учёта временного фактора при оценке сенсорных расстройств, сопутствующих диабету.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Электроретинографическое доказательство магниторецепции у птиц, но не у бесхвостых амфибий

Чернецов Н.С.^{1,2,3,*}, Астахова Л.А.¹, Дегтярева К.С.^{1,4}, Ротов А.Ю.¹, Чербунин Р.В.^{2,3},
Шахпаронов В.В.^{1,2,4}

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

²ФГБУН Зоологический институт РАН, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: nikita.chernetsov@gmail.com

Существование магнитной компасной системы было впервые показано в поведенческих экспериментах у птиц, а в дальнейшем продемонстрировано у других животных, включая бесхвостых амфибий. Считается, что сенсорные клетки, лежащие в основе магнитного компаса, у птиц локализованы в сетчатке глаза. Ранее мы провели анализ электроретинограммы (ЭРГ) от изолированной сетчатки зарянок (*Erithacus rubecula*), у которых наличие магнитного компаса надёжно показано в поведенческих экспериментах. Мы показали, что изменение направления МП приводило к статистически значимому изменению амплитуды а-волны ЭРГ в ответ на синие, но не на красные вспышки. Эффект был выявлен только в назальном квадранте сетчатки, но не в остальных трёх.

Неизвестно, как устроена эта сенсорная модальность у других позвоночных. Мы решили проверить электрофизиологическими методами гипотезу о том, что у амфибий первое звено магнитного компаса также расположено в сетчатке. Используя метод, аналогичный ранее применённому для зарянок, мы провели исследование на бесхвостых амфибиях – озерных лягушках (*Pelophylax ridibundus*), которые ориентируются по МП при миграциях.

Лягушки были отловлены ранней осенью и содержались в условиях, имитирующих зимовку, а затем искусственно приводились в весеннее миграционное состояние путем воздействия фотопериода и температуры. Фотоответы сетчатки при модулировании внешнего МП регистрировались методом *ex vivo* ЭРГ. Образцы изолированной сетчатки целого глаза были строго ориентированы в экспериментальной установке, чтобы гарантировать воздействие МП согласно выбранным параметрам. ЭРГ в ответ на короткие вспышки красного, синего и УФ света регистрировали при двух направлениях магнитного поля относительно плоскости сетчатки: 1) направление, естественное для данной популяции лягушек в момент их весенней миграции и 2) направление с инвертированной инклинацией.

Анализ фотоответов сетчатки лягушек, записанных при двух направлениях МП, не выявил статистически значимых различий в амплитудах а- или b-волн ЭРГ в ответ на вспышки света любой из тестируемых длин волн. Этот результат отличается от того, который был получен нами ранее для сетчатки перелетных птиц. Это позволяет предположить, что сенсорный механизм магнитного компаса у лягушек не локализован в сетчатке или что реакция настолько мала, что ее невозможно зарегистрировать, используя тотальную электроретинограмму без выделения ответа одиночных клеток. Выявленные различия между позвоночными разных классов (птицы и амфибии) подтверждают надёжность полученных нами результатов для птиц.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 24-14-00085).

Влияние рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами TAAR1, на плотность микроглии спинного мозга мышей

Чесноков А.А.^{1,*}, Калинина Д.С.^{1,2}, Мусиенко П.Е.^{1,2,3}

¹Научно-технологический университет «Сириус», Направление Нейробиология, ФТ Сириус, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербург, Россия

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

*e-mail: chesnokov.aa@talantiuspeh.ru

Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (TAARs), представляют собой семейство G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR), участвующих в регуляции моноаминергической нейротрансмиссии, модуляции нейровоспаления, формировании эмоциональных и когнитивных процессах и сенсомоторном контроле (Gainetdinov et al., 2018). Наиболее изученным рецептором из этого семейства является TAAR1, выступающий ключевым модулятором дофаминергической, серотонинергической и норадренергической систем, а также участвует в активации иммунных клеток и астроцитов (Gainetdinov et al., 2018). Несмотря на это, роль TAAR1 в регуляции плотности и распределения микроглии в сером и белом веществе спинного мозга остается практически неизученной. Количественная оценка плотности микроглиальных клеток, экспрессирующих Iba-1, в физиологических условиях позволит прояснить степень участия TAAR1 в структурно-функциональной организации микроглии спинного мозга. Целью данной работы является оценить роль TAAR1 в модуляции клеточной плотности микроглии спинного мозга у животных с нокаутом гена *taar1*.

Исследование проведено на самцах мышей дикого типа TAAR1-WT ($n = 5$) и с нокаутом TAAR1-KO ($n = 5$) в возрасте 3 месяцев. Все животные размещались в индивидуальных клетках и содержались в стандартных условиях вивария. Фиксированный гистологический материал подвергался стандартной гистологической проводке с последующим заключением в парафиновые блоки. На ротационном микротоме были изготовлены серийные фронтальные срезы, толщиной 10 мкм на уровне сегментов спинного мозга Th9-Th10. Срезы использовались для дальнейшего иммуногистохимического окрашивания с применением маркёров для выявления клеток Iba+ микроглии. Статистическую обработку полученных данных проводили в ПО GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США). Для выявления статистических различий использовался иерархический t-test.

При анализе клеточной плотности Iba+ клеток было выявлено увеличение клеточной плотности в вентральных рогах серого вещества (WT = 247.73 ± 13.52 клеток на мм², KO = 297.99 ± 39.85 клеток на мм², * $p = 0.0376$), и дорсальных канатиках белого вещества (WT 349.21 ± 55.58 клеток на мм², KO = 373.84 ± 43.22 , ** $p = 0.0017$) у животных группы TAAR1-KO.

Таким образом, отсутствие рецептора TAAR1 приводит к увеличению плотности микроглии в вентральных рогах серого вещества и дорсальных канатиках белого вещества, что открывает перспективы использования TAAR1-ориентированных подходов для коррекции нейроиммунных процессов в физиологии и биомедицине.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда № 24-15-20036, <https://rscf.ru/project/24-15-20036/>.

Список литературы

1. Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Berry M.D. (2018) Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol Rev* 70:549–620. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015305>

Оценка безопасности применения гипероксической фазы в гипоксических физиотерапевтических воздействиях

Чурилова А.В.^{1,*}, Ветровой О.В.¹, Потапова С.С.¹

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

*e-mail: churilovaav@infran.ru

Гипоксические нормобарические периодические воздействия имеют высокий физиотерапевтический потенциал в лечении ряда заболеваний, в том числе сахарного диабета и тревожно-депрессивных расстройств. В последнее время в моделях на животных и в клинических исследованиях на людях используют чередующиеся гипоксия/гипероксические режимы воздействия, которые обладают более выраженным положительным действием в сравнении только с гипоксическим режимом. Однако использование гипероксии вызывает много споров, поскольку при чередовании с гипоксической фазой может вызывать окислительный стресс за счет усиления эффекта реоксигенации. Целью настоящей работы было оценить возможный негативный эффект от добавления гипероксической фазы к гипоксическому воздействию.

Крыс (самцы Вистар) подвергали одному или трем сеансам (с интервалом в одни сутки) гипоксии/гипероксического (9/30-ГГ) или гипероксии/нормоксического (30/21-ГН) воздействий. Каждый сеанс состоял из трех сессий чередования гипоксии (9% O₂, 8 мин) и гипероксии (30% O₂, 6 мин), либо гипероксии (30% O₂, 8 мин) и нормоксии (21% O₂, 6 мин). Исследование проводили через 1 сут после одного сеанса, через 1 и 3 сут (отставленный эффект) после трех сеансов используемых воздействий. Оценивали уровни маркеров повреждения и функциональной нагрузки, таких как лактат, малоновый диальдегид и восстановленный глутатион, в наиболее чувствительном к гипоксии органе – мозге, а также на системном уровне проводили общий анализ крови.

Было выявлено незначительное снижение уровня малонового диальдеида через 1 сут после одного и трех сеансов 30/21-ГН, однако через 3 сут после трех сеансов 30/21-ГН данный параметр не отличался от контроля. Уровень лактата и восстановленного глутатиона не отличались от контрольных значений во все временные сроки. Используемые воздействия также не оказывали влияния на системном уровне на содержание форменных элементов крови. В целом, не было выявлено серьезных отклонений в исследуемых параметрах в указанные сроки при используемых воздействиях.

Таким образом, добавление гипероксической фазы в нормобарические воздействия не оказывает какого-либо повреждающего эффекта и может быть использовано совместно с гипоксической фазой.

Работа выполнена при финансовой поддержке федерального бюджета в рамках ФП “Биомедицинские когнитивные технологии будущего” (№ FMMU-2025-0003).

Сезонная модуляция половых различий агрегационной активности тромбоцитов у крыс

Чхаидзе И.З.^{1,*}, Чефу С.Г.², Петрищев Н.Н.²

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

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

*e-mail: chkhaidze_i@mail.ru

В доклинических исследованиях антитромбоцитарных препаратов на крысах учитывают видовые, генетические, возрастные и половые особенности, но сезонные колебания функциональной активности тромбоцитов в контексте полового диморфизма остаются малоизученными. Цель работы – исследовать влияние сезонного фактора на половые различия параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у крыс.

Материалы и методы. Исследование выполнено на половозрелых крысах стока Wistar обоего пола. Агрегационную активность тромбоцитов оценивали турбидиметрическим методом (агрегометр АТ-02, Россия) с использованием АДФ (1.25 мкмоль; Chrono-log, США) в осенне-зимний (ноябрь–февраль) и весенне-летний (апрель–июль) периоды. Анализировали максимальную амплитуду агрегации (МА, %) и время полудезагрегации (ТЗ, с).

