

Основан в 2002 году

ISSN 1683-4100 (PRINT)  
ISSN 2542-1875 (ONLINE)

## ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

СПЕЦВЫПУСК 1/2020

ТОМ 18

<http://journals.eco-vector.com/index.php/RCF>

### ЕЖЕКВАРТАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ

#### Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор.  
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)

#### Редакционная коллегия

##### Заместитель главного редактора

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор. Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия)

##### Ответственный секретарь

Ирина Викторовна Зарубина, д-р биол. наук, профессор.  
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)

Алекбер Азизович Байрамов, д-р мед. наук.  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
(Санкт-Петербург, Россия)

Виктория Владимировна Воробьева, д-р мед. наук.  
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)

Георгий Иванович Ковалев, д-р мед. наук, профессор. Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова (Москва, Россия)

Василий Егорович Новиков, д-р мед. наук, профессор.  
Смоленский государственный медицинский университет  
(Смоленск, Россия)

Сергей Николаевич Прошин, д-р мед. наук. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Иван Николаевич Тюренков, д-р мед. наук., член-корр. РАН, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Елена Николаевна Якушева, д-р мед. наук, профессор,  
Рязанский государственный медицинский университет  
(Рязань, Россия)

#### EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, Dr. Med. Sci., professor.  
S.M. Kirov Military Medical Academy  
(Saint Petersburg, Russia)

#### EDITORIAL BOARD

##### Deputy Editors-in-Chief

Andrey A. Lebedev, Dr. Biol. Sci., professor. Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia)

##### Secretary

Irina V. Zarubina, Dr. Biol. Sci., professor.  
S.M. Kirov Military Medical Academy  
(Saint Petersburg, Russia)

Alekber A. Bayramov, Dr. Med. Sci., professor.  
Almazov National Medical Research Center  
(Saint Petersburg, Russia)

Viktoriya V. Vorobieva, Dr. Med. Sci., S.M. Kirov Military Medical Academy  
(Saint Petersburg, Russia)

Georgiy I. Kovalev, Dr. Med. Sci., professor.  
Zakusov Institute of Pharmacology  
(Moscow, Russia)

Vasiliy E. Novikov, Dr. Med. Sci., professor.  
Smolensk State Medical University  
(Smolensk, Russia)

Sergey N. Proshin, Dr. Med. Sci.  
Mechnikov State Medical University  
(Saint Petersburg, Russia)

Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of RAS,  
Dr. Med. Sci., professor, Volgograd State Medical  
University (Volgograd, Russia)

Elena N. Yakusheva, Dr. Med. Sci., professor,  
Ryazan State Medical University  
(Ryazan, Russia)

### ОБЗОРЫ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ REVIEWS ON CLINICAL PHARMACOLOGY AND DRUG THERAPY

#### Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 2002 году  
в Санкт-Петербурге

ISSN 1683-4100 (Print)  
ISSN 2542-1875 (Online)

Key title: *Obzory po klinicheskoy farmacologii i lekarstvennoy terapii*

Abbreviated key title: *Obz. klin. farmacol. lek. ter.*

Рекомендован ВАК для публикаций научных работ, отражающих основное содержание докторских и кандидатских диссертаций

Журнал выпускается при поддержке Санкт-Петербургского научного общества фармакологов и Санкт-Петербургского научного общества физиологов, биохимиков, фармакологов им. И.М. Сеченова

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

*Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга*

#### Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (ген. директор)

Корректор: Смирнова И. В.

Верстка: Еленин В. А.

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1 Н;  
тел.: (812) 648-83-60;

e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com);

<http://journals.eco-vector.com>

Электронная версия журнала:

[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

<http://journals.eco-vector.com/index.php/RCF>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникациях ПИ № 77-65565 от 04 мая 2016 г.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» обязательна.

Распространяется по подписке: индекс издания по каталогу агентства «Роспечать» 15 386.

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор». Отпечатано ООО «АЛЬГИЗ». 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Усл. печ. л. 19,5. Формат 60x90 1/8. Тираж 120 экз. Заказ 44. Подписано в печать 28.04.2018. Цена свободная.

© ООО «Эко-Вектор»

## Редакционный совет

Александра Тимофеевна Бурбелло, д-р мед. наук, профессор.  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Елена Артуровна Вальдман, д-р мед. наук, профессор.  
Научно-исследовательский институт фармакологии  
им. В.В. Закусова (Москва, Россия)

Александр Исаакович Венгеровский, д-р мед. наук, профессор.  
Сибирский государственный медицинский университет  
(Томск, Россия)

Иван Петрович Дуданов, член-корр. РАН, д-р мед. наук,  
профессор. Петрозаводский государственный университет  
(Петрозаводск, Россия)

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор.  
Смоленский государственный медицинский университет  
(Смоленск, Россия)

Александр Валентинович Кропотов, д-р мед. наук, профессор.  
Тихоокеанский государственный медицинский университет  
(Владивосток, Россия)

Виталий Иосифович Мамчур, д-р мед. наук, профессор.  
Днепропетровская государственная медицинская академия  
(Днепр, Украина)

Игорь Борисович Михайлов, д-р мед. наук, профессор.  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический меди-  
цинский университет (Санкт-Петербург, Россия)

Чарльз Немерофф, профессор.  
Университет Майами (Майами, Флорида, США)

Михаил Владимирович Покровский, д-р мед. наук, профессор.  
Белгородский государственный исследовательский университет  
(Белгород, Россия)

Кирилл Сергеевич Раевский, член-корр. РАН, д-р мед. наук, про-  
фессор. Научно-исследовательский институт фармакологии  
им. В.В. Закусова (Москва, Россия)

Татьяна Николаевна Саватеева-Любимова, д-р мед. наук,  
профессор. Научно-исследовательский институт гриппа  
(Санкт-Петербург, Россия)

Владимир Николаевич Сыров, д-р мед. наук, профессор.  
Институт химии природных соединений АН Узбекистана  
(Ташкент, Узбекистан)

Вагиф Султанов, профессор.  
Университетская клиника психосоматической медицины  
(Мельбурн, Австралия)

Сергей Юрьевич Штрыголь, д-р мед. наук, профессор.  
Харьковский национальный фармацевтический университет  
(Харьков, Украина)

Янг Баофенг, профессор.  
Харбинский национальный медицинский университет  
(Харбин, Китай)

Владимир Викторович Яснецов, д-р мед. наук, профессор.  
Институт медико-биологических проблем РАН  
(Москва, Россия)

Александр Николаевич Жарковский, профессор.  
Тартуский медицинский университет (Тарту, Эстония)

## EDITORIAL COUNCIL

Aleksandra T. Burbello, Dr. Med. Sci., profes-  
sor. Mechnikov State Medical University (Saint  
Petersburg, Russia)

Elena A. Valdman, Dr. Med. Sci., professor.  
Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow,  
Russia)

Aleksandr Vengerovskiy, Dr. Med. Sci., profes-  
sor. Siberian State Medical University (Tomsk,  
Russia)

Ivan P. Dudanov, Corresponding Member of  
RAS, Dr. Med. Sci., professor. Petrozavodsk  
State University (Petrozavodsk, Russia)

Andrey V. Evseev, Dr. Med. Sci., professor.  
Smolensk State Medical University (Smo-  
lensk, Russia)

Aleksandr V. Kropotov, Dr. Med. Sci., profes-  
sor. Far Eastern State Medical University  
(Vladivostok, Russia)

Vitaliy I. Mamchur, Dr. Med. Sci., professor.  
Dnipropetrovsk State Medical Academy  
(Dnipro, Ukraine)

Igor' B. Mikhailov, Dr. Med. Sci., professor.  
Saint Petersburg State Pediatric Medical  
University (Saint Petersburg, Russia)

Charles Nemeroff, professor. University of  
Miami (Miami, Florida, USA)

Mikhail V. Pokrovskiy, Dr. Med. Sci., professor.  
Belgorod State National Research University  
(Belgorod, Russia)

Kirill S. Raevskiy, Corresponding Member of  
RAS, Dr. Med. Sci., professor. Zakusov  
Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Tat'yana N. Savateeva-Lyubimova,  
Dr. Med. Sci., professor. Institute of Toxicology  
(Saint Petersburg, Russia)

Vladimir N. Sirov, Dr. Med. Sci., professor.  
Institute of the Chemistry of Plant Substances  
(Tashkent, Uzbekistan)

Vagif Soultanov, professor.  
Clinic of Naturopathy, University of Melbourne  
(Melbourne, Australia)

Sergey Yu. Shtrigol, Dr. Med. Sci., professor.  
National University of Pharmacy  
(Kharkov, Ukraine)

Yang Baofeng, professor.  
Harbin Medical University (Harbin, China)

Vladimir V. Yasnetsov, Dr. Med. Sci., professor.  
Institute of Biomedical Problems  
(Moscow, Russia)

Aleksandr N. Zharkovskiy, Dr. Med. Sci., pro-  
fessor. University of Tartu (Tartu, Estonia)

Адрес редакции: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1Н, редколлегия журнала  
«Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии», тел. (812) 648-83-60.

E-mail: nl@eco-vector.com. <https://journals.eco-vector.com/RCF>

РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ФАРМАКОЛОГИЯ  
ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

Материалы конференции

Санкт-Петербург  
29–30 июня 2020 г.

## Приветствие организационного комитета конференции

29–30 июня 2020 г. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» и Санкт-Петербургское фармакологическое общество планируют проведение Российской научной конференции «Фармакология гормональных систем». Эта конференция является идейным продолжением научных мероприятий по нейрофармакологии и психонейроэндокринологии, которые мы проводили в последние годы. Речь идет о Российских научных конференциях «Фармакология нейропротекторов» (2013), «Фармакология экстремальных состояний», посвященной 150-летию Н.П. Кравкова (2015), «Фармакология регуляторных пептидов» (2017) и вот теперь, наконец, «Фармакология гормональных систем» (2020). Все они проведены на базе ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» и были организованы, в основном, сотрудниками отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ» и кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Конечно, было много и других мероприятий, где сотрудники участвовали в качестве докладчиков и соорганизаторов. Но сегодня речь не об этом. Суть заключается в том, что череда этих конференций задумывалась и реализовывалась исключительно как основная научная тематика, развиваемая в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ» и на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. И, по мере накопления данных, мы устраивали их публичное обсуждение, вынося полученные результаты на суд специалистов через программу конференций. Приглашали всех, кто интересуется данной тематикой и, как правило, специалисты из разных городов (Санкт-Петербург, Москва, Смоленск, Ижевск, Ярославль, Ставрополь и др.), а также из ближнего (Таджикистан, Украина, Белоруссия, Узбекистан, Киргизия) и дальнего зарубежья (США, Германия, Италия) активно откликнулись с целью участия в конференциях.