Результаты и обсуждение. Половые различия агрегационной активности тромбоцитов были наиболее выражены в осенне-зимний период. У самок в этот период, по сравнению с весенне-летним, максимальная амплитуда агрегации была достоверно ниже (38.5% против 46.0%, $p < 0.05$), а время дезагрегации – короче (57.5 с против 52.0 с, $p < 0.05$). У самцов достоверных сезонных различий по МА и ТЗ не выявлено. Таким образом, у самок крыс выявлены более выраженные циркануальные колебания агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с самцами, что проявляется достоверным снижением максимальной амплитуды агрегации (МА) и ускорением дезагрегации (ТЗ) в осенне-зимний период ($p < 0.05$).

Заключение. Обнаруженные сезонные модуляции половых различий агрегации тромбоцитов указывают на необходимость учёта сезонного фактора при планировании и интерпретации результатов доклинических исследований антитромбоцитарных препаратов.

Список литературы

1. Zakrevskaia AL, Petrishchev NN. Seasonal changes in the thrombocyte aggregation activity of rats. Fiziologicheskii Zhurnal SSSR Imeni I.M. Sechenova. 1988 Dec;74(12):1765-8. PMID: 3243358.
2. Carazo A, Hrubša M, Konečný L et al. Sex-Related Differences in Platelet Aggregation. Semin Thromb Hemost. 2023;49(5):488-506. doi: 10.1055/s-0042-1756703.

Агрегационная активность тромбоцитов у беременных крыс: повышение максимальной амплитуды и замедление дезагрегации

Чхаидзе И.З.^{1,*}, Чефу С.Г.², Петрищев Н.Н.²

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

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

*e-mail: chkhaidze_i@mail.ru

Введение. Беременность сопровождается значительными изменениями в системе гемостаза, включая повышение агрегационной активности тромбоцитов, что рассматривается как физиологическая адаптация к предстоящим родам. Однако экспериментальные данные о влиянии беременности на параметры АДФ-индуцированной агрегации у крыс малочисленны. Цель работы – оценить хронометрические и структурные показатели агрегации тромбоцитов у беременных крыс в сравнении с интактными самками.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на половозрелых самках крыс стока Wistar. Агрегационную активность тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом на агрегометре АТ-02 (Россия) с использованием АДФ (1.25 мкмоль) у интактных и беременных (18–21-й день гестации) животных в осенне-зимний период. Анализировали: максимальную амплитуду агрегации (МА), время полудезагрегации (ТЗ) и период изменения формы тромбоцитов (Т1).

Результаты и обсуждение. У беременных крыс по сравнению с интактными самками МА была достоверно выше (60.0% против 38.5%, $p < 0.005$), что указывает на образование более крупных агрегатов. Период активации тромбоцитов (Т1) был короче (9.0 с против 15.0 с, $p < 0.05$). Ключевым отличием стало значительное увеличение времени полудезагрегации (ТЗ): 90.0 с против 57.5 с ($p < 0.01$), что отражает замедление распада агрегатов и может служить ключевым механизмом формирования физиологической гиперкоагуляции.

Заключение. У беременных крыс стока Wistar на поздних сроках гестации выявлены достоверные изменения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов: ускорение активации (снижение Т1), повышение максимальной амплитуды (МА) и, что наиболее важно, значительное замедление дезагрегации (удлинение ТЗ). Указанные сдвиги формируют физиологический гиперкоагуляционный профиль тромбоцитарного звена гемостаза, что необходимо учитывать при интерпретации результатов доклинических исследований с участием беременных животных.

Список литературы

1. Arany Z, Arany Z, Galdos FX, et al. Animal Models of Cardiovascular Complications of Pregnancy. Circulation Research. 2022;130(12):1763–1779. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.320395

Транскрипционные показатели баланса возбуждения и торможения в лимбических структурах у линий крыс с контрастной возбудимостью нервной системы

Шалагинова И.Г.^{1,*}, Павлова М.Б.¹, Дюжикова Н.А.¹

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

*e-mail: shalaginova_i@mail.ru

Возбудимость нервной системы на клеточном уровне связана со способностью нейронов генерировать потенциалы действия в ответ на входящие сигналы, тогда как на уровне нейронных сетей существенное значение имеет соотношение возбуждающих и тормозных процессов; нарушения этого соотношения рассматриваются как один из механизмов стресс-ассоциированных расстройств. Селекционные линии животных со стабильными генетически детерминированными различиями в возбудимости нервной системы являются удобной моделью для изучения индивидуальных различий в поведенческой реактивности и чувствительности к стрессу. Целью настоящей работы было охарактеризовать поведенческие профили линий крыс, различающихся по уровню возбудимости нервной системы, а также оценить, сопровождается ли селекция дивергенцией транскрипционных показателей возбуждающей и тормозной передачи в гиппокампе и миндалине.

Исследование выполнено на крысах двух линий: с высоким порогом и низкой возбудимостью (ВП) и низким порогом и высокой возбудимостью (НП). В качестве модели хронического стресса использовали длительное эмоционально-болевое воздействие по схеме К. Гехта. Поведение оценивали в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» ($n = 12$ в каждой группе). Транскриптом гиппокампа и миндалины ($n = 5$ в каждой группе) анализировали методом полногеномного секвенирования РНК (Illumina HiSeq1500). Транскрипционный показатель баланса возбуждения и торможения рассчитывали как логарифм отношения суммарной нормализованной экспрессии заранее выбранных генов, связанных с возбуждающей и тормозной синаптической передачей.

В поведенческих тестах низковобудимые крысы линии ВП характеризовались более выраженным тревожно-подобным поведением, тогда как высоковозбудимые НП – более выраженным исследовательским поведением. После стрессового воздействия у обеих линий наблюдался сдвиг в сторону усиления защитных форм поведения и снижения исследовательской активности. В миндалине транскрипционный показатель баланса возбуждения и торможения значимо не различался, тогда как в гиппокампе он был ниже у интактных крыс высоковозбудимой линии (НП) по сравнению с низковобудимой (ВП). Это позволяет предположить, что при наследственно высокой возбудимости транскрипционный профиль гиппокампа может отражать компенсаторное смещение в сторону тормозного компонента или относительное снижение вклада возбуждающих синаптических маркеров. Прямая электрофизиологическая оценка позволит выявить функциональную роль сниженного транскрипционного показателя баланса возбуждения/торможения у высоковозбудимых животных.

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

Подходы к онлайн классификации ЭЭГ данных при восприятии картин профессиональными художниками и не-художниками

Шемякина Н.В.^{1,2,*}, Нагорнова Ж.В.^{1,2}

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

²ООО «Бетабрейн», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: shemyakina_n@mail.ru

Психофизиологические механизмы эстетического восприятия могут различаться в зависимости от профессиональной подготовки испытуемых (см. Shemyakina et al., 2024). Цель работы состояла в оценке подходов к классификации ЭЭГ данных профессиональных художников и не-художников по их реакциям при восприятии картин в условиях посещения музея. Для классификации использовали данные ЭЭГ 21-го испытуемого (10 художников, 11 не-художников), рассматривавших и оценивавших картины на моновыставке М. Врубеля (Русский музей, Санкт-Петербург). Испытуемые подходили к картине и нажатием кнопки обозначали начало смотра полотна, затем серией нажатий – свою эстетическую оценку от min1 до max10. ЭЭГ регистрировалась монополярно от 19 каналов при помощи мобильного энцефалографа smartBCI (ООО Мицар, СПб, Россия), анализ данных проводили в полосе 1.6–30 Гц (с коррекцией артефактов ICA). Регистрация и предобработка данных выполнялись с использованием программного пакета WinEEG.

Для классификации начальных периодов рассматривания картин в выборку вошли 339 проб для каждого класса (художники/не-художники), разделенные на обучающую (85%) и тестовую (15%) выборки. Каждая проба включала первую секунду смотра картины.

Для классификации периодов “принятия решения” использовали данные ЭЭГ на временном интервале 1000 мс до нажатия кнопки. В среднем от каждого участника было получено 32 ± 11 [CO] безартефактных проб. Пробы с оценками 7-10 и 2-4 включались в классы «высокая оценка» и «низкая оценка» соответственно. Для классификации отдельных проб использовали (i) классификатор на основе общего пространственного фильтра (CSP) и метода опорных векторов (SVM). (ii) классификатор на основе архитектуры Transformer Encoder. Для каждой классификации выполнялось 100 запусков со случайным разделением выборки в каждом запуске.

Эмуляция онлайн классификации включала в себя прием тестовых данных (из непересекающейся выборки) по lsl-протоколу и классификацию с использованием обученной модели. При онлайн-эмуляции точность классификации художник/не-художник по началу смотра картин составила 86.43% с использованием SVM и 93.6% – с использованием Transformer Encoder. Точность классификации по интервалу принятия решения составила 90.7% и 88.9% для высокой и низкой оценки соответственно. Полученные результаты дают возможность разработки пассивных интерфейсов мозг-компьютер (BCI) в рамках нейроэстетического направления исследований (Welter, Lotte, 2024).

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00264-26-00).

Список литературы

1. Shemyakina N.V., Nagornova Z.V., Grokhotova A.V. et al. 2024. A Study of EEG Characteristics of Aesthetic Perception and Assessment of Painting Works during Museum Visits: Neuroaesthetic Study. Hum Physiol 50:345–357.
2. Welter M., Lotte F. 2024. Ecological decoding of visual aesthetic preference with oscillatory electroencephalogram features-A mini-review. Front Neuroergon 5:1341790.