И в этом году традиция не менялась. Несмотря на ряд социальных ограничений, связанных с пандемией COVID-19, многие иногородние участники конференции заявили свои доклады в ее программу. Тезисы конференции собраны в настоящем сборнике, они достаточно представительны и затрагивают многие аспекты психонейроэндокринологии и фармакологии.

Доминирующее число заявок посвящено физиологии и фармакология пептидных гормонов. Это отражает сегодняшние интересы и тенденции в мире текущих научных исследований, поскольку гормональные средства активно используются во всех областях медицины, а нейробиология пептидных гормонов, безусловно, является главенствующим направлением в современной эндокринологии. И приятно, что большинство отечественных исследований, в том числе представленных на конференции, идет в русле указанных проблем.

Полагаю, что конференция будет плодотворной площадкой для обмена мнениями и обсуждения текущих научных вопросов и проблем. Также в рамках конференции запланированы и культурные мероприятия, включающие осмотр достопримечательностей Санкт-Петербурга и его пригородов. Да и сезон белых ночей в Санкт-Петербурге — это замечательное и удивительное время, — думаю, будет способствовать нашей работе.

До встречи в Санкт-Петербурге, друзья!

*профессор П.Д. Шабанов,*  
председатель конференции,  
председатель Санкт-Петербургского  
фармакологического общества

## ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

*В рамках конференции планируется проведение 6 симпозиумов:*

1. Пептидные гормональные регуляторы в ЦНС  
(модераторы: *Бычков Е.Р., Шабанов П.Д., Якушева Е.Н.*)
2. Фармакология пептидных гормонов и гормоноподобных субстанций  
(модераторы: *Воронина Т.А., Лебедев А.А., Шпаков А.О.*)
3. Фармакология репродуктивного здоровья  
(модераторы: *Байрамов А.А., Петросян М.А.*)
4. Психонейроэндокринология стресса. Фармакология стероидных гормонов  
(модераторы: *Гончарова Н.Д., Тюренков И.Н., Цикунов С.Г.*)
5. Фармакотерапия гормональных дисфункций  
(модераторы: *Глушаков Р.И., Новиков В.Е., Прошин С.Н.*)
6. Клинические аспекты психонейроэндокринологии  
(модераторы: *Ганнопольский В.П., Тапильская Н.И.*)

## ОСНОВНЫЕ ДАТЫ И РЕЖИМ ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

### **29 июня, понедельник:**

- регистрация (9.00–10.00),
- открытие конференции (10.00–10.30),
- симпозиум 1 (10.30–12.30),
- перерыв (12.30–13.00),
- симпозиум 2 (13.00–15.30),
- перерыв (15.30–16.00),
- симпозиум 3 (16.00–18.00).

### **30 июня, вторник:**

- симпозиум 1 (10.00–12.30),
- перерыв (12.30–13.00),
- симпозиум 2 (13.00–15.30),
- перерыв (15.30–16.00),
- симпозиум 3 (16.00–18.00),
- закрытие конференции (18.00–18.15).
- товарищеский ужин (19.00–22.00)

Посещение научных подразделений ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», кафедр и клиник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (по согласованию с подразделениями).

### **Основные научные мероприятия конференции**

Заседания будут проходить в конференц-зале ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Каменноостровский пр., 69/71, 2 этаж)

## УЧРЕДИТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Министерство науки и высшего образования Российской Федерации,
- Министерство здравоохранения Российской Федерации,
- Министерство обороны Российской Федерации,
- Российская академия наук,
- Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга,
- Российское научное общество фармакологов (РНОФ),
- Санкт-Петербургское фармакологическое общество,
- Санкт-Петербургское научное общество физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова,
- Институт экспериментальной медицины,
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
- Санкт-Петербургский государственный университет

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

### Председатель:

**Петр Дмитриевич Шабанов** — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; заведующий кафедрой фармакологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.

### Заместитель председателя:

**Андрей Андреевич Лебедев** — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

### Ответственный секретарь:

**Илья Юрьевич Тиссен** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

### Члены организационного комитета:

**Евгений Рудольфович Бычков** — канд. биол. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии центральной нервной системы отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Татьяна Александровна Воронина** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва.

**Вячеслав Павлович Ганапольский** — д-р мед. наук, начальник отдела обитаемости Научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.

**Надежда Дмитриевна Гончарова** — д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Минобрнауки России, Сочи.

**Любовь Ивановна Губарева** — д-р биол. наук, профессор кафедры биомедицины и физиологии, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь.

**Александр Валентинович Дмитриев** — д-р биол. наук, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Андрей Всеволодович Дробленков** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Андрей Викторович Евсеев** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск.

**Василий Егорович Новиков** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск.

**Александр Данилович Ноздрачев** — академик РАН, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры общей физиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; заведующий лабораторией интерорецепции, ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург.

**Левон Борисович Пиотровский** — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией химии и нанотехнологий отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Сергей Николаевич Прошин** — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург.

**Надежда Николаевна Пшенкина** — д-р биол. наук, ученый секретарь, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Александр Алексеевич Спасов** — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград.

**Иван Николаевич Тюренков** — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград.

**Александр Ливиевич Ураков** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ижевск.

**Платон Платонович Хохлов** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Людмила Константиновна Хныченко** — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Ольга Валерьевна Шамова** — член-корреспондент РАН, д-р биол. наук, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Александр Олегович Шпаков** — д-р биол. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург.

**Елена Николаевна Якушева** — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань.

## ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАНКОРТИНА MC4 ML00253764 НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И УСЛОВНУЮ РЕАКЦИЮ ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА ЭТАНОЛА У КРЫС

© М.Е. Абросимов, Е.А. Ветлугин, А.Р. Москалев, А.Г. Пшеничная, И.Ю. Тиссен, К.Г. Абасова, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, aalebedev-iem@rambler.ru

**Цель.** Меланоцит-стимулирующий гормон является агонистом рецепторов меланокортинов, активирующих пути передачи сигналов меланокортинов, опосредующих вызванную стрессом анорексию и усиливающую тревогу: острый стресс ограничения пространства, а также стресс принудительного плавания сопровождаются увеличением экспрессии мРНК проопиомеланокортина нейронов дугообразного ядра гипоталамуса. В данной работе мы исследовали действия антагониста меланокортин-стимулирующего гормона MC4R ML00253764 на эмоциональное поведение и условное предпочтение этанола у крыс.

**Методы.** Эксперименты проводились на 20 самцах крыс линии Вистар массой 200–220 г. Использовали тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», тест принудительного плавания Порсолта, тест «резидент-интродер», условное предпочтение места (CPP) этанола. За 15 мин до исследования поведения животным интраназально вводили антагонист рецептора меланокортина MC4 ML00253764, 20 мкг/20 мкл. Полученные дан-

ные обрабатывали статистически с использованием программного пакета Statistica v. 10 и *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок.

**Результаты и обсуждение.** После введения ML00253764 время выгладывания в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» увеличилось со снижением времени, проведенного в закрытых рукавах. После введения ML00253764 общее количество актов и времени иммобилизации значительно уменьшилось ( $p < 0,05$ ) в тесте принудительного плавания Порсолта по сравнению с контролем. В тесте «интродер-резидент» после введения ML00253764 число актов защитного поведения снижалось ( $p < 0,05$ ). При исследовании CPP контрольные животные проводили 78,7 ± 15,4 % времени в отсеке, ассоциированном с введением этанола, а после введения ML00253764 — 82,0 ± 18,0 %.

**Заключение.** Таким образом, введение антагониста ML00253764 в дозе 20 мкг интраназально снижает уровни тревоги и депрессии при увеличении двигательной активности по сравнению с интактным контролем, не влияя на экспрессию CPP этанола.

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИАНГИОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДИАЦЕТАТА МЕПРЕГЕНОЛА В МОДЕЛИ ХИРУРГИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У КРЫС

© П.Е. Адамова<sup>1</sup>, Е.В. Базиян<sup>2</sup>, И.В. Воронкина<sup>1</sup>, Л.С. Полянских<sup>2</sup>, М.А. Петросян<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, adamova.polina@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эндометриоз является одним из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы, в терапии которого наряду с хирургическим удалением очагов ведущее место занимает гормональная терапия. Ранее нами было установлено, что производное 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона высокоактивный гестаген — диацетат мепрегенола значительно подавляет рост эндометриальных очагов, не уступая по эффективности диеногесту, единственному препарату, имеющему доказательную базу эффективности, в механизме действия которого важная роль отводится антиангиогенному эффекту.

**Целью исследования** было изучение активности матриксных металлопротеиназ (ММП)-1, 2 и 9 в образцах эндометриоидных гетеротопий и матке животных после 21-дневного введения диацетата мепрегенола.

**Методы.** Моделирование эндометриоза проводили путем аутоотрансплантации фрагментов эндометрия на переднюю брюшную стенку овариоэкто-

мированных самок крыс. Через 14 дней выполняли диагностическую лапаротомию, для определения исходных размеров имплантов. Затем формировали две группы животных: 1 ( $n = 10$ ) — контрольная, 2 ( $n = 8$ ) — диацетат мепрегенола. Препарат вводили животным ежедневно 21 день в дозе 1 мг/кг перорально. На следующий день после последнего введения препарата животных выводили из опыта, проводили морфометрию имплантов, определяли активность ММП (методом зимографии) и количество коллагена 1-го типа (методом вестерн-блоттинга) в образцах матки и очагах гетеротопий контрольных и подопытных животных. Статистическую обработку результатов проводили в программе Статистика 8.0.

**Результаты исследований** показали, что у животных контрольной группы активность ММП-1 в гетеротопиях в среднем в 5 раз превышала активность фермента в матке; ММП-2 — в 1,5 раза и ММП-9 — в 1,9 раза, что вполне объяснимо, учитывая активный процесс разрастания и ремоделирования тка-

ни имплантов. В результате 21-дневного лечения животных гестагенным препаратом в гетеротопиях самок было отмечено значительное снижение активности ММП-1 (в среднем в 3,8 раз) и ММП-2 (в 4,5 раза) по сравнению с гетеротопиями контрольных животных, при этом активность ММП-9 нарастала. Определение содержания коллагена показало, что в ткани матки контрольных животных данный белок был в основном в высокомолекулярной форме, в то время как в образцах гетеротопий существенно

фрагментирован. При сравнении ткани гетеротопий у крыс контрольной группы и группы, получавшей гестаген, было обнаружено, что на фоне лечения наблюдалась меньшая фрагментация коллагена, что является следствием более низкой активности изучаемых ММП.

**Заключение.** Таким образом, диацетат мепрегнола, являясь высокоактивным гестагеном, обладает способностью подавлять рост эндометриоидных очагов, проявляя антиангиогенное действие.

## ОЦЕНКА ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОНОВ АРКУАТНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

© **А.А. Байрамов**<sup>1,2</sup>, **И.Л. Никитина**<sup>2</sup>, **А.В. Дробленков**<sup>1</sup>, **А.Д. Лисовский**<sup>1</sup>, **Р.Н. Маградзе**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru);

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Изучение регуляции полового развития остается предметом активного исследовательского интереса [1, 2]. Уровень половых стероидов изменяет выработку гонадолиберина по принципу отрицательной обратной связи. Изучение реактивных изменений клеток медиального аркуатного ядра (МАЯ) при экспериментальном гипогонадотропном гипогонадизме (ГГ) и степени коррекции этих изменений необходимо для более глубокого понимания механизмов эндокринного взаимодействия гонад и гонадолибериновых центров в процессе полового созревания.

*Целью настоящей работы* являлось изучение гистоморфологии нейронной популяции, глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре гипоталамуса при гипогонадотропном гипогонадизме и динамики этих изменений на фоне терапии тестостероном.

**Методы.** Опыты выполнены на самцах крыс линии Вистар с ГГ (модель создана путем удаления 1 гонады на 2–3-й день постнатальной жизни), до и после введения тестостерона на этапе пубертатного развития (2 мес.) и у половозрелых особей. Контрольную группу составляли интактные животные соответствующего возраста. Объектом гистоморфологических исследований была нейронная популяция МАЯ — наиболее крупный подотдел аркуатного ядерного комплекса, который устанавливали при микроскопии пробных неокрашенных парафиновых фронтальных срезов согласно стереотаксическому атласу (3).

**Результаты.** При ГГ в клетках МАЯ гипоталамуса развились дегенеративные и компенсаторно-приспособительные изменения. Первые выражались сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием, гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества теневидных нейронов. Комплекс признаков дегенеративных изменений нейронов медиального аркуатного ядра, установленный в условиях устойчивого

дефицита тестостерона у крыс пубертатного возраста, по-видимому, обусловлен значительным ослаблением синтетических процессов. Тестостерон после связывания с рецепторами различных тканевых клеток способствует раскрытию ионных каналов клеточных мембран, увеличению их электрического потенциала, усиливает синтез ДНК и рибосомальной РНК. Вторые изменения выражались признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Рост числа групп нейронов и глиоцитонеуронального индекса, по-видимому, следует расценивать как неспецифическую компенсаторно-приспособительную реакцию этих клеток в ответ на их дегенеративные изменения, обусловленные снижением концентрации тестостерона. На фоне терапии тестостероном большинство нейронов были малоизмененными, некоторые параметры приблизились к интактным. Многие реактивные изменения клеток подвергались компенсаторной коррекции в периоде половой зрелости.

**Заключение.** Таким образом, при развитии гипогонадизма развиваются выраженные дистрофические изменения в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, которые направлены на утрату функционального состояния и уменьшение площади рецепторной поверхности нейронов. При этом, на фоне введения тестостерона, отмечается компенсация многих изменений.

### Литература

1. Никитина И.Л., Юхлина Ю.Н., Масель А.С., и др. Система KISS-KISS1R: периферический сигналинг в андрогензависимых тканях в модели мужского гипогонадизма // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2016. – Т. 60. – № 4. – С. 36–46.
2. Дробленков А.В., Прошина Л.Г., Юхлина Ю.Н., и др. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2017. – Т. 61. – № 4. – С. 34–44.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭСТРОГЕН-ДЕФИЦИТНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

© А.А. Байрамов<sup>1,2</sup>, М.А. Ганзенко<sup>2</sup>, П.Д. Шабанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru);

По данным ВОЗ, остеопороз (ОП) сегодня — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, раком и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [1]. Женщины в постменопаузальный период наиболее уязвимы и чаще подвержены заболеванию остеопорозом по сравнению с мужчинами — 80 % из всех пациентов с ОП составляют женщины. Недостаточную эффективность многих предложенных препаратов и методов лечения остеопороза можно объяснить более сложными механизмами его развития, чем простой дефицит кальция. Новым подходом в профилактике и лечении сенильного и постменопаузального остеопороза может являться применение в лекарственной терапии препаратов на основе комплекса солей янтарной кислоты, потенциально влияющий на усвоение макро- и микроэлементов костной тканью, на биотрансформации витамина Д3 и повышающий биодоступность его активных форм в организме [2, 3].

**Методы.** В эксперимент было взято 32 половозрелых самок крыс линии Вистар в возрасте 8–10 мес., которым была сделана операция двусторонней овариэктомии с последующим двукратным введением преднизолона из расчета 25 мг/кг для усугубления явлений эстроген-дефицитного остеопороза. Для оценки развития остеопороза и эффективности терапии использовали метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Весовые характеристики и содержание кальция и других макро- и микроэлементов измеряли методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Терапию остеопороза проводили новым комбинированным препаратом на основе кислых солей янтарной кислоты [4]. Длительность терапии составила 20 дней.

**Результаты.** Показана специфическая антиостеопорозная активность комбинированного препара-

та, а именно: существенное увеличение органического компонента, суммарного коллагена в костной ткани и значительный рост минерального компонента, основных макроэлементов в костной ткани. Данные рентгеноденситометрии, элементного анализа, весовых характеристик и зольности показывают, что препарат способствует наращиванию не только массы минерального кальция, но и кальция, связанного с органическими компонентами. Рост содержания кальция в костной ткани происходит более плавно по сравнению с препаратом сравнения. Отмечали достоверный рост синтеза коллагена (>18,0 %), определяемого по содержанию оксипролина в гомогенатах костной ткани.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные дают основание считать, что новый препарат и разрабатываемая технология лечения остеопороза могут оказаться более эффективными, чем принятые в настоящее время схемы, которые связаны с перегрузкой организма кальцием, довольно резким возрастанием минерализации костной ткани и, следовательно, увеличением хрупкости костей.

### Литература

1. National Osteoporosis Foundation. Fast Facts. 2011.
2. Vasilieva AA, Simonova MA, Bairamov AA, et al. Correction of the functional state of female rats after unilateral ovariectomy using a succinate containing composition. *Cardiometry*. 2017;10:86-92.
3. Байрамов А.А., Маевский Е.И. Шабанов П.Д. и др. Фармакологический анализ эффективности лекарственного препарата на основе солей янтарной кислоты для лечения остеопороза // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 18–27.
4. Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Маевский Е.И. и др. Антиостеопорозное средство // Патент РФ № 2582973 от 10.03.2015 г.

## ПРЕПАРАТЫ КИСПЕПТИНА В ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА

© А.А. Байрамов<sup>1,2</sup>, И.Л. Никитина<sup>2</sup>, А.О. Зеленер<sup>1</sup>, Ю.Н. Юхлина<sup>2</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru);

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность заявляемого проекта обусловлена широкой распространенностью нарушений половой и репродуктивной функции. У мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии распространенность гипогонадизма составляет 6 %, при ожирении и некомпенсированном сахарном диабете может превышать 50 % (Hall et al., 2008; Савельева Л.В., 2009). На этапах развития организма

это может приводить к снижению фертильности, сексуальной дисфункции, нарушению метаболизма и когнитивной дисфункции, дисфункции многих органов и систем и ухудшению качества жизни мужчины (Nieschlag et al, 2010; Дедов И.И., 2015). Проводимые в последние годы в мире исследования показали важность кисспептиновой регуляции активности гонадной оси, а также установили прямое влияние

этих пептидов на половые железы в отношении индукции стероидогенеза и потенциала фертильности (Seminar et al, 2003; Yang, 2016). Полученные данные позволили рассматривать кисспептины в качестве потенциально наиболее эффективного нового метода терапии патологий, связанных с нарушениями репродуктивной функции. Поэтому исследования, направленные на создание новых препаратов на основе нативной молекулы кисспептина-54, и оценка эффективности и безопасности применения его короткопептидных аналогов с разной молекулярной массой в эксперименте представляют высокую актуальность, что и явилось *целью нашего исследования*.

**Методы.** У взрослых самцов крыс и у новорожденных детенышей крыс линии Вистар были созданы модели гипер- и гипогонадотропного гипогонадизма соответственно с применением операции односторонней гонадэктомии. Для коррекции экспериментально индуцированного гипогонадизма применяли короткопептидные аналоги препарата кисспептина, синтезированные в отделе нейрофармакологии имени С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург). Терапия гипогонадизма проводилась в сравнении с современными протоколами лечения данной патологии (препараты гонадотропинов и тестостерона) с оценкой их эффективности по данным общепри-

нятых клинико-лабораторных исследований, а также определения показателей системы кисспептина и гонадной оси в стероидзависимых биологических средах (мозг, кровь, гонады, мышцы: уровень гормонов гонадной оси и кисспептина в сыворотке крови; рецепторов AR и Kiss1R в крови и в гомогенатах гонад и мышц; иммуногистохимическое определение количества рецепторов AR и Kiss1R в стероидзависимых гипоталамических ядрах мозга). Препараты кисспептина вводили подкожно в дозе 1 мг/кг в течение 5 дней.

**Результаты исследования** показали высокую эффективность короткопептидных аналогов кисспептина, как регулятора синтеза гонадотропинов и тестостерона. В проведенных исследованиях была показана значимость кисспептиновых механизмов KISS1/KISS1R в нейроэндокринных нарушениях гонадной регуляции. Исследованная в эксперименте стандартная заместительная терапия не приводила к ожидаемому восстановлению андрогенных функций при гипогонадизме, что предполагает разработку принципиально новых технологий лечения на основе заместительной терапии кисспептинами.