Фоторецепция в камерных глазах: морфологическая основа и общая доля поглощенного белого света

Шепелева И.П.^{1,*}

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

*e-mail: i.p.shepeleva@yandex.ru

Фоторецепция лежит в основе зрения у беспозвоночных, включая брюхоногих моллюсков, и позвоночных, включая человека. Брюхоногие моллюски могут являться моделью для изучения функционирования зрительной системы. Человек является типичным представителем позвоночных.

Цель работы—сравнить строение фоторецепторов и максимальную и минимальную общую долю падающего белого света, поглощенную одиночными фоторецепторами сетчатки камерных глаз наземного легочного брюхоногого моллюска *Helicigona lapicida* и человека. Для работы выбрана улитка *H. lapicida*, т.к. ее глаз приспособлен к зрению в дневное время при высоком уровне освещенности аналогично глазу человека.

Материалом для исследования служили описание строения фоторецепторов и параметры фоторецепторов *H. lapicida* и человека, взятые из литературы. В качестве методов исследования использовали расчет и сравнительный анализ.

Фоторецепторы сетчатки камерного глаза *H. lapicida*, состоящие из трех отделов, и фоторецепторы сетчатки камерного глаза человека, состоящие из шести отделов, имеют два одинаковых отдела—тело и аксон. У *H. lapicida* максимальную общую долю падающего белого света—3.1%—поглощают одиночные фоторецепторы первого типа в центре сетчатки и минимальную общую долю падающего белого света—0.61%—одиночные фоторецепторы второго типа на периферии сетчатки. У человека максимальную общую долю падающего белого света—34.8%—поглощают одиночные колбочки в центре сетчатки (фовеоле) и минимальную общую долю падающего белого света—16.5%—одиночные колбочки на периферии сетчатки (дальней периферии).

Таким образом, фоторецепторы сетчатки камерных глаз *H. lapicida* и человека в основном состоят из разных отделов. Максимальная и минимальная общая доля падающего белого света, поглощенная одиночными фоторецепторами сетчатки камерного глаза *H. lapicida*, меньше максимальной и минимальной общей доли падающего белого света, поглощенной одиночными фоторецепторами сетчатки камерного глаза человека.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (ПТНИ № 1021062411653-4-3.1.8, Рег. № НИОКТР 124020100154-4)

Список литературы

1. Shepeleva I.P. 2021. Optical sensitivity of camera-like eyes to white light. *Vision* 5(4): 44.

Колебательные реакции мозга человека на бинауральные биения шумовых сигналов

Шестопалова Л.Б.^{1,*}, Петропавловская Е.А.¹, Летягин П.И.¹, Саликова Д.А.¹

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

*e-mail: shestopalovalb@infran.ru

В последние годы возрастает интерес к неинвазивным методам воздействия на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние человека. Один из таких методов основывается на феномене бинауральных биений. Классическая реализация бинауральных биений предполагает дихотическое предъявление двух тональных сигналов с небольшим различием по частоте, и ощущается как периодические пульсации либо циклические смещения латерализованного звукового образа от одного уха к другому («вращающиеся тоны»). Эффект циклического движения возникает при частоте межушных различий менее 3 Гц, и может проявляться сильнее при использовании низкочастотных шумовых сигналов вместо чистых тонов. Механизмы воздействия бинауральных биений предположительно связаны с явлением нейронального вовлечения (neural entrainment), отражающим итеративный процесс подстройки фазы эндогенных осцилляторов к внешнему воздействию. В качестве показателя фазовой подстройки используется фазовая когерентность (inter-trial phase coherence, ИТС).

В настоящей работе исследовалась фазовая подстройка колебательной активности мозга при циклическом движении звукового образа в разных частях акустического пространства. Стимулами служили шумовые послышки (100-1300 Гц), из которых формировали сигналы с линейным или ступенчатым паттерном межушной задержки (ΔT), моделирующим 8 циклов биений с частотой 2 Гц. Воспринимаемые траектории циклического движения начинались и заканчивались в фиксированном угловом положении: 0 град – от центра вправо или влево и обратно, 90 град – от правого или левого уха к центру и обратно, 45 град – справа налево или слева направо и обратно.

Стимулы с линейным паттерном ΔT практически не вызывали фазовой подстройки, несмотря на отчетливое восприятие циклического движения, полученное в психофизической части эксперимента. Следовательно, нейрональное вовлечение в этом случае либо отсутствует и не составляет основу восприятия биений, либо не обнаруживается при измерении когерентности колебаний в отдельных отведениях. Ступенчатые изменения ΔT значительно увеличивали синхронизацию медленных колебаний. Частота изменения ΔT лежала в дельта-диапазоне, и ИТС дельта-колебаний не зависела от пространственных свойств стимулов. ИТС тета-и альфа-ритмов зависела от положения начального участка сигнала. Синхронизация была сильнее при перемещении сигнала от центра к периферии, чем от ушей к центру, что указывает на справедливость двухканальной модели кодирования акустического пространства.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 24-25-00106).

Роль продукции оксида азота (NO) для контроля потери белка почками у крыс

Шкода А.О.^{1,*}, Селивёрстова Е.В.¹

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

*e-mail: 7862520@mail.ru

Механизмы повреждения гломерулярного фильтра, сопровождающихся увеличением его проницаемости для белков, и поиск методов коррекции протеинурии остаются фундаментальной и клинической проблемой. Для создания микроальбуминурии у крыс, ранее была создана модель на основе введения метилового эфира D-нитроаргинина (D-NAME, 5 мг), и модель протеинурии, основанная на сочетанном введении D-NAME и вазопрессина. D-NAME повышает фильтрацию белков, временно снижая плотность анионных сайтов в гломерулярном фильтре; аналогичное действие оказывает его оптический изомер L-NAME, известный как ингибитор NO-синтазы. В данной работе использование D-NAME и L-NAME позволило определить, как на потерю белка с мочой влияют снижение плотности анионных сайтов в гломерулярном фильтре и изменение системной продукции оксида азота.

Исследование проводилось на половозрелых самках крыс Wistar ($n = 10$ в каждой экспериментальной группе), все дозы препаратов и показатели функции почек рассчитывали на 100 г массы тела. Для моделирования протеинурии крысам вместо D-NAME вводили L-NAME в дозах 0 (контроль), 0.1, 0.25, 0.5, 1 и 5 мг внутривентрально в сочетании с инъекцией вазопрессина (0.15 мкг). В связи с низким базальным диурезом у крыс и необходимостью выявления детектируемой протеинурии и альбуминурии животных поили 10 мл/кг воды. В качестве донора оксида азота использовали изосорбида динитрат. Для сбора мочи крыс помещали в индивидуальные клетки на 2 ч. В моче определяли концентрацию общего белка и креатинина на биохимическом анализаторе Erba XL-200.

Показано, что для провокации протеинурии у крыс потребовалась на порядок более низкая доза L-NAME (0.5 мг), чем D-NAME (5 мг). Данное различие, вероятно, связано с угнетением синтеза оксида азота, что способствует усилению фильтрации белков при потере анионного заряда гломерулярного фильтра. Предварительное введение животным донора оксида азота защитило их почечный фильтр и препятствовало развитию протеинурии, спровоцированной совместным введением вазопрессина и L-NAME. Уровень потери белка был значительно ниже такового в группе без предварительного введения донора NO.

Таким образом, установлено, что изменение продукции NO существенно модулирует величину потери белка почками при уменьшении анионного заряда и увеличении проницаемости гломерулярного фильтра: блокада синтеза NO усиливает протеинурию, а введение донора NO изосорбида динитрата снижает потерю белка с мочой.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (№ 075-00264-26-00).

Революция в молекулярной эндокринологии: от новых моделей регуляции до новой архитектуры внутриклеточных каскадов

Шпаков А.О.^{1,*}

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

*e-mail: alex_shpakov@list.ru

К началу XXI века сложились определенные представления в отношении молекулярных механизмов действия гормонов, были всесторонне изучены различные классы их рецепторов и регулируемые через них внутриклеточные каскады, ответственные за восприятие гормонального сигнала и реализацию специфичного клеточного ответа на него. Однако в последние годы выстроенная на протяжении десятилетий концепция сигнальной трансдукции претерпела колоссальные изменения, что заставило кардинально пересмотреть многие общепринятые ее парадигмы. Это в одинаковой степени коснулось всех основных архетипов сигнальных систем. Проиллюстрируем это на примере гормональных систем, реализуемых через G-белок-сопряженные рецепторы (GPCR) и через внутриклеточные рецепторы (ВР), наделенные активностью транскрипционных факторов. Для GPCR показано, что при активации гормоном они могут взаимодействовать не с одним, а с несколькими типами G-белков, а также с β -аррестинами, которые не только вовлечены в интернализацию гормон-рецепторного комплекса, но и наделены собственными сигнальными функциями в составе сигнального пути, что лежит в основе внутриклеточного GPCR-сигналинга. Наряду с ортостерическим сайтом, с которым с высокой аффинностью связывается гормон, в GPCR присутствует множество аллостерических сайтов, являющихся мишенями для различных по природе эндогенных регуляторов. Важным компонентом аллостерической регуляции GPCR является их способность к гомо- и гетероди(олиго)меризации. Поскольку природа ортостерического агониста, паттерн аллостерических регуляторов и взаимодействие между ортостерическим и аллостерическими сайтами играют ключевую роль в эффекторной специфичности GPCR-сигналинга, это открывает широкие перспективы для создания принципиально новых GPCR-регуляторов, избирательных в отношении определенных физиологических процессов. Для ВР также показано наличие множества аллостерических сайтов, формирование ими гомо- и гетеродимерных комплексов, способность к транслокации в различные компартменты клетки еще до связывания с гормоном, что предопределяет разнообразные модели внутриклеточного сигналинга и широкий диапазон регуляции генной экспрессии. Продемонстрированы многовекторные функциональные взаимосвязи ВР с другими сигнальными системами. Все это важно как для понимания их роли в регуляции физиологических процессов в норме и при патологии, так и для разработки новых фармакологических подходов, направленных на лечение заболеваний, обусловленных нарушениями сигнальных путей ВР.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Разработка аллостерических регуляторов рецепторов лютеинизирующего и тиреотропного гормонов, как новый подход для регуляции эндокринных функций в норме и при патологии