**Заключение.** Таким образом, данные экспериментальных исследований показали высокий терапевтический потенциал аналогов кисспептина, что дает возможность рекомендовать их для лечения гипогонадизма и патологий репродуктивной системы.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ГОНАДОТРОПИНОВ И АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА НА ТЕСТИКУЛЯРНЫЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗ

© **А.А. Бахтукоев<sup>1</sup>, К.В. Деркач<sup>1</sup>, В.Н. Сорокоумов<sup>1,2</sup>, Д.В. Дарьин<sup>1,2</sup>, А.О. Шпаков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, bahtyukov@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и его структурный и функциональный гомолог, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), связываясь с рецептором ЛГ/ХГЧ на поверхности клеток Лейдига, активируют ряд внутриклеточных каскадов, включая аденилатциклазную сигнальную систему, которые вовлечены в регуляцию тестикулярного стероидогенеза и продукцию тестостерона. Длительное введение ЛГ и ХГЧ вызывает десенситизацию рецептора ЛГ/ХГЧ и зависимых от него сигнальных каскадов и тем самым ослабляет и в дальнейшем блокирует стероидогенный ответ. Вследствие этого в последние годы ведется поиск лишенных этих недостатков агонистов рецептора ЛГ/ХГЧ, наиболее перспективными среди которых являются низкомолекулярные соединения — производные тиено[2,3-*d*]пиримидина. Нами на протяжении нескольких лет разрабатываются такие производные, среди которых наиболее высокой стероидогенной активностью характеризуются соединения TP03 и TP04. *Целью настоящего исследования* было изучение, в сравнении с ХГЧ,

стимулирующих эффектов TP03, TP04 и нового тиенопиримидинового производного 5-амино-*N*-(трет-бутил)-4-(3-(4-аминопиримидин-5-карбоксамидо)фенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (TP37) на активность фермента аденилатциклазы в плазматических мембранах, выделенных из семенников крыс, а также при однократном и трехдневном внутрибрюшинном введении этих соединений самцам крыс на продукцию у них тестостерона и на экспрессию генов рецептора ЛГ/ХГЧ и ключевых стероидогенных белков в семенниках животных. В результате проведенных исследований показано, что ХГЧ повышает базальную активность аденилатциклазы в тестикулярных мембранах крыс более эффективно, чем тиено[2,3-*d*]пиримидины, а при однократном внутрибрюшинном введении в дозах 50 и 100 МЕ/крысу ХГЧ существенно превосходит соединения TP03 и TP04 (15–50 мг/кг) по стероидогенному эффекту. В то же время при трехдневном введении стероидогенный эффект ХГЧ ослаблялся и был ниже такового, вызываемого TP03 и TP04.

Через три дня обработки ХГЧ в семенниках крыс была повышена экспрессия генов *Star* и *Cyp11a1*, кодирующих StAR-белок и цитохром P450<sub>scc</sub>, но подавлена экспрессия генов *Lhr* и *Cyp17a1*, кодирующих рецептор ЛГ/ХГЧ и цитохром P450-17α. При этом TR03 и TR04, в небольшой степени повышая экспрессию гена *Star*, слабо влияли на экспрессию других генов, включая *Lhr*. Это указывает на более мягкую стимуляцию изученными производными тиено[2,3-*d*]пиримидина экспрессии стероидогенных белков и об отсутствии их ингибирующего влияния на экспрессию рецептора ЛГ/ХГЧ, что является одной из основных причин развития резистентности семенников к действию ЛГ и ХГЧ. Активное в условиях *in vitro* соединение TR37 после непродолжительной

стимуляции продукции тестостерона, взятое в дозе 50 мг/кг, подавляло стероидогенную функцию, что, как можно полагать, обусловлено его биодegradацией и способностью продуктов деградации вызывать снижение экспрессии гена *Cyp17a1*. Совокупность полученных данных указывает на значимые различия в механизмах действия гонадотропинов и тиено[2,3-*d*]пиримидинов на тестикулярный стероидогенез *in vitro* и *in vivo*, а также на возможность длительного применения производных тиено[2,3-*d*]пиримидина для стимуляции продукции тестостерона без ослабления стероидогенеза и развития резистентности клеток Лейдига к гонадотропинам.

Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 19-75-20122).

## ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙРОПЕПТИДА ГРЕЛИНА И ПРОТЕИНКИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В МОЗГЕ *DANIO RERIO* ПОСЛЕ СТРЕССОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© А.А. Блаженко, П.П. Хохлов, И.Ю. Тиссен, Е.Р. Бычков, А.С. Девяшин, А.А. Лебедев, С.Н. Прошин, П.Д. Шабанов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, alexandrablazhenko@gmail.com

**Введение.** В настоящее время имеется достаточное количество данных, позволяющих предположить, что одну из ключевых ролей в механизмах реагирования на стресс имеет система грелина. Существует распространенное мнение, что протеинкиназная система играет роль вторичного внутриклеточного мессенджера для системы грелина. Также доказано и описано в литературе, что *Danio rerio* — одна из лучших моделей для генетического и молекулярного анализа механизмов, которые играют роль в эмоциональном поведении из-за консервативного устройства этих систем и ортологичных генов *Danio*. Кортизол является основным маркером стресса у *Danio rerio*, определяющимся вне головного мозга, и консервативным аналогом человеческого гормона стресса.

**Целью нашего исследования** является сравнение общей активности киназ с уровнями содержания нейрпептида грелина в различных частях мозга *Danio rerio* после воздействия стресса и использования лекарственных средств.

**Методы.** Все процедуры были проведены в соответствии с нормами локального этического комитета ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». В нашем исследовании было использовано 176 экземпляров *Danio rerio* 6–8 месяцев и хищник *Hypsophrys nicaraguensis*. Во время эксперимента испытуемое животное сначала помещали в резервуар с водой и растворенным фармакологическим веществом, затем его переносили в резервуар с хищником. Антагонист грелина, используемый в эксперименте, представляет собой рекомбинантный пептидный аналог грелина с молекулярной массой 3500 кДа,

разработанный в ФГБНУ «ИЭМ». В другом эксперименте был использован анксиолитик бензодиазепинового ряда феназепам. Мозг *Danio* был разделен на три анатомические части: передний мозг, средний мозг и мозжечок. После этого был изготовлен материал для анализа активности киназы и для теста ELISA (Ghrelin FISH, набор MyBioSource ELISA; универсальный набор для анализа активности киназ ADP, BioVision). Также брали образцы мышечной ткани хвоста *Danio* для определения концентрации кортизола («Стероид ИФА-кортизол»). GraphPad Prism 6 использовался для статистической оценки результатов.

**Результаты.** Состояние стресса после воздействия хищником привело к значительному изменению концентрации грелина в мозге *Danio rerio*. Наивысшее содержание нейрпептида отмечали в переднем мозге после воздействия хищником. Так же и протеинкиназная система демонстрирует значительную реакцию на стресс. В контрольной группе активность киназ была определена во всех протестированных структурах мозга. После воздействия хищником активность киназ значительно изменилась, самая высокая отмечается в переднем мозге. Фармакологическое действие на рецепторы грелина его антагонистами приводит к практически полному подавлению активности киназной системы в структурах мозга *Danio rerio*. Воздействие анксиолитика феназепама привело к значительному снижению концентрации грелина в головном мозге *Danio rerio*.

**Заключение.** Полученные данные предполагают существование взаимосвязи между системами грелина и системами стресса у *Danio rerio*.

## ЛИГАНДЫ УЗНАЮЩЕГО САЙТА NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

© М.А. Брусина<sup>1</sup>, Е.В. Васильева<sup>2</sup>, Д.Н. Николаев<sup>1</sup>, Е.А. Кондрахин<sup>2</sup>, Г.И. Ковалев<sup>2</sup>, Л.Б. Пиотровский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», [tashasemen@gmail.com](mailto:tashasemen@gmail.com);

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

1-, 2-Моно- и 1,2-дизамещенные производные имидазол-4,5-дикарбоновые кислоты (ИДК) используются как для синтеза лекарственных препаратов (этимизол, кардосал), так и обладают собственным биологическим действием, в частности, влиянием на NMDAергическую передачу. Поиск новых лигандов NMDA-рецепторов не утрачивает своей актуальности, поскольку на сегодняшний день проблема мягкого регулирования функционирования этих рецепторов не решена. И в клинической практике применяются исключительно неселективные каналоблокаторы NMDA-рецепторов, обладающие существенными побочными эффектами.

Отличительной особенностью ряда производных ИДК является то, что данные соединения взаимодействуют с узнающим сайтом NMDA-рецепторов, а не блокируют канал. Проведенное ранее компьютерное моделирование показало, что производные ИДК можно рассматривать в качестве аналогов хинолиновой кислоты (известного избирательного агониста NMDA-рецептора жесткой циклической струк-

туры), в которых шестичленный гетероцикл заменен пятичленным. Методом молекулярного моделирования было показано, что в молекуле ИДК расстояние между центральными атомами фармакофорных групп (атом азота и атомы углерода карбоксильных групп) сходно с соответствующими геометрическими параметрами хинолиновой кислоты и молекулы NMDA в «сжатой» конформации.

Предположение, что производные ИДК не относятся к каналоблокаторам нашло подтверждение радиолигандным методом. Так, с целью определения потенциала конкурентного взаимодействия исследуемых соединений с NMDA-рецепторами ( $IC_{50}$ ) была проведена серия экспериментов по радиолигандному связыванию с использованием меченого тритием МК-801(+). Было установлено, что концентрация полумаксимального ингибирования производных ИДК составляет  $>100$  мкмоль/л вне зависимости от длины, природы и положения заместителя в имидазольном цикле, в отличие от  $IC_{50}$  МК-801  $7 \cdot 10^{-3}$  мкмоль/л.

## АНТИАСТЕНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТАПРОТА И ЦИТОФЛАВИНА

© Г.В. Бузник

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [galina.viki@mail.ru](mailto:galina.viki@mail.ru)

Метапрот является производным бензимидазола — соединения, близкого по строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот — аденину и гуанину. Препарат носит химическое название 2-этилтиобензимидазола гидробромид моногидрат. Согласно современной клинико-фармакологической классификации, метапрот относится к группе синтетических адаптогенов (Код АТХ А13А). Он обладает ноотропной, антигипоксической, антиоксидантной, актопротекторной, энерготропной (энергопротекторной) иммуномодулирующей активностью, способностью усиливать регенерацию и репарацию разных тканей (Шабанов П.Д., 2010). Показано, что в основе действия метапрота лежит активация синтеза РНК, а затем белков, в частности, ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата и ресинтез углеводов — источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению работоспособности. Усиление синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий обеспечивает увеличение энергопродукции и поддержание высокой степени сопряженности окисления с фосфорилированием. Сохранение высокого уровня синтеза АТФ при дефиците кислорода способствует выраженной антигипоксической и противоишемической активности. Метапрот усиливает синтез антиоксидантных

ферментов и обладает выраженной антиоксидантной активностью. Рассматриваются перспективы использования метапрота как средства повышения работоспособности при утомлении, изменении климатических условий среды (переохлаждение, перегревание, гипоксия), а также в качестве нейропротектора в неврологической практике. В качестве препаратов сравнения приводятся данные о клинической эффективности цитофлавина, кортексина, ноопета и других средств ноотропной направленности. В частности, в последние годы большую распространенность получило комбинированное средство цитофлавин — препарат, улучшающий мозговой метаболизм. Стимулирует процессы клеточного дыхания и образования энергии, улучшает утилизацию кислорода тканями головного мозга, восстанавливает антиоксидантную активность. Цитофлавин активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в нейронах через шунт Робертса. На фоне применения цитофлавина улучшается мозговой и коронарный кровоток, активизируются метаболические процессы в ЦНС, восстанавливаются нарушения сознания, рефлекторные нарушения, расстройства чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга.

Способствует быстрому пробуждению при угнетении сознания после общей анестезии (Ливанов Г.А. и др., 2004). Цитофлавин показан при дисциркуляторной (сосудистой) энцефалопатии 1–2-й стадии; последствиях нарушений мозгового кровообращения; токсической и гипоксической энцефалопатиях при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, при угнетении сознания после общей анестезии (Афанасьев В.В., 2005). Антигипоксантные, антиоксидантные свойства цитофлавина, способность к метаболическим и нейропротекторным эффектам позволили применять его при острой алкогольной интоксикации (Вишневецкая Т.П. и др., 2007). Использование цитофлавина в интенсивной терапии послеоперационного периода разлитого перитонита приводит к более быстрому восстановлению тканевого метаболизма путем уменьшения гипоксии тканей за счет восстановления процессов утилизации кислорода тканями, уменьшения степени нарушений

свободнорадикального окисления и степени эндогенной интоксикации. Коррекция вышеперечисленных нарушений приводит к улучшению показателей клинического течения послеоперационного периода разлитого перитонита, что проявляется в уменьшении времени проведения ИВЛ, снижении развития легочных осложнений и сокращении длительности пребывания в критическом состоянии (Багненко С.Ф. и др., 2007). Также полученные другими учеными (Федин А.И. и др., 2005) результаты позволяют заключить, что использование цитофлавина в интенсивной терапии острого нарушения мозгового кровообращения позволяет повысить качество лечения пациентов за счет влияния на патогенетические звенья патологического процесса (Рябов Г.А., 1999). Особое направление использования цитофлавина составляет его применение для повышения работоспособности в экстремальных условиях (Пятибрат А.О., 2015).

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОФЛАВИНОМ И ФЕНАЗЕПАМОМ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ВСЛЕДСТВИЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ И СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ РАССТРОЙСТВ

© **Г.В. Бузник**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, galina.viki@mail.ru

**Цель** — сравнение эффективности препаратов цитофлавин и феназепам у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, в структуре которых преобладают тревожные и астенические нарушения, а также определить диапазон эффективных доз цитофлавина.

**Методы.** Эффективность препаратов оценивали на основе динамики клинико-психопатологической картины, данных психологического обследования (методика самооценки SCL-90-R, шкала тревоги и депрессии Гамильтона, айовская шкала астении IFS, шкала GAFS, шкала общего клинического впечатления CGI-I, методика CAH) а также данных лабораторных методов обследования. При этом сравнивали динамику изучаемых показателей у пациентов, лечение которых проводили с использованием цитофлавина (0,25–0,75 г/сут;  $n = 37$ ; 1-я группа) с показателями больных, лечение которых ограничивалось феназепамом (0,002–0,006 г/сут,  $n = 35$ ; 2-я группа). Продолжительность лечения составила 28 дней.

**Результаты.** На период скринингового обследования все обследованные жаловались на снижение настроения, раздражительность, тревогу, нарушения сна, головные боли, нарушения функции кишечника, кардиалгии, инспираторную одышку и т. п. На фоне лечения обоими препаратами — цитофлавином и феназепамом — у большинства пациентов улучшение состояния отмечали уже к концу первой недели. Позитивные сдвиги касались в основном снижения уровня тревожности, утомляемости, подавленности. При этом наиболее выраженными эти

сдвиги были у больных с тревожно-астеническими проявлениями в 1-й группе и с тревожно-депрессивным синдромом — во 2-й группе. Переносимость терапии во большинстве случаев была хорошая, но при этом отказов от лечения в группе больных, принимавших феназепам, было на 12,4 % больше, а из них по побочным эффектам на 14,4 %. Количество пациентов, у которых побочные явления не повлияли на лечение в группе больных, принимавших феназепам, было на 9 % больше, чем в группе больных, принимавших цитофлавин. Обобщая результаты клинических испытаний возможно заключить, что использование цитофлавина в дозах 0,25–0,75 г/сут позволяет купировать проявления тревожных расстройств, астенических нарушений и является достаточно безопасным средством терапии. При оценке эффективности длительной терапии цитофлавином невротических расстройств показано наличие достоверного его влияния на редукцию болезненных проявлений по шкалам SCL-90-R, Гамильтона, что позволило значимо улучшить показатели общего функционирования пациентов. При этом препарат продемонстрировал достаточную анксиолитическую активность и выраженные антиастенические свойства. Анализ переносимости цитофлавина позволил сформулировать заключение о достоверно более низком (по сравнению с феназепамом) количестве и выраженности побочных эффектов.

**Заключение.** Сопоставление спектра терапевтической активности цитофлавина с бензодиазепи-

новым транквилизатором феназепамом показало определенное превосходство последнего по скорости наступления и выраженности анксиолитического

действия при заметно более низких антиастенических свойствах и большей выраженности побочных нежелательных эффектов.

## ВЛИЯНИЕ ЦИКЛИЧЕСКОГО РЕЖИМА ПРИЕМА ПРОГЕСТАГЕНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕВОЖНОСТИ И ДЕПРЕССИИ

© Ю.В. Буценко<sup>1</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1</sup>, Н.И. Тапильская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России Санкт-Петербург, glushakovruslan@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

**Введение.** Проблема психологических стрессов продолжает оставаться актуальной в акушерстве и гинекологии, так как стрессовое расстройство на этапе предгравидарной подготовки и в процессе беременности оказывает влияние на течение репродуктивных процессов.

**Цель.** Изучить стрессопротективные свойства микронизированного прогестерона у пациенток с бесплодием и повышенной реакцией на стресс.

**Методы.** В исследование включено 64 пациентки раннего репродуктивного возраста (от 26 до 34 лет включительно) с первичным бесплодием трубного и/или ановуляторного происхождения и повышенной реакцией на стресс. Пациентки имели 2 и более неудачные попытки ЭКО. Все пациентки имели выраженную реакцию на стресс в виде высокой ситуационной тревожности (45 и более баллов) по методике Спилбергера–Ханина, а также 8 и более баллов по шкале тревоги и/или депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Пациентки были рандомизированно разделены на 3 группы. Первая ( $n = 22$ ) и вторая ( $n = 22$ ) группы получали микронизированный прогестерон с 16-го по 25-й день

менструального цикла в дозе 200 мг/сут в течение 4 менструальных циклов перорально и вагинально соответственно. Пациентки третьей группы ( $n = 20$ ) не получали прогестагены и являлись группой сравнения. Оценку показателей депрессии и тревожности проводили на 20–25-й день менструального цикла на 2-й и 4-й месяцы приема препарата.

**Результаты.** По данным среднее количество баллов по методике Спилбергера–Ханина до начала тестирования составило 51 (47,5; 62,5), 48 (45,75; 56,5), и 47 (45,0; 67,5) баллов, и 44 (40,0; 52,75), 36 (33,5; 42,5) и 46 (45,0; 55,5) в конце 4-го месяца в первой, второй и группе сравнения соответственно. По данным HADS, значительное снижение показателя депрессии и тревоги с 12,5 (8,75; 14,25) и 9 (6,0; 15,75) до 7 (5,75; 8,25) и 6 (5,25; 8,0) имело место только в группе перорального прогестерона. Тестирование после 2-го месяца приема препаратов не продемонстрировало достоверных различий.

**Выводы.** Пероральный прием прогестагенов в циклическом режиме может применяться у женщин репродуктивного возраста с повышенной реакцией на стресс.

## ВЛИЯНИЕ ПРОГЕСТАГЕНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СНА

© Ю.В. Буценко<sup>1</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1</sup>, Н.И. Тапильская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, glushakovruslan@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

**Введение.** Распространенность нарушений сна в популяции имеет определенные гендерные особенности: женщины болеют в несколько раз чаще, чем мужчины.

**Материалы и методы.** В исследование включено 68 пациенток старшего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет включительно) с нарушением менструального цикла (НМЦ). Всем пациенткам с целью лечения НМЦ назначался перорально на выбор микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут или гидрогестерон 20 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 менструальных циклов. Оценку качества сна проводили с помощью Питтсбургского индекса качества сна, Эпвортской шкалы сонливости, балльной оценки субъективных характеристик сна по Я.И. Левину перед началом лечения, после 3-го и 6-го циклов терапии.

**Результаты.** До начала терапии 16 (23,5 %) пациенток по данным Питтсбургской шкалы качества сна имели 5 и более баллов, 19 (27,9 %) пациенток имели 10 и более баллов по Эпвортской шкале сонливости, 20 (29,4 %) пациенток имели 21 и менее баллов по данным тестирования по опроснику Я.И. Левина, что соответствовало нарушению качества сна. На фоне приема прогестагенов через 3 месяца у 2 пациенток, принимающих гидрогестерон, и у 8 пациенток, принимающих микронизированный прогестерон, наступила нормализация сна. При контрольном тестировании через 6 месяцев приема препаратов данная тенденция сохранялась.

**Выводы.** Прием прогестагенов в циклическом режиме может способствовать нормализации сна у определенной когорты женщин старшего репродуктивного возраста.

## ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

© **Е.Р. Бычков<sup>1</sup>, М.Р. Ахмед<sup>2</sup>, Е.В. Гуревич<sup>2</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, bychkov@mail.ru;

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Vanderbilt University, Nashville, USA

Препараты леводопы являются золотым стандартом в терапии болезни Паркинсона, однако их длительный прием приводит к развитию осложнений (моторных флуктуаций и леводопа-индуцированных дискинезий), которые значительно ограничивают повседневную активность больных паркинсонизмом и ухудшают их качество жизни. Развитие леводопа-индуцированной дискинезии связано с продолжающейся гибелью дофаминергических нейронов в черной субстанции и нефизиологической периодической (пульсирующей) стимуляцией дофаминовых рецепторов, приводящей к дисрегуляции внутриклеточных сигнальных механизмов. Использование дофаминергических агонистов длительного действия в меньшей степени вызывает двигательные нарушения в связи с более постоянной стимуляцией дофаминовых рецепторов.