Шпаков А.О.^{1,*}, Деркач К.В.¹, Печальнова А.С.¹, Назаров И.Р.¹, Зорина И.И.¹, Федорчук И.В.¹, Баюнова Л.В.¹, Морина И.В.¹, Романова И.В.¹, Сорокоумов В.Н.¹

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

*e-mail: alex_shpakov@list.ru

Рецепторы лютеинизирующего (ЛГ) и тиреотропного гормонов (ТТГ) относятся к семейству G-белок-сопряженных рецепторов, а их активность регулируется гипофизарными гликопротеиновыми гормонами – ЛГ и ТТГ. Эти гормоны специфично связываются с ортостерическим сайтом, локализованным в эктодомене рецепторов ЛГ и ТТГ. Препараты ЛГ и его функционального гомолога, хорионического гонадотропина человека (чХГ), широко применяются для индукции овуляции у женщин во вспомогательных репродуктивных технологиях и для коррекции андрогенного дефицита и нормализации сперматогенеза у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом. Однако их применение сопряжено со множеством побочных эффектов, включая синдром гиперстимуляции яичников и развитие резистентности тканей-мишеней к эндогенному ЛГ. Альтернативой им являются аллостерические агонисты рецептора ЛГ, в том числе разработанные нами тиено[2,3-d]-пиримидиновые производные, наиболее активными из которых являются ТР03 и ТР4/2. Они с высокой эффективностью стимулируют тестикулярный стероидогенез и улучшают сперматогенез у самцов крыс с андрогенной недостаточностью, обусловленной сахарным диабетом (СД) или старением, а также стимулируют овариальный стероидогенез и овуляцию у самок крыс, в том числе с СД 2 типа и синдромом поликистозных яичников. ТР03 и ТР4/2 активны при пероральном введении, не «выжигают» рецепторы ЛГ и не приводят к гиперстимуляции яичников. ТТГ и его аналоги в клинике практически не используются из-за серьезных побочных эффектов, вследствие чего в настоящее время отсутствуют прямые регуляторы рецептора ТТГ. На основе тиено[2,3-d]-пиримидина нами разработаны аллостерические агонисты/положительные аллостерические модуляторы рецептора ТТГ (ТРУ3m, ТРУ5morph), эффективные для коррекции гипотиреоидных состояний, а также инверсионные аллостерические агонисты/негативные аллостерические модуляторы (ТРУ1, ТРУ4, ТРУ5), которые могут быть использованы для лечения гипертиреоза и рака щитовидной железы. Эти соединения умеренно регулируют активность тиреоидной системы, эффективны при пероральном введении, не вызывают патологических изменений в ткани щитовидной железы при длительном введении. Тем самым, нами разработана широкая линейка аллостерических регуляторов рецепторов ЛГ и ТТГ с различным профилем фармакологической активности, которые могут стать прототипами лекарственных препаратов для лечения патологии репродуктивной и тиреоидной систем, в том числе обусловленной метаболическими расстройствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-26-00.

Влияние половых гормонов на активность прегнан X рецептора, конститутивного андростанового рецептора, печеночного X рецептора и фарнезоидного X рецептора

Щулькин А.В.^{1,*}, Слепнев А.А.¹, Абаленихина Ю.В.¹, Рокунов Е.Д.¹, Якушева Е.Н.¹

¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России, Рязань, Россия

*e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Прегнан X рецептор (англ.: Pregnane X Receptor, PXR), конститутивный андростановый рецептор (англ.: Constitutive Androstane Receptor, CAR), печеночный X рецептор (англ.: Liver X Receptor, LXR) альфа и бета и фарнезоидный X рецептор (англ.: Farnesoid X Receptor, FXR) – ядерные рецепторы, у которых недавно были обнаружены эндогенные лиганды. PXR и CAR играют важную роль в защите организма от воздействия ксенобиотиков, LXR – в обмене холестерина, а FXR – в обмене билирубина.

В рамках настоящего исследования изучалось влияние половых гормонов на активацию данных рецепторов в клетках линии HepG2. Об активности данных рецепторов судили по увеличению их уровня в ядерной фракции клеток, который оценивали методом вестерн-блот.

В ходе исследования было показано, что эстрадиол в концентрациях 10 и 100 мкМ повышал уровень CAR в ядерной фракции клеток на 30% ($p = 0.003$) и 36.4% ($p = 0.0001$) соответственно. Прогестерон не влиял на активность CAR в клетках HepG2. Тестостерон в концентрации 1 мкМ не влиял на уровень CAR, в концентрациях 10 и 100 мкМ снижал его на 31.9% ($p = 0.0004$) и 37.1% ($p = 0.0002$) соответственно.

Эстрадиол в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ не влиял на уровень PXR в ядрах клеток HepG2. Прогестерон в концентрациях 10 и 100 мкМ повышал уровень PXR на 53% ($p < 0.0001$) и 57.6% ($p < 0.0001$) соответственно. Тестостерон увеличивал уровень PXR на 116.3% и 88.5% ($p < 0.0001$ для обеих групп) в концентрациях 10 и 100 мкМ соответственно.

Эстрадиол в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ повышал уровень FXR на 26.2% ($p = 0.05$), 37.3% ($p = 0.03$) и 64.4% ($p = 0.0007$) соответственно. Прогестерон в концентрациях 1 и 10 мкМ повышал уровень FXR на 162.5% ($p < 0.0001$) и 128.8% ($p < 0.0001$) соответственно. Тестостерон в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ приводил к повышению уровня FXR на 207% ($p < 0.0001$), 195.1% ($p < 0.0001$) и 60.7% ($p = 0.008$) соответственно.

Эстрадиол не влиял на уровень LXRa при всех протестированных концентрациях. Прогестерон в концентрациях 1 и 10 мкМ вызывал повышение уровня LXRa на 75.2% ($p < 0.00001$) и 159.6% ($p < 0.0001$) соответственно, тестостерон повышал уровень LXRa только в концентрации 10 мкМ на 39.8% ($p < 0.05$).

Таким образом эстрадиол в клетках HepG2 активировал CAR (концентрации 10 и 100 мкМ) и FXR (1, 10 и 100 мкМ), прогестерон активировал PXR (концентрации 10 и 100 мкМ), FXR (1 и 10 мкМ), LXRa (1 и 10 мкМ), тестостерон снижал активность CAR (концентрации 10 и 100 мкМ), увеличивал активность PXR (10 и 100 мкМ), FXR (1, 10 и 100 мкМ) и LXRa (10 мкМ).

Временная сенситизация к посттравматическим стрессорным расстройствам: нейрохимический профиль и эволюционные аспекты

Эпиташвили А.Р.^{1,*}, Цейликман В.Э.¹, Цейликман О.Б.¹, Букша И.А.¹, Липатов И.А.¹, Ермоленко А.А.¹

¹Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

*e-mail: vadimed@yandex.ru

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) характеризуется зависящей от времени сенситизацией (TDS), при которой симптомы персистируют или эволюционируют после прекращения травматического воздействия. Нейрохимические и эндокринные механизмы, поддерживающие различные фенотипы ПТСР, остаются недостаточно изученными, особенно в контексте эволюционной консервативности стрессовых систем. Целью данной работы являлась характеристика временной динамики поведенческих, нейрохимических и эндокринных изменений в модели ПТСР у зебрафиш (*Danio rerio*). ПТСР индуцировали 7-дневной экспозицией веществом тревоги сородичей (CAS). Поведенческие фенотипы оценивали в тесте «Новый аквариум» на 1, 7, 10, 14 и 30 сутки постстрессорно. Нейрохимическое профилирование включало серотонин мозга, активность моноаминоксидазы (МАО), перекисное окисление липидов в митохондриях. Эндокринное профилирование касалось определения содержания кортизола и активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11 β -ГСДГ1). Выявлено доминирование избегания верхней зоны, персистирующего 30 суток. Установлена пятифазная динамика TDS: (1) острое избегание (1-е сутки); (2) серотонинергический криз (7-е сутки: $\downarrow$ серотонин на 70%, $p = 0.0004$, $\uparrow$ МАО на 98%, $p = 0.018$); (3) конфликтное состояние (10-е сутки: $\uparrow$ фризинг, $\uparrow$ тремор, $\downarrow$ рывки); (4) эндокринная диссоциация (14-е сутки: $\uparrow$ кортизол, $\downarrow$ 11 β -ГСДГ 1, $p = 0.0006$); (5) персистирующее избегание (30-е сутки). Серотонин демонстрировал осциллирующий паттерн (снижение на 7-е и 14-е сутки при нормализации на 1-е, 10-е и 30-е сутки), коррелирующий с бифазной активностью МАО. Сравнение с данными ранее полученными на зеркальной модели ПТСР, у крыс выявило эволюционную консервативность МАО-зависимого механизма тревоги: в обеих моделях активация МАО совпадает с тревожным поведением. Однако обнаружены видовые различия: у зебрафиш 11 β -ГСДГ 1 функционирует как центральный нейтральный регулятор (мозг), тогда как у крыс – как периферический (печень). Ключевое отличие поведенческой траектории – отсутствие латентного периода сенситизации у зебрафиш: нарушения возникают непосредственно после стресса, а не отсроченно, как у грызунов. Таким образом, модель ПТСР у зебрафиш воспроизводит гетерогенность клинических фенотипов ПТСР и выявляет эволюционно консервативные (МАО-серотонин) и видоспецифичные (локализация 11 β -ГСДГ 1, латентный период) механизмы посттравматической адаптации. Обнаруженная эндокринная диссоциация ($\uparrow$ кортизол + $\downarrow$ 11 β -ГСДГ 1) свидетельствует о дезорганизации регуляции глюкокортикоидов, а не о компенсации. Фазо-специфичные нейрохимические сигнатуры обосновывают разработку дифференцированных терапевтических стратегий.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-25-00159).