На модели экспериментального паркинсонизма (с унилатерально разрушенной дофаминергической системой) установлено, что агонист дофаминовых рецепторов перголид, в отличие от леводопы, в меньшей степени вызывает лекарственную дискинезию. Хроническое введение леводопы увеличивает уровень фосфорилирования Akt (по треонину 308 и серину 473) и GSK3 $\alpha$  в стриатуме, в то время как перголид подавляет гиперчувствительность Akt–GSK3 $\alpha$  сигнального пути. Таким образом, длительное введение леводопы, в отличие от перголида, усиливает нарушения в Akt–GSK3 $\alpha$  сигнальном пути, вызванные дегенерацией дофаминовых нейронов, что может быть связано с развитием леводопа-индуцированной дискинезии. Хроническое

введение перголида, так же как и леводопы, стимулированное увеличение фосфорилированной формы ERK2 в ответ на острое введение апоморфина в дофамин-денервированном стриатуме, что свидетельствует о симметричном влиянии этих препаратов на ERK-зависимые сигнальные пути.

В результате дегенерации дофаминовых нейронов и развития леводопа-индуцированной дискинезии в мозге происходят нарушения механизмов десенситизации G-протеин-сопряженных рецепторов, что проявляется изменениями в количестве и субклеточном распределении аррестинов и киназ G-протеин-сопряженных рецепторов (GRK) в структурах переднего мозга. Хроническое введение леводопы и дофаминергического агониста перголида нормализует ряд нарушений в уровне киназ G-протеин-сопряженных рецепторов, вызванных дегенерацией дофаминовых нейронов, но одновременно вызывает дополнительные изменения, которые могут обуславливать развитие дискинезий у дофамин-денервированных животных. Оверэкспрессия GRK6 в нейронах стриатума тормозит развитие леводопа-индуцированной дискинезии. При развернутой дискинезии увеличение уровня GRK6 также блокирует ее экспрессию и дальнейшее прогрессирование. В основе этих эффектов GRK6, возможно, лежит активация десенситизационных механизмов дофаминовых рецепторов. Таким образом, одной из перспективных «мишеней» в терапии леводопа-индуцированной дискинезии могут быть механизмы десенситизации дофаминовых рецепторов в стриатуме.

## РОЛЬ ПЕПТИДОВ НЕЙРОКИНИНОВОЙ ГРУППЫ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ

© **Е.Р. Бычков<sup>1</sup>, И.Н. Краснова<sup>2</sup>, С.В. Николаев<sup>1</sup>, А.Ш. Тузуркаева<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, bychkov@mail.ru;

<sup>2</sup> DHHS/NIH/NIIDA Intramural Research Program, Baltimore, USA

Болезнь Паркинсона — дегенеративное заболевание нервной системы, характеризующееся гипокинезией, ригидностью, тремором и постуральной неустойчивостью и обусловленное дегенерацией дофаминергических нейронов в черной субстанции среднего мозга. Основными препаратами в лечении паркинсонизма являются дофаминомиметики: предшественник дофамина леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов. Однако в процессе терапии дофаминергическими препаратами проявляется ряд

нежелательных лекарственных реакций (двигательные флуктуации, периоды «включения–выключения», дискинезии). Это обуславливает актуальность поиска новых фармакологических средств для лечения болезни Паркинсона. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния пептидов нейрокининовой группы (субстанции P и ее C-концевого фрагмента 5–11) на активность дофаминергической системы мозга в норме и при экспериментальном паркинсонизме.

Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар. Влияние субстанции Р на активность дофаминергической системы в физиологических условиях оценивали методом микродиализа. Содержание экстраклеточного дофамина определяли в прилежащем ядре в ответ на центральное введение субстанции Р. Экспериментальный паркинсонизм моделировали у животных с помощью интравентрикулярного введения нейротоксина 6-гидроксидофамина. Через две недели после инъекции 6-гидроксидофамина оценивали влияние интравентрикулярного введения субстанции Р и ее С-концевой фрагмент 5–11 на уровень дофамина и его метаболитов в структурах переднего мозга. Содержание катехоламинов в мозге определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

У экспериментальных животных в условиях свободного поведения интравентрикулярное введение субстанции Р в дозах 0,065 и 0,65 нмоль увеличивало уровень экстраклеточного дофамина в прилежащем ядре, экстраклеточное содержание главного метаболита дофамина 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты увеличивалось только в ответ на вве-

дение большей дозы субстанции Р. При увеличении вводимой дозы субстанции Р также наблюдалось возрастание скорости подъема уровня дофамина в прилежащем ядре. При экспериментальном паркинсонизме интравентрикулярное введение субстанции Р в дозе 0,65 нмоль нормализовало обменные процессы в дофаминергических нейронах, восстанавливало сниженный уровень дофамина и его метаболитов: 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в дофамин-дефицитном стриатуме и прилежащем ядре. В стриатуме также отмечалась нормализация индекса метаболит/медиатор по 3,4-дигидроксифенилуксусной и гомованилиновой кислотам, что свидетельствует о функциональной компенсации дофаминергических нарушений, индуцированных дегенерацией дофаминовых нейронов. С-концевой фрагмент субстанции Р<sub>5-11</sub> не оказывал существенного влияния на активность разрушенной дофаминергической системы. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности использования фармакологических препаратов, влияющих на нейрокининовую систему в терапии дофамин-дефицитных состояний.

## ОСОБЕННОСТИ ВОВЛЕЧЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ МОЗГА В ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ У КРЫС

© *Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, Н.С. Ефимов, А.Е. Крюков, И.В. Карпова, С.С. Пюрвеев, А.В. Дробленков, П.Д. Шабанов*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, bychkov@mail.ru

*Целью настоящей работы* было изучение влияния стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса на обмен моноаминов в терминальных структурах мезокортиколимбической и нигростриарной систем: прилежащем ядре и стриатуме.

**Методы.** Крысам самцам Вистар вживляли электроды в латеральный гипоталамус и в дальнейшем обучали реакции самостимуляции. Также отбирали животных, у которых наблюдались отрицательные эмоциональные реакции после нажатия педали для самостимуляции. В дальнейшем производили навязанную стимуляцию в течение 5 мин и животных декапитировали. Содержание норадреналина, дофамина (ДА) и его метаболитов 3,4-диоксифенилуксусной (ДОФУК) и гомованилиновой кислот, серотонина (5-ГК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в прилежащем ядре и стриатуме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

**Результаты.** Стимуляция положительных и отрицательных эмоциогенных зон снижала уровень дофамина в прилежащем ядре, однако только стимуляция положительной эмоциогенной зоны увеличивала обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре, о чем свидетельствовало увеличение

отношения ДОФУК/ДА и 5-ГИУК/5-ГК соответственно. В стриатуме снижался уровень серотонина при стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон, однако только стимуляция положительной эмоциогенной зоны снижала уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в стриатуме по сравнению с контрольными животными и животными со стимуляцией отрицательных эмоциогенных зон, а также увеличивала оборот серотонина, о чем свидетельствует увеличение отношения 5-ГИУК/5-ГК по сравнению с контрольными животными. Активность норадренергической системы при электрической стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон в настоящем эксперименте не изменялось.

**Обсуждение.** Таким образом, электрическая стимуляция как положительных, так и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса увеличивает обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре и стриатуме. Однако эти изменения выражены в большей степени при стимуляции положительных эмоциогенных зон гипоталамуса по сравнению с отрицательными эмоциогенными зонами. Так же отмечается структурная специфичность наблюдаемых изменений. Обмен дофамина в большей степени увеличивается в прилежащем

ядре, а обмен серотонина — в стриатуме. Полученные данные свидетельствуют о значении величины активности дофаминергической и серотонинергической систем мозга для формирования модальности

эмоциональных реакций. Данные могут быть использованы при разработке новых подходов для лечения и профилактики зависимости и других состояний, связанных с дисрегуляцией эмоциональной сферы.

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И УРОВНЯ СЕЛЕНА У ДОНОРОВ КЛЕТОК КРОВИ В ПЕРИОД ГЕОМАГНИТНЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ АТМОСФЕРЫ ЗЕМЛИ

© **В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов, Е.С. Мартынова, Е.Ф. Сороколетова, Л.П. Савельева**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, vladimir-vaschenko@yandex.ru

Установлено, что показатели крови как здоровых людей, так и доноров зависят от уровня солнечной активности в течение года. В то же время имеются лишь отдельные публикации о влиянии повышенной солнечной активности на качество донорских тромбоцитных концентратов (ТК), приготовленных в эти дни.

**Цель:** изучение отдельных показателей системы гемостаза, морфологического состава крови у доноров клеток крови и качества ТК в зависимости от состояния геомагнитной активности (ГМА) Солнца.

**Методы.** Исследования проводили на здоровых донорах в возрасте от 19 до 35 лет. В период спокойного Солнца обследовали 318 доноров, через день после солнечных возмущений — 69. Для оценки функционального состояния системы гемостаза определяли ряд показателей: время свертывания крови по Ли–Уайту, СОЭ стандартными лабораторными методами, протромбиновое время, тромбиновое время, АЧТВ, содержание фибриногена на коагулометре STD Compact Roche (Швейцария), активность факторов XIII и антитромбина III (тест-системы «Технология-Стандарт»), содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и общего гемоглобина определяли на гематологическом анализаторе Cell-Dyn Ruby, состояние окислительно-восстановительных процессов (содержания малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, содержание диеновых конъюгатов, активность каталазы в крови доноров оценивали общепринятыми методами, лейкоцитарную формулу крови подсчитывали на мазках, окрашенных по Май–Грюнвальду, оценку содержания микроэлементов в плазме доноров и ТК выполняли на аппарате Флюорат-02М (Люмекс, Санкт-Петербург) при  $\lambda = 335 \text{ нм}$ .

**Результаты и обсуждение.** Исследования показали, что в период сезонных геомагнитных изменений (зима–лето), как и в дни повышенной ГМА, количество тромбоцитов в крови доноров уменьшается в среднем на 12 %, лейкоцитов — на 14 %, преимущественно, за счет перераспределения сегментоядерных лейкоцитов. Наблюдаются существенные сезонные различия по отдельным показателям свертывающей и антисвертывающей систем, время свертывания крови в зимний период, в среднем, удлиняется, активность антитромбина III и фибринолитическая активность уменьшаются, а актив-

ность фактора XIII увеличивается. Через день после солнечной вспышки (ГМА или геомагнитная буря на Земле) наблюдалось существенное ускорение свертываемости крови у доноров. Активность XIII фактора изменялась в среднем на 10 %, антитромбина III на 15 %, а фибринолитическая активность крови на 15 % по сравнению с данными, полученными в дни спокойной ГМА. В связи с повышением в весенне-летний период солнечной радиации (на широте Санкт-Петербурга УФ-спектра примерно в 10 раз) и снижением уровня антиоксидантов в организме донора наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов. Подтверждением этого являются наши данные о заметно большем содержании МДА и активации СОД в организме доноров в весенне-летний период по сравнению с осенне-зимним.