Список литературы

1. Tseilikman V, Lapshin M, Klebanov I, Chrousos G, Vasilieva M, Pashkov A, Fedotova J, Tseilikman D, Shatilov V, Manukhina E, Tseilikman O, Sarapultsev A, Downey HF. The Link between Activities of Hepatic 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-1 and Monoamine Oxidase-A in the Brain Following Repeated Predator Stress: Focus on Heightened Anxiety. *Int J Mol Sci*23:4881. doi: 10.3390/ijms23094881. PMID: 35563271; PMCID: PMC9102549.

Сравнительный и транскриптомный анализ эволюции нейроэндокринной оси размножения у голого землекопа в контексте эусоциальности и репродуктивного подавления

Юркин О.^{1,*}

¹Сколковский институт наук и технологий, Skoltech, Москва, Россия

*e-mail: yurkinoleg7@gmail.com

У голого землекопа (*Heterocephalus glaber*) большинство особей годами находятся в состоянии репродуктивного блока, который полностью обратим при смене социального статуса. В отличие от кратковременного стресс-индуцированного подавления функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, характерного для большинства других видов млекопитающих, у землекопов формируется стабильное социально-опосредованное торможение пубертата. Несмотря на глубокую изученность нейроэндокринных механизмов этого процесса, эволюционные изменения регуляторной архитектуры ключевых генов оси Kisspeptin-GnRH до сих пор системно не анализировались. Целью данной работы стало выявление эволюционных особенностей кодирующих и регуляторных последовательностей генов KISS1, KISS1R, GNRH1 и GNRHR у *H. glaber* в сравнении с *Mus musculus*, *Fukomys damarensis*, *Cavia porcellus*, *Rattus norvegicus* и *Homo sapiens* с использованием геномных сборок из баз данных NCBI. Для оценки селективного давления рассчитывали показатели dN/dS, а регуляторные области (2000 п.н. upstream) анализировали с помощью базы JASPAR для поиска сайтов связывания транскрипционных факторов, проводя количественное сопоставление плотности сайтов с использованием критерия Манна-Уитни. Кодирующие последовательности KISS1 и GNRH1 продемонстрировали высокую консервативность и признаки жесткого очищающего отбора ($\omega < 1$), что исключает функциональную поломку самих белков как причину стерильности. Однако в промоторной области гена KISS1 у голого землекопа выявлено статистически значимое ($p < 0.05$) увеличение числа сайтов связывания глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) по сравнению с мышью и человеком, а также перераспределение других стресс-ассоциированных мотивов. Согласно литературным данным, роль кортизола как основного супрессора пубертата у голого землекопа до сих пор остается предметом дискуссий, поскольку его уровень у подчиненных особей не всегда повышен. Выявленные нами паттерны позволяют по-новому оценить его вклад: устойчивое подавление пубертата у *H. glaber*, вероятно, связано с эволюционной перестройкой регуляторных элементов, повышающей чувствительность оси к стресс-сигналингу на уровне ДНК при сохранении структуры самих белков. Экстремальная консервативность ключевых рецепторов и высокая плотность сайтов связывания NR3C1 в промоторах указывают на то, что механизмом социальной стерильности является гибкая транскрипционная регуляция, отражающая особый эволюционный путь эусоциальных организмов через эффективный стресс-индуцированный блок транскрипции. Для верификации этой модели и точной оценки вклада транскрипционных факторов нами запланировано расширение исследования: помимо анализа с молекулярным докингем для оценки силы связывания глюкокортикоидного рецептора со специфическими сайтами посадки на ДНК, дизайн работы дополнен полнотранскриптомным анализом (RNA-seq) тканей гипоталамуса и гипофиза *H. glaber*. Сравнительный транскриптомный анализ репродуктивных доминантов, нерепродуктивных подчиненных особей и рабочих особей в динамике после изоляции от колонии (через 24, 72 часа и 1 неделю) позволит экспериментально подтвердить транскрипционный блок. Ожидается, что RNA-seq зафиксирует глубокое подавление (downregulation) уровней мРНК KISS1 и GNRH1 у подчиненных особей при стабильной экспрессии NR3C1, а также стремительный регуляторный скачок (upregulation) этих генов в первые же сутки после снятия социального стрессора, что докажет прямую связь между плотностью выявленных нами TFBS и реальной динамикой экспрессии генов-мишеней *in vivo*.

Влияние диеты с повышенным содержанием белка на поведенческие реакции крысЯгафарова А.И.^{1,*}, Муллакаева А.И.¹, Яковлева О.В.¹¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

*e-mail: igul89874774769@gmail.com

Опасения относительно вреда высокобелковых диет (ВБД) широко представлены в научной литературе уже более 60 лет, однако зачастую они либо не имеют убедительных научных обоснований, либо опровергаются имеющимися научными данными. И хотя ВБД продолжают пользоваться популярностью, существуют свидетельства того, что подобные диеты могут вызывать морфологические изменения в почках, например, рН мочи у грызунов на таких диетах оказывается более кислым (Aparicio et al., 2013). В отсутствие физических упражнений грызуны на ВБД значительно больше набирают жировой массы (Michaela et al., 2023). Наконец, длительное употребление ВБД вызывает у крыс гиперактивность, повышенную реактивность и снижение тревожности (Onaivi et al., 1992).

Целью исследования было оценить влияние ВБД на поведенческие реакции и показатель рН мочи у крыс.

Исследование проводилось на животных линии Wistar ($n = 27$) в возрасте 1.5–2 мес. За 4 недели до поведенческого тестирования самок с потомством (возраст крысят на старте диеты – 15 суток) переводили на рацион с повышенным содержанием белка, включающий специализированный комбикорм (Дельта Фидс ЛБК 120 Р-22, АО «БиоПро», Новосибирск) и отварную куриную грудку (65% белка в рационе). Контрольную группу ($n = 29$) составили особи, содержавшиеся на стандартном питании (Дельта Фидс ЛБК 120 С-22, АО «БиоПро», Новосибирск).

Анализ массы тела выявил, что у животных, получавших ВБД (213.36 ± 52.78 г), масса тела была выше, чем у крыс контрольной группы (К) (212.31 ± 76.6 г), но не достоверно. Наряду с этим в группе ВБД зафиксировано снижение рН мочи до 6.4 по сравнению с показателем 7.1 в группе К ($p \leq 0.05$). В тесте «Открытое поле» у крыс группы ВБД время выхода из центра (2 ± 0.58 с) было значительно меньше, чем у группы К (5.77 ± 1.03 с) ($p \leq 0.05$). Горизонтальная двигательная активность (ГДА) и вертикальная двигательная активность (ВДА) у крыс группы ВБД были значимо выше, чем в группе К: ГДА – 69.83 ± 5.73 шт. против 46.64 ± 4.85 шт.; ВДА – 22.33 ± 2.07 стойки против 10.72 ± 1.31 стойки ($p \leq 0.05$). Количество актов дефекации и груминга не различалось между группами.

Таким образом, ВБД оказала статистически значимое влияние на закисление мочи, что согласуется с данными о риске почечной дисфункции. Результаты поведенческих тестов указывают на повышение двигательной активности и незначительное уменьшение тревожности.

Исследование проведено при поддержке Министерства Науки и Высшего образования РФ, грант № 075-15-2025-679.

Список литературы

1. Aparicio V.A., Nebot E., García-del Moral R., Machado-Vílchez M., Porres J.M., Sánchez C., and Aranda P. 2013. High-protein diets and renal status in rats. *Nutr Hosp* 28(1):232–237. doi: 10.3305/nh.2013.28.1.6165.
2. Trautman M.E., Braucher L.N., Elliehausen C., Zhu W.G., Zelenovskiy E., Green M., Sonsalla M.M., Yeh C.Y., Hornberger T.A., Konopka A.R., and Lamming D.W. 2023. Resistance exercise protects mice from protein-induced fat accretion. *eLife* 12:RP91007. doi: 10.7554/eLife.91007.1.
3. Onaivi E.S., Brock J.W., and Prasad C. 1992. Dietary protein levels alter rat behavior. *Nutr Res* 12(8):1025–1039. doi: 10.1016/S0271-5317(05)80586-X.

Изучение возрастных изменений флуоресцентных свойств липофусциновых гранул клеток РПЭ глаза человека в норме

Яковлева М.А.^{1,2,*}, Аронштам Н.Л.¹, Шилькрот П.М.³, Борзенко С.А.⁴, Фельдман Т.Б.^{1,2},
Донцов А.Е.¹, Островский М.А.¹

¹*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской Академии наук,
Москва, Россия*

²*Биологический факультет Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

³*ГБУ РД НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», Каспийск, Респ. Дагестан,
Россия*

⁴*Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

*e-mail: lina.invers@gmail.com

Липофусциновые гранулы (ЛГ) в клетках ретинального пигментного эпителия содержат бис-ретиноиды (Бис-Рет) и продукты их окисления и деградации, которые проявляют фото- и цитотоксичные свойства. Установлено, что ЛГ могут быть потенциальной причиной возникновения и развития многих зрительных патологий, в том числе возрастной макулярной дегенерации. ЛГ обладают сильной аутофлуоресценцией. На этой основе был разработан неинвазивный метод диагностики зрительных патологий – метод аутофлуоресценции глазного дна (АФ). Спектральный анализ аутофлуоресценции позволяет расширить возможности этого метода, в том числе и для проведения доклинической диагностики. При патологии относительное содержание окисленных форм Бис-Рет повышается, что сопровождается изменением аутофлуоресцентных свойств ЛГ. Отсутствие данных о возрастных изменениях Бис-Рет ЛГ становится ограничивающим фактором. В настоящей работе с помощью методов хроматографического анализа, флуоресцентной спектроскопии, конфокальной флуоресцентной микроскопии показано, что у доноров в норме с возрастом в составе ЛГ наблюдается увеличение содержания продуктов окисления и деградации Бис-Рет. Полученные данные важны для определения корректных, зависящих от возраста параметров нормы и патологии при усовершенствовании метода ранней (доклинической) диагностики, основанной на спектральном анализе АФ.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект №. 122041400102-9), а также в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова. Спектральные и кинетические исследования проведены с использованием оборудования ЦКП «Новые материалы и технологии» (проект № 125020501478-5) ИБХФ РАН.

Association with proteasome determines pathogenic threshold of polyglutamine expansion diseases

Kim M.^{1,2,*}

¹*Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

²*School of Basic Medical Science, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China*

*e-mail: meewhikim@yahoo.com

Expansion of glutamine residue track (polyQ) within soluble protein is responsible for eight autosomal-dominant genetic neurodegenerative disorders. These disorders affect cerebellum, striatum, basal ganglia and other brain regions. Each disease develops when polyQ expansion exceeds a pathogenic threshold (Qth). A pathogenic threshold is unique for each disease but the reasons for variability in Qth within this family of proteins are poorly understood. In the previous publication we proposed that polarity of the regions flanking polyQ track in each protein plays a key role in defining Qth value. To explain the correlation between the polarity of the flanking sequences and Qth we performed quantitative analysis of interactions between polyQ-expanded proteins and proteasome. Based on structural and theoretical modeling, we predict that Qth value is determined by the energy of polar interaction of the flanking regions with the polyQ and proteasome. More polar flanking regions facilitate unfolding of α -helical polyQ conformation adopted inside the proteasome and as a result, increase Qth. Predictions of our model are consistent with Qth values observed in clinic for each of the eight polyQ-expansion disorders. Our results suggest that the agents that can destabilize polyQ α -helical structure may have a beneficial therapeutic effect for treatment of polyQ-expansion disorders.

Funding: This research was supported by State funding of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (No. 10210624 11629-7-3.1.4).

Список литературы

1. Kim, M.W., Y. Chelliah, S.W. Kim, Z. Otwinowski, and I. Bezprozvanny. (2009) Secondary structure of Huntingtin amino-terminal region. *Structure*. 17(9): 1205-12.
2. Kim, M. (2013) Beta conformation of polyglutamine track revealed by a crystal structure of Huntingtin N-terminal region with insertion of three histidine residues. *Prion*. 7(3): 221-8.
3. Kim, M. (2014) Pathogenic polyglutamine expansion length correlates with polarity of the flanking sequences. *Mol Neurodegener*. 9(1): 45.
4. Kim, M. and I. Bezprozvanny. (2021) Association with proteasome determines pathogenic threshold of polyglutamine expansion diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 536: 95-99.

Авторский указатель

А		Белокопытов А.В.	40	Вершинина Е.А.	39
Абаленихина Ю.В.	268	Бельская Н.Д.	36	Веселов Я.С.	43
Абдыева А.А.	61	Беляев А.	22	Ветровой О.В.	70, 110, 112, 188, 208, 240, 258
Абелит А.А.	52	Беляева Е.А.	23	Вещицкий А.	22
Агалакова Н.И.	191, 233	Беляков Г.В.	24	Вигонт В.А.	114
Агапова Е.А.	220	Берг М.К.	8, 25, 45	Виноградова Л.В.	160
Агранович О.Е.	26, 123	Беседина Н.Г.	60	Винокуров Е.К.	44
Адамовская О.Н.	94	Беспалова О.Н.	125	Витенберг Г.Д.	245
Адолина С.Н.	15	Безпрозванный И.Б.	8, 20, 25, 44, 45, 57, 106, 148, 197, 232	Власова О.Л.	8, 25, 45, 57
Айрапетов М.И.	93	Бибики Е.Ю.	34	Вознюк И.А.	187
Айтмухамбетова И.Р.	3	Бибов М.Ю.	130	Волкова А.А.	46
Акимов А.Г.	89	Благовещенский Е.Д.	26, 123, 164	Волкова Е.И.	47, 199
Акулова В.К.	171	Блаженко А.А.	125, 249	Володин И.А.	48, 49, 87
Александров А.А.	39, 149	Бобошко М.Ю.	39	Володина Е.В.	48, 49, 87
Александров В.Г.	207	Богатырева А.Д.	27	Вольнова А.Б.	36
Александрова Е.П.	158	Богданович Ю.В.	226	Вольф Н.В.	50, 189
Алексеева О.С.	101	Богданова Н.Г.	228	Воронин В.П.	143
Алексеева С.В.	92	Богомоллов А.В.	243	Воротников А.В.	184
Аликина В.А.	4, 90	Боженев Р.К.	50	Воронков Д.Н.	51
Алипер А.Т.	134	Бойков А.С.	145	Вотинова В.О.	163
Алсаллум И.	15	Бойков С.И.	28		
Алсаллум М.	253	Бойцова Н.А.	52	Г	
Амахин Д.В.	5, 91	Бойченко Ю.-Д.С.	29	Гаврилова И.Н.	172
Ананьев А.С.	6, 58	Большакова А.В.	45	Гагарина М.М.	52
Андреева А.М.	14	Большенко М.А.	73	Гагилева Е.А.	84
Андреева И.Г.	7, 138, 234	Борисенко Н.С.	30	Гайнетдинов Р.Р.	36
Андросова Т.А.	8, 25, 45	Борзенков С.А.	272	Галиев А.	84
Анисимова П.Е.	9	Борзых А.А.	147	Галкин В.А.	53
Антропова Д.В.	10	Бородинова А.А.	31, 152, 160, 169, 214	Гальперина Е.И.	10, 27, 54, 128
Антонова Д.С.	74, 81, 135	Брагина Ю.В.	60	Гамбарян С.П.	154, 192
Анфалова В.В.	27	Брюхин Г.В.	159	Гарбарук Е.С.	39
Аронштам Н.Л.	272	Бугрова М.Л.	159, 182	Гарифуллина А.Р.	55
Арутюнова А.А.	217	Будкевич Е.В.	32	Гатаулина Э.Д.	56, 116
Арутюнян А.В.	155	Будкевич Р.О.	32	Герасимов Е.И.	8, 13, 25, 45, 57, 197, 198, 246
Асадчиков В.Е.	73	Бузмаков А.В.	73	Герцен О.П.	163
Астахова Л.А.	11, 43, 256	Букатин А.С.	224	Гилиждинова К.Р.	6, 58
Атлас Е.Е.	177	Букша И.А.	269	Глазова М.В.	158
Афанасьева И.А.	125, 249	Булатова И.А.	37	Глебская С.А.	125, 249
Ахи А.В.	12	Бурмакина П.Г.	148	Глотов А.С.	18
Б		Бухтияров И.В.	243	Голованова Л.Е.	7
Бабич А.А.	186	Бухтоярова Д.Р.	34	Головина И.В.	226
Баев Д.А.	13, 197	Быков Г.А.	35	Голубева И.Ю.	136
Бажанова Е.Д.	151			Гончаров М.А.	59
Базарова З.М.	14	В		Гончарова А.А.	60
Базовкина Д.В.	15, 203	Ваганова А.Н.	36	Горбачёва Е.Л.	161
Балабан П.М.	31, 126, 152, 160, 169, 214	Вавилов Н.Е.	184	Горбачева Л.Р.	61
Балботкина Е.В.	16, 59	Ванюков В.В.	37	Горбунова В.В.	172
Баранов М.В.	17	Вартанов А.В.	241	Горгуль Ю.А.	62, 108
Баранова К.А.	196, 208	Вартанян И.А.	89	Городничев Р.М.	145
Баранова Т.И.	18	Василенко Д.А.	95	Горшков Г.И.	63
Барыгин О.И.	19, 85, 95, 247	Васильев Д.С.	38, 150, 155, 255	Грачева М.А.	40
Басова Н.Е.	80	Васильева М.Ю.	39	Гребцова Е.А.	64, 190
Баюнова Л.В.	104, 267	Васильева Н.Н.	40	Грехнёв Д.А.	65, 114
Бейбалаева А.К.	254	Васильева Н.Ю.	102, 103, 250	Григорьев И.П.	229
Бекшонов К.С.	254	Васильева С.А.	162	Григорьева Ю.С.	158
Беленькая Л.В.	77	Великоборец Г.С.	41	Грифлюк А.В.	66, 187
Белова Ю.И.	21, 201	Велигура В.И.	251	Громова Г.Е.	67
		Вепхвадзе Т.Ф.	42, 184	Громова Л.В.	68, 183