Наши исследования показывают, что в период усиления ГМА в организме донора значительно повышается содержание цинка, марганца и селена. В ТК, заготовленных в эти дни, количество цинка, марганца и селена также повышено. Хорошо это или плохо? В настоящее время известно, что селен запускает механизм антиоксидантной защиты организма, предохраняя его от онкологических заболеваний и преждевременного старения. Селен, благодаря непосредственному влиянию на синтез иммунизирующего фермента глутатионпероксидазы предотвращает возникновение целого ряда раковых заболеваний (рака легких, кишечника, молочной железы, простаты). Кроме того, селен входит в состав ряда важных гормонов человека. В настоящее время установлено, что существует синергизм витаминов С, Е и селена. Подобно витамину Е, селен является антиоксидантом. Однако витамин Е и селен не взаимодействуют. Они осуществляют свою работу в живом организме независимо друг от друга, но в великом содружестве, заменяя друг друга в биологических процессах. Если бы селен только активизировал витамин Е, он уже тогда был бы необходим как животным, так и человеку. Селен повышает нашу сопротивляемость неблагоприятным условиям окружающей среды и невосприимчивость к вирусам, защищая нас от различных заболеваний. И хотя до сих пор неясно, каков механизм действия селена, каким образом он защищает от заболевания раком, предполагают, что, будучи, как и витамин Е, антиоксидан-

лем, он уменьшает действие окислительного стресса на клетки, способствует нормальному развитию и восстановлению клеток иммунной системы.

**Заключение.** В дни повышенной геомагнитной активности как в сыворотке крови доноров, так в ТК нами выявлено повышенное содержание селена.

Таким образом, применение ТК с повышенным содержанием селена, заготовленного в дни геомагнитной активности Солнца, для коррекции гемостаза онкогематологическим больным, может «фармакологически» скорректировать состояние иммунной системы у таких больных.

## АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ И АНТИАДДИКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТА МЕЛАНИН-КОНЦЕНТРИРУЮЩЕГО ГОРМОНА 1R SNAP 94847 У КРЫС

© *Е.А. Ветлугин, М.Е. Абросимов, А.Р. Москалев, А.Г. Пшеничная, И.Ю. Тиссен, К.Г. Конкова, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [aalebedev-iem@rambler.ru](mailto:aalebedev-iem@rambler.ru)

**Цель.** Меланин-концентрирующий гормон (МСН) влияет на потребление пищи и липидный обмен. Он вызывает дозозависимое увеличение потребления пищи у животных. Усиленный биосинтез МСН в гипоталамусе может вызвать активацию аппетита и дальнейшие нарушения обмена веществ. В настоящей работе исследовали влияние селективного антагониста меланин-концентрирующего гормона 1R SNAP 94847 на поведение у крыс.

**Методы.** В работе использовали тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», тест принудительного плавания Porsolt, тест «резидент-интродер», условное предпочтение места этанола (СРР). За 15 минут до исследования поведения животным вводили SNAP 94847 интраназально 20 мкг/20 мкл.

**Результаты.** Интраназальное введение SNAP 94847 вызывало значительное увеличение числа пересеченных квадратов ( $30,80 \pm 0,006$  против  $18,40 \pm 2,38$  в контроле,  $p < 0,05$ ) и обнюхания ( $59,00 \pm 4,59$  против  $45,20 \pm 3,67$  в контроле) в «открытом поле». В приподнятом крестообразном лабиринте после введения SNAP 94847 увеличивалось время, проведенное на центральной платформе ( $15,47 \pm 3,36$  с

против  $5,82 \pm 2,53$  с в контроле), число выглядываний из закрытых рукавов ( $68,01 \pm 20,52$  с), тогда как время, проведенное в закрытых рукавах, снижалось ( $215,66 \pm 24,58$  с против  $274,38 \pm 9,13$  с в контроле) по сравнению с контрольной группой животных. В тесте «резидент-интродер» SNAP 94847 вызывал снижение защитного поведения. В тесте принудительного плавания Porsolt после введения SNAP 94847 время активного плавания уменьшалось ( $126,94 \pm 10,54$  с против  $354,64 \pm 67,38$  с в контроле,  $p < 0,01$ ), как и время иммобилизации, при увеличении ( $p < 0,01$ ) времени пассивного плавания. При исследовании СРР контрольные животные, которые получали интраназально 20 мкл физиологического раствора, проводили в среднем  $50 \pm 4$  % времени в камерах установки. Крысы экспериментальной группы проводили в камере, ассоциированной с введением этанола,  $80,83 \pm 10,21$  % времени эксперимента ( $p < 0,05$ ). Интраназальное введение антагониста SNAP 94847 в дозе 20 мкг снижало экспрессию СРР этанола до  $46,33 \pm 29,15$  % ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Антагонист меланин-концентрирующего гормона 1R SNAP 94847 при интраназальном введении крысам обладает анксиолитическим и антиаддиктивным действием.

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТОВ ТОПИРАМАТА У САМЦОВ И САМОК КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИЙ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА

© *Т.А. Воронина, Ю.Б. Филатова*

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, [voroninata38@gmail.com](mailto:voroninata38@gmail.com)

Из клинической практики известно, что изменения судорожной готовности в разные фазы менструального цикла у женщин определяются колебаниями в секреции гонадотропинов в течение цикла, а эпилептические припадки, связанные с менструальным циклом, составляют до 70 % приступов у женщин с эпилепсией. Показано, что прогестерон оказывает противосудорожное действие, тогда как эстрогены являются проконвульсантами и усиливают судорожные состояния.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей формирования эпилептической системы

и эффектов топирамата у самцов и у самок крыс в зависимости от стадий эстрального цикла.

**Методы.** Исследование выполнено на 120 самках и 52 самцах белых аутбредных крыс массой 250–290 г (питомник «Столбовая»). Содержание животных соответствовало СанПиН 2.1.2.12-18-2006. В исследовании использовали топирамат (Топамакс, «Янссен-Силаг», Швейцария), который широко применяется в России и за рубежом у мужчин и женщин при всех видах приступов. Он не оказывает существенного влияния на гормональную сферу женщин

и, в отличие от вальпроатов, не вызывает развития поликистоза яичников.

Стадии эстрального цикла у самок крыс определялись при исследовании вагинального мазка с выделением стадий: диэструс-1, диэструс-2, проэструс и эструс. Моделирование кобальтовой эпилепсии проводили согласно методике, описанной ранее (Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, Москва, 2012, с. 235–250). Крысам вживляли долгосрочные электроды в левую (ипсилатеральную) (ИК) и правую (контралатеральную) (КК) сенсомоторную кору, латеральный гипоталамус (ЛГТ) и дорзальный гиппокамп (ДГК). Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной зоны коры левого полушария мозга крыс. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на 16-канальном нейрографе Нейросенсор, работающем на базе IBM PC. Статистическую обработку данных проводили с ис-

пользованием компьютерных программ Brainwin и Brainsys.

**Результаты.** Показано, что у самцов крыс эпилептическая активность (ЭпА), оцениваемая по числу и длительности Эпи-разрядов, наиболее выражена в электрокортикограммах и достигает максимальных значений в ИК. У самок крыс паттерны ЭпА (число и длительность разрядов в минуту) и ведущие структуры, вовлекаемые в генерацию ЭпА, зависят от фаз эстрального цикла. В фазы проэструс и эструс (высокое содержание половых гормонов) выявлено существенное преобладание ЭпА в подкорковых структурах — ЛГТ и ДГК, а в фазу диэструс-2 (минимальное содержание половых гормонов) — в КК и, в меньшей степени, в подкорковых структурах. Топирамат (100 мг/кг, в/б) оказывает эффект как у самцов, так и у самок крыс, вызывая достоверное уменьшение как числа, так и длительности Эпи-разрядов. У самок крыс топирамат оказывает эффект на всех стадиях эстрального цикла с наибольшим влиянием на ЭпА в фазы диэструс-2 и эструс. Под влиянием топирамата источники генерации пароксизмальной активности перемещаются в правое полушарие.

## КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТАУКАРДИНА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

© **Н.А. Газрилов, А.О. Зеленер, М.А. Ганзенко, А.А. Байрамов, А.В. Дробленков, П.Д. Шабанов**  
 ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru)

Актуальность настоящего исследования обусловлена: ростом частоты сердечно-сосудистых заболеваний; увеличением числа больных сахарным диабетом (СД) ежегодно на 3 %, увеличением смертности от острого инфаркта миокарда; а также ограниченностью арсенала лекарственных средств для лечения и профилактики СД и его осложнений. Синтез производных таурина и установление их кардиопротективных свойств является актуальным, поскольку у самого таурина выражено положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. На роль одного из таких препаратов может претендовать таукардин (ИЭМ-1660), синтезированный как производное таурина.

*Целью исследования* явилось изучение кардиопротективных свойств таукардина при острой ишемии миокарда на экспериментальной модели сахарного диабета 2-го типа (СД2).

**Методы.** В исследовании использовали модель неонатального стрептозотоцинового СД2 у крыс. Индукция СД2 проводилась путем однократного интраперитонеального введения стрептозотоцина, растворенного в цитратном буфере (рН 5,5), в дозе 65 мг/кг новорожденным крысам-самцам линии Вистар в возрасте 4–5 дней. Глобальная ишемия-реперфузия сердца была воспроизведена у взрослых крыс-самцов (8 особей) в аппарате Лангендорфа для исследования изолированного сердца. Крысам опытной группы за 10 дней до операции внутрибрюшинно вводили таукардин (ИЭМ-1660) в дозе 5 мг/кг один раз в день. После фиксации в формалине

и стандартной парафиновой проводки сердец готовили парафиновые срезы задней стенки левого желудочка, которые затем окрашивали гематоксилином-эозином. Реактивные изменения тканей определяли при анализе продольных срезов миокарда, что необходимо для установления поперечной исчерченности миофибрилл, расположенных в цитоплазме мышечных клеток при помощи программы Imagescore (Электронный анализ, Россия).