Грохотова А.В.	69	Журавлева З.Д.	97	Колесников С.И.	77
Грушецкая Е.О.	127, 195			Колесников С.С.	202
Губа Е.А.	70	З		Колесникова Е.Э.	226
Губаревич Е.А.	71, 207, 239	Заводова Е.М.	98	Колесникова Л.И.	77
Гузеев М.А.	132	Зайцев А.В.	5, 62, 66, 72, 82, 91,	Колос Е.А.	178
Гук В.А.	62, 66, 72, 142	99, 108, 142, 186, 187		Комарская С.Н.	126
Гулимова В.И.	73	Зайцева Л.Г.	138	Комкова О.П.	156
Гуляева Н.В.	227	Зайцева П.Е.	125, 249	Комолкин И.А.	245
Гуренко С.И.	74	Заломаева Е.С.	162	Кондакова Е.В.	9
Гурылева А.В.	75	Запольских В.Н.	100	Кондратенко А.А.	21, 201
Д		Зарипов К.А.	101	Кондрашев С.Л.	122
Давыдова У.А.	76	Засыпкин Т.В.	185	Коржевский Д.Э.	229
Дамянович И.	134	Захаров А.П.	102, 103, 250	Корнилова Е.С.	148
Даниленкова Л.В.	60	Захарова И.О.	104	Корякина М.М.	26, 123
Даренская М.А.	77	Захарова М.В.	62	Косак П.Ю.	210
Дегтярева К.С.	256	Згода В.Г.	184	Косова А.Д.	124
Денисова Е.Г.	78, 79	Зенько М.Ю.	105	Костина М.И.	125, 249
Деркач К.В.	80, 107, 132, 157,	Зернов Н.	106	Котова И.М.	126
179, 267		Зорина И.И.	80, 107, 174, 179, 267	Крехов Д.А.	198
Диваева Л.Н.	85	Зубарева О.Е.	41, 62, 108, 186	Кривоносов Ю.С.	73
Диденко Е.М.	81	Зубарева Т.С.	21, 109, 180	Кривова Ю.С.	127, 173
Диеспилов Г.П.	82, 108, 186, 187	Зуган Е.А.	110	Кривоколыско С.Г.	34
Дмитриева Е.Н.	164	Зюзина А.Б.	152, 160, 169	Кручинина О.В.	10, 27, 54, 128
Дмитриева Е.С.	39	Зябишева В.Н.	90	Крылова Ю.С.	180
Дмитриева Ю.В.	68, 183	И		Куликов А.А.	129, 158, 161
Дмитриевская К.А.	83	Иванов С.М.	145	Куликов А.В.	15
Доминова И.Н.	84, 96	Иванова А.В.	251	Кундупьян О.Л.	130
Донцов А.Е.	272	Иванова Т.И.	111	Кундупьян Ю.Л.	130
Драгой О.В.	63	Ивлев А.П.	129	Курочкина Н.С.	147
Дробинцева А.О.	21	Ильчибаева Т.В.	253	Куропатенко М.В.	168
Дронь М.Ю.	85	Исавнина И.Л.	167	Куртова Е.Е.	61
Дубровская Н.М.	38, 150	Исаков Я.Э.	112	Кустова А.О.	9
Дубровский В.Н.	3	К		Кутина А.В.	24, 131
Дусеева А.Г.	86	Кабанова Н.В.	202	Л	
Дымская М.М.	87	Кадыров Т.И.	113	Лагуто А.С.	222
Дюжикова Н.А.	68, 261	Казалиева А.В.	194	Лазарева Н.А.	227
Е		Казначеева Е.В.	65, 114	Лапшина К.В.	132, 174
Евланенков К.К.	88	Калинина Д.С.	257	Лебедев М.А.	53
Егорова М.А.	12, 89, 248	Калинина И.Н.	115, 194	Левкович К.М.	133
Егорова П.А.	144	Калита А.Д.	43, 116	Левченко А.В.	134
Екимова И.В.	132, 174	Каминская Я.П.	117, 253	Леднев Е.М.	184
Елфимова А.Э.	90	Камышева Е.А.	60	Летягин П.И.	264
Ергина Ю.Л.	5, 91	Капитунова А.И.	118	Липатов И.А.	269
Еремичева Т.А.	92	Карасева Е.В.	103	Липс Е.К.	135
Ереско С.О.	93	Карпова М.А.	18	Литков Ю.С.	136
Ермаков П.Н.	78	Катаргина А.Л.	68	Лощагина Ю.А.	252
Ермакова И.В.	94	Квашнина Е.В.	181	Лукина Е.А.	137
Ермоленко А.А.	269	Кветной И.М.	119	Луничкин А.М.	138, 234
Ермоленко Е.И.	183	Квичанский А.А.	227	Лупанова А.С.	12, 89
Ерофеева М.Н.	49	Кирик О.В.	229	Лысенко Л.А.	140
Ерошенко М.Н.	114	Клешнев Е.А.	121	Лысенко Н.Е.	139
Ефимова В.Л.	165	Клинова С.В.	163	Ляксо Е.Е.	121
Ефремов Д.А.	143	Клишова Е.А.	7	Ляпунова Л.С.	21, 201
Ж		Кличханов Н.К.	254	Ляпустин Е.О.	13
Жигулин А.С.	19, 85, 95, 247	Князева В.М.	39	М	
Жигулина М.В.	163	Ковалёв Г.И.	230	Макеева Е.Н.	141
Жоров Б.С.	231	Коваленко А.А.	62	Максимов А.Л.	30
Жуков В.В.	84, 96, 118	Ковальчук С.Н.	187	Максимов П.В.	134
		Кокаева З.Г.	206	Максимова Е.М.	134

Маланчук И.Г.	149	Николаев М.В.	56, 88, 95, 116	Присный А.А.	190
Малкин С.Л.	142	Николаева Д.А.	11	Провоторов Д.С.	140
Мальков А.А.	195	Николаева Н.О.	165	Прокопенко Е.С.	191
Малькова Д.С.	144	Николаева С.Д.	161	Прокопьева М.А.	63
Мальцев Д.В.	85	Нифантова Н.В.	166	Пронин Н.А.	192
Мамедова Д.И.	227	Новикова Е.С.	167	Проничев И.В.	193
Манойлова Д.И.	143	Новикова М.Р.	227	Проскура А.А.	200
Маринина К.С.	44, 144	Новикова Т.В.	168	Прохорцева А.С.	194
Маркевич В.В.	145	Новикова Ю.В.	114	Прошина А.Е.	127, 173, 195
Маслюков П.М.	146	Нурмиева Д.А.	215	Пруцкова Н.П.	216
Махновский П.А.	42, 147			Пунина П.В.	156
Мачихин А.С.	75	О		Пунин Ю.М.	196
Медведева А.В.	162	Обласов И.А.	160, 169	Путилин Л.В.	177
Мелентьева Д.М.	106, 148	Обухов Д.К.	170	Пчицкая Е.И.	13, 47, 57, 74, 81, 135, 176, 197, 198, 199, 232, 242, 246
Меметова К.С.	149	Обыденный С.И.	35	Пьянков А.А.	204
Меркулева Н.	22	Огарышева Н.В.	172	Пятин И.С.	86
Милов С.И.	38, 150	Онуфриев М.В.	227		
Миндукшев И.В.	46, 224, 237	Ордян Н.Э.	171	Р	
Минигалиева И.А.	163	Орешко А.С.	203	Раев Г.О.	197, 198
Миронов К.В.	151	Орлов О.И.	17	Раковская А.В.	47, 57, 199, 232, 242
Миронова Е.С.	124	Осипова А.С.	226	Рахов И.А.	15
Мирская Т.А.	140	Осипова М.В.	208	Ратушняк А.С.	200
Мифтахов Р.Р.	152, 169	Островский М.А.	272	Рендаков Н.Л.	140
Михайлова Д.М.	154	Отавина М.Л.	172	Решетняк В.С.	21, 201
Михайлова К.Д.	133	Отлыга Д.А.	173	Рогачевская О.А.	202
Михайлова Л.А.	153	Отлыга Е.Г.	173	Роговин К.А.	250
Михалкин А.	22			Родионова В.В.	140
Михель А.В.	155	П		Родный А.Я.	203
Моисеев К.Ю.	146	Павлова А.К.	51	Рожков В.П.	165
Моисеева Ю.В.	227	Павлова М.Б.	68, 261	Рожкова Г.И.	40
Молодовская И.Н.	90	Пази М.Б.	132, 174	Рокунов Е.Д.	268
Морина И.В.	267	Панасевич Е.А.	238	Романова И.В.	11, 67, 204, 267
Морина И.Ю.	11, 204	Панкратьева П.А.	147	Россомахин Р.А.	217
Морозова О.Ю.	156	Пантелеев М.А.	35, 113, 235	Ротов А.Ю.	11, 256
Муллагаева А.И.	271	Панфилова А.С.	109	Рубинский А.В.	205
Муровец В.О.	137	Парнова Р.Г.	175	Рудько О.И.	206
Мурзина С.А.	143	Патявина О.И.	90	Рутовская М.В.	49
Мусяенко П.Е.	257	Пахомов К.В.	38	Рыбакова Г.И.	207, 239
Мыльченко И.В.	100	Пегова М.И.	176	Рыбникова Е.А.	208
Мясникова Е.М.	76	Переломова И.В.	177	Рычкова В.Н.	226
		Петрищев Н.Н.	259, 260	Рычкова Д.П.	250
Н		Петров А.М.	58	Рябчикова Н.А.	209
Набиев С.Р.	163	Петрова Е.С.	178		
Нагорнова Ж.В.	53, 69, 98, 262	Петропавловская Е.А.	264	С	
Надей О.В.	191, 233	Печальнова А.С.	107, 157, 179, 267	Саваневская Е.Н.	210
Назаров И.Р.	157, 174, 267	Пещеренко С.С.	180	Савельев С.В.	73, 173, 211
Найденко С.В.	252	Пивина С.Г.	171	Савилов П.Н.	212
Насонова Л.О.	244	Пименова В.М.	7	Садртдинова И.И.	86
Науменко В.С.	117, 253	Подвигина Т.Т.	156	Садыкова Г.С.	213
Наумова А.А.	129, 158	Подкуйченко Н.В.	184	Саликова Д.А.	264
Невский Е.С.	215	Ползиков М.А.	181	Салимов Р.М.	230
Недогреева О.А.	227	Половинкина А.А.	182	Самородова А.А.	214
Немова Н.Н.	143	Полозов А.С.	80, 183	Свитко С.О.	215
Нестерова С.А.	177	Попов Д.В.	42, 147, 184	Себенцова Е.А.	61
Нефедова Д.А.	159	Попова М.А.	185	Северина И.Ю.	167
Никитин Е.С.	160, 169	Постникова Т.Ю.	62, 66, 72, 82, 142, 186, 187	Седых А.А.	189
Никитин Н.С.	35			Селивёрстова Е.В.	216, 265
Никитина Е.А.	162	Потапова С.С.	70, 110, 112, 188, 240, 258	Семенов Д.Г.	218
Никитина Л.В.	163			Семенов И.С.	217
Никитина Л.С.	161	Потапьева Н.Н.	88	Семенова Н.В.	77
Никишкина У.Р.	164	Приводнова Е.Ю.	50, 189		

Семенова П.Д.	102	Третьякова Л.В.	227	Чесноков А.А.	257
Семилетова В.А.	219	Трифонов М.И.	238	Чефу С.Г.	259, 260
Сергеев О.В.	181	Трубина А.К.	108	Чуканов В.С.	13, 81, 135, 197, 198
Сергеев Т.В.	220	Туманова Н.Л.	38, 150	Чурилова А.В.	258
Сибаров Д.А.	28, 97, 166, 221	Туманова Т.С.	239	Чхаидзе И.З.	259, 260
Сидоров А.В.	222	Тюлькова Е.И.	70, 110, 112, 188, 208, 240		
Сизова О.Б.	223			Ш	
Симоненко С.Д.	61			Шабанов П.Д.	93
Симонова Н.А.	152	У		Шаденко В.Н.	222
Синяк Д.С.	5, 41	Усенкова А.С.	241	Шайдуллова К.С.	6
Сиротин А.Б.	37	Устинова А.Р.	242	Шалабодов А.Д.	3, 141
Ситдигов В.М.	7	Устинова У.С.	203	Шалагина Н.Е.	226
Ситдикова Г.Ф.	6, 58, 83, 215	Ушаков И.Б.	243	Шалагинова И.Г.	261
Скверчинская Е.А.	224	Ушакова Т.И.	181	Шахпаронов В.В.	256
Слепнев А.А.	268			Шварц А.П.	62
Слюсарь Н.А.	10	Ф		Шемякина Н.В.	53, 69, 98, 262
Смирнов И.А.	160	Фалеева В.С.	244	Шепелева И.П.	263
Смирнов И.П.	184	Фёдорова Е.А.	229	Шепталинова С.С.	206
Смирнова М.П.	160	Федорина А.И.	245	Шестакова М.В.	184
Соболев А.И.	193	Федоров Е.А.	246	Шестопалова Л.Б.	264
Соболева Е.Б.	5	Федорчук И.В.	80, 267	Шилькрот П.М.	272
Созонтов Е.А.	225	Фельдман Т.Б.	272	Шипилов В.Н.	251
Соколова Т.В.	23, 155, 191	Фелькер Ю.С.	84	Ширина Е.С.	146
Солдатов А.А.	226	Фесенко З.С.	36	Ширина С.Е.	84
Сонин Г.А.	73	Филаретова Л.П.	156	Широбокова В.А.	193
Сорокоумов В.Н.	80, 267	Филиппова Р.А.	129	Шкода А.О.	265
Спасов А.А.	85	Фирсов М.Л.	11	Шкорбатова П.	22
Спилов А.В.	76	Фомина М.П.	64	Шолк Гервин	63
Ставровская А.В.	51	Фортгыгина П.А.	152	Шолохов Л.Ф.	77
Станкевич Л.Н.	149	Фролова О.В.	136	Шпаков А.В.	147
Старостин А.Н.	130	Фурман В.В.	19, 247	Шпаков А.О.	80, 107, 132, 157, 179, 183, 266, 267
Степаненко Ю.Д.	97	Х		Штейнберг Г.Д.	74, 176
Степаничев М.Ю.	227	Харламова А.С.	195	Шуколюкова Е.П.	254
Стукалова Н.А.	163	Харченко М.В.	148	Шумилова С.А.	10
Ступин Д.Д.	52	Хитрова Э.В.	7	Шупляков О.	166
Судаков С.К.	228	Хорунжий Г.Д.	89, 248		
Сулейманова Е.М.	126	Хохлов П.П.	249	Щ	
Суфиева Д.А.	111, 229	Хрушова А.М.	102, 103, 250	Щулькин А.В.	268
Сухоруков В.С.	51	Хуртина С.Н.	143		
Сухорукова Н.А.	230	Ц		Э	
Сылко П.А.	36	Царева А.Е.	83	Эпиташивили А.Р.	269
Сылка Н.В.	79	Цвей А.Л.	252	Ю	
Т		Цейликман В.Э.	269	Юрасов В.В.	181
Тарабыкин В.С.	9	Цейликман О.Б.	269	Юркин О.	270
Тарнаков Д.П.	145	Цехмистренко Т.А.	170	Я	
Тарновская С.И.	231	Цыбина А.Е.	163	Ягафарова А.И.	271
Твердохлебова В.Р.	199, 232, 242	Цыбко А.С.	117, 253	Яковлев А.В.	217
Темирбеков А.Т.	213	Ч		Яковлев В.С.	229
Терновая Е.В.	233	Чалабов Ш.И.	251, 254	Яковлева М.А.	272
Теряева А.И.	62, 108	Чалабова А.В.	251, 255	Яковлева О.В.	55, 271
Тильченко Д.А.	34	Чеботарева М.А.	254	Якупова Э.И.	42, 184
Тимофеева О.П.	234	Чербуниев Р.В.	256	Якушева Е.Н.	268
Тимченко Р.М.	235	Черкашин А.П.	202	Ярушкина Н.И.	156, 196
Типисова Е.В.	90	Черненко Е.Е.	107, 179	К	
Тихонов Д.Б.	56, 88, 95, 231, 236	Чернецов Н.С.	256	Kim M.	273
Токмачева Е.В.	162	Черниговская Е.В.	129, 158, 161		
Толстиков И.А.	237	Чернышев М.В.	132		
Томилова А.О.	184				
Торопыгин И.Ю.	14				

Научное издание

*Утверждено Федеральным государственным бюджетным учреждением науки
Институтом эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук*

*Сборник материалов XVII Всероссийской конференции с международным участием
«Совещание по эволюционной физиологии имени академика Л. А. Орбели»
и Школы по эволюционной физиологии,
посвящённых 70-летию ИЭФБРАН Санкт-Петербург,
30 сентября — 3 октября 2026 года*

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Фирсов М. Л. (ИЭФБ РАН) — председатель; Шпаков А. О. (ИЭФБ РАН); Тихонов Д. Б. (ИЭФБ РАН);
Зайцев А. В. (ИЭФБ РАН); Ким К. Х. (ИЭФБ РАН); Дюжикова НА. (ИФ РАН); Марков А. Г. (СПбГУ);
Дидур МД (ИМЧ РАН); Островский М. А. (ИБХФ РАН); Эргашев ОН. (ИЭМ РАН); Багненко С. Ф.
(ПСПбГМУ); Балабан П. М. (ИВНД РАН); Наточин Ю. В. (ИЭФБ РАН); Белоусов В. В. (ФЦМиН ФМБА
РФ); Лопатина Е. В. (ПСПбГМУ); Гальперина Е. И. (ИЭФБ РАН).

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Фирсов М. Л. — председатель; Ким К. Х. — заместитель председателя;

Члены оргкомитета: Шеремета Н. Г. (Отдел физиологических наук РАН); Гальперина Е. И.;
Коршунова И. С.; Зайцев А. В.; Сухов И. Б.; Шпилов В. Н.; Кручинина О. В.; Велигура В. И.;

Рабочая группа: Алексеева О. С.; Багрова Т. В.; Беляев И. В.; Бочина Ю. М.; Велигура В. И.;
Гальперина Е. И.; Глебова Е. В.; Диеспилов Г. П.; Егорова М. М.; Жуков А. Ю.; Зарипов К. А.;
Иванова А. В.; Киреев В. В.; Куликов А. А.; Надей О. В.; Николаева М. В.; Орлов М. Б.;
Панфилова Е. С.; Паскаренко Г. Ю.; Тихонов П. Д.; Толопило Н. С.; Чалабов Ш. И.; Чалабова А. В.;
Чижова И. Д.; Чистякова О. В.; Щербакова М. Ю.

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ:

Россия, 194223, Санкт-Петербург, ИЭФБ РАН, пр. Тореза, 44.

Телефоны для справок: (812) 552 7901; +7 (921) 784 54 35 Факс: (812) 552 3012.

Сайт Института: www.iephb.ru Сайт конференции: <https://orbeli.iephb.ru> e-mail: orbeli2026@iephb.ru

СБОРНИК ПОДГОТОВЛЕН:

Ю. М. Бочина, П. Д. Тихонов, О. С. Алексеева, О. В. Кручинина, Е. И. Гальперина

Материалы публикуются в авторской редакции