**Результаты.** Изменения площади лизиса цитоплазмы кардиомиоцитов у крыс после острой экспериментальной ишемии и терапии препаратом таукардин (ИЭМ-1660) по сравнению с площадью клеток у контрольных и интактных животных:

Группа животных	Площадь цитоплазмы с признаками лизиса	
	мкм <sup>2</sup>	%
Интактные (n = 5)	0	0
Контрольные, СД2 (n = 5)	24137,0 ± 2001,2	83,8 ± 5,1
СД2, после терапии таукардином (n = 8)	3165,8 ± 721,0*	8,5 ± 1,9*

*Примечание.* \*  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

Выявленное значительное уменьшение площади лизиса цитоплазмы мышечных клеток сердца можно объяснить сохранением (или повышением) у препарата таукардина ряда свойств его прекурсора — таурина. Механизм действия последнего обычно

связывают с участием в обмене ферментов, влияющих на образование митохондриальных цитохромов и стабилизацией мембран клеток. Предварительное исследование эффектов таукардина выявило его гипогликемическое действие.

**Заключение.** Таким образом, после острой ишемии миокарда в использованной модели экспери-

мента развиваются диффузные лизис цитоплазмы кардиомиоцитов и изменения по типу зернистой дистрофии, интерстициальный отек. Использование препарата таукардин (ИЭМ-1660) при превентивной терапии ишемии миокарда препятствует развитию выраженных дистрофических изменений в клетках сердечной мышцы.

## СТИМУЛЯЦИИ ВАГУСА ФЕНИЛЭФРИНОМ ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ПРОТИВОЭПИЛЕПТИКОВ

© **В.Е. Гмиро, С.Е. Сердюк**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [gmiro2119@gmail.com](mailto:gmiro2119@gmail.com)

**Предпосылки.** Ранее мы обнаружили возможность потенцирования фенилэфрином и адреналином лечебных эффектов малых (пороговых) доз нейротропных средств с одновременным устранением их побочных эффектов. Однако оставался не исследованным вопрос о возможности потенцирования фенилэфрином другими ЦНС-потенциаторами высоких лечебных доз ЦНС-средств. Данное исследование посвящено изучению этой проблемы.

**Цель работы** — изучить влияние пороговой дозы фенилэфрина на антидепрессивное действие амитриптилина и противосудорожное действие диазепамы, а также их побочное седативное действие в высоких дозах.

**Методы.** Эксперименты проводили на анимальных моделях депрессии (тест Порсолта) и эпилепсии (клонические коразоловые судороги), резистентных к действию антидепрессантов и противосудорожных средств даже в высоких терапевтических дозах. Побочное седативное действие веществ оценивалось в тесте «открытое поле» (ОП).

**Результаты.** Нами установлено, что стимуляция желудочных вагусных афферентов фенилэфрином при его оральном введении в пороговых дозах потенцирует противосудорожное действие диазепамы и антидепрессивное действие амитриптилина в высоких терапевтических дозах до максимального уровня, невозможного при их самостоятельном применении, и одновременно устраняет их побочное седативное действие.

**Заключение.** Обсуждается синергидное влияние фенилэфрина и ЦНС-средств на периферические и центральные звенья вагусного стресс-протекторного рефлекса. Предполагается, что потенцирование фенилэфрином лечебного действия и устранение побочных эффектов ЦНС-средств происходит в результате усиления вагусного стресс-протекторного рефлекса, устраняющего лекарственный стресс.

### Литература

1. Gmiro VE, Serdyuk SE. Stimulation of vagus by phenylephrine increases the efficiency and safety of antidepressants and anti-epileptics. *Eur J Gen Medicine*. 2019. <http://dx.doi.org/10.31487/j.EJGM.2019.01.01>.

## ОСОБЕННОСТИ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПРИМАТОВ С ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

© **Н.Д. Гончарова, Т.Э. Оганян, Л.Г. Иванова, О.А. Чигарова, Н.В. Тимошенко**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Минобрнауки России, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, [ndgoncharova@mail.ru](mailto:ndgoncharova@mail.ru)

В последние десятилетия резко возросла заболеваемость такими стресс-зависимыми расстройствами, как депрессии и тревожные состояния, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа (СД2), нейродегенеративные заболевания (Hackett, Steptoe, 2017; Tabak et al., 2017; Amer et al., 2019; Yiallouris et al., 2019). Главной причиной этого феномена, помимо увеличения численности лиц старших возрастных групп, по-видимому, является увеличение психогенной нагрузки на организм человека вследствие расширения диапазона стрессорных воздействий (терроризм, экологическое неблагополучие, урбани-

зация и т. п.). В этой связи существенный теоретический и практический интерес представляет оценка индивидуальной уязвимости индивида к стрессовому воздействию, а также механизмов, лежащих в основе повышенной чувствительности или устойчивости организма к стрессовым факторам окружающей среды.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей реакции на стрессовое воздействие ключевой адаптивной гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГТАС), а также эндокринной функции поджелудочной железы у индивидов с тревожным

и депрессивным психотипом по сравнению с индивидами с обычным нормальным психотипом на модели лабораторных приматов.

**Методы.** В экспериментах использовали 40 молодых и 36 старых физически здоровых самок макак-резус (*Macaca mulatta*) из питомника НИИ медицинской приматологии, обычно содержащихся в вольерах либо клетках, предназначенных для группового содержания. На время экспериментов животных транспортировали в индивидуальные метаболические клетки, размещенные в отдельном помещении с контролируемой температурой и освещением. До начала эксперимента животных адаптировали к новым условиям проживания и процедуре взятия образцов крови в течение 4 недель. На протяжении адаптационного, экспериментального и восстановительного периодов проводили оценку поведения животных, в результате которой были сформированы группы молодых и старых животных с контрольным стандартным поведением (SB) и объединенные группы приматов молодого и старого возраста с тревожным и депрессивно-подобным поведением (DAB). Все молодые животные имели нормальную массу тела, в то время как среди старых приматов можно было идентифицировать не только особей с нормальной, но и избыточной массой тела (ИМ). Животным проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ) натошак с введением стандартной дозы глюкозы (300 мг/кг, внутривенно) в 9.00, тесты с введением кортиколиберина (КРГ) и аргинина вазопрессина (АВП), а также флудрокортизона (ФЛУД) в 15.00 и дексаметазона (ДЕХ) в 9.00. Кроме того, животных подвергали острому стрессовому воздействию (ОСВ) — нежесткой иммобилизации в метаболических клетках в течение 2 ч с началом в 15.00. Образцы крови брали до воздействия и через различные интервалы времени после воздействия. В образцах плазмы крови измеряли концентрацию гормонов (инсулина, С-пептида, АКТГ, кортизола — СОРТ, дегидроэпиандростерона сульфата — ДНЕАС) и ряда биохимических показателей, в том числе глюкозы, холестерина, триглицеридов, общего белка и билирубина.

**Результаты.** В результате проведенных исследований было установлено, что у молодых животных с DAB реакция ГГАС на ОСВ не отличается от реакции ГГАС на аналогичное воздействие у молодых животных с SB (Goncharova, Oganyan, 2018). Однако при этом выявлялся ряд других нарушений в функционировании ГГАС, таких как более высокая реакция АКТГ на тесты с КРГ и АВП, сниженная чувствительность к введению ДЕХ (Goncharova et al., 2015; Goncharova et al., 2019). Кроме того, 10-дневное повторяющееся психоэмоциональное стрессовое воздействие приводило к выраженным нарушениям в стресс-реактивности ГГАС у молодых животных с DAB (Goncharova et al., 2017). У молодых животных с DAB выявлялось также снижение чувствительности бета-клеток островкового аппарата

поджелудочной железы (ОАПЖ) к глюкозе (Гончарова и др., 2019).

При старении отмечалось усиление дисфункций как ГГАС, так и ОАПЖ. При этом более выраженным возрастным нарушениям подвергались эндокринные функции у животных с DAB. Так, старые животные с DAB демонстрировали существенно более высокую реакцию ГГАС на ОСВ, сопровождавшуюся большей величиной подъема концентрации АКТГ, а также молярного соотношения СОРТ/ДНЕАС и концентрации малонового диальдегида, общепризнанных биомаркеров старения (Goncharova, Oganyan, 2018). Реакция ГГАС на тесты с КРГ и АВП, как и у молодых животных, была существенно выше у старых животных с DAB по сравнению со старыми животными с SB (Goncharova et al., 2015). Тест с ФЛУД позволил выявить относительную резистентность ГГАС к ингибирующему эффекту ФЛУД у животных с DAB, сопровождавшуюся выраженным повышением концентрации АКТГ и гиперкортизолемией в вечернее время в базальных условиях (18.00–22.00), период минимальной циркадианной активности ГГАС (Goncharova et al., 2019).

У всех старых животных, независимо от особенностей поведения, выявлялось снижение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность периферических тканей (Гончарова и др., 2019). В то же время, межгрупповые различия выявлялись в функционировании ОАПЖ у старых животных с ИМ, различающихся по поведению. Так, у старых животных с SB и ИМ наряду с повышением величины подъема концентрации глюкозы в первые 5, 15 и 30 мин после введения стандартной дозы глюкозы регистрировалось резкое компенсаторное повышение секреции инсулина и С-пептида через все исследуемые интервалы времени (5, 15, 30, 60 и 120 мин). В то же время, у старых животных с DAB и ИМ в ответ на нагрузку глюкозой отмечалось более выраженное, чем у старых животных с SB и ИМ, повышение концентрации глюкозы и существенно меньшие величины подъема концентрации инсулина и С-пептида через все исследуемые интервалы времени (Гончарова и др., 2019). Кроме того, были выявлены выраженные межгрупповые различия в характере возрастных изменений базальных уровней триглицеридов с повышением у старых особей с SB и ИМ и снижением у старых особей с DAB и ИМ.

**Обсуждение.** Таким образом, при старении у животных с DAB развиваются более выраженные нарушения в функционировании как ГГАС, так и ОАПЖ, особенно у особей с ИМ. Поскольку гиперкортизолемию отводится важная роль в патофизиологии психических расстройств, в частности депрессии и тревоги (Yiallouris et al., 2019; Amer et al., 2019), инсулинорезистентности и СД2 (Tabak et al., 2014; van den Beld et al., 2018), можно полагать, что гиперкортизолемия является важнейшим фактором развития у старых особей с DAB с ИМ не только инсулинорезистентности и нарушенной глюкозотолерантности.

рантности, характерной также и для старых особей с СВ и ИМ, но и истощения секреторной активности ОАПЖ, которая увеличивает риск развития СД2, а также депрессий и тревожных состояний. Важным патофизиологическим фактором в возрастных дисфункциях ОАПЖ у животных с DAB, по-видимому, является и более выраженное возрастное снижение адреналовой секреции DHEAS, участвующим в поддержании чувствительности периферических тканей к инсулину (Clark et al., 2018). Следует отметить также большое значение гиперкортизолемии для индукции свободнорадикальных процессов в клетках (Goncharova et al., 2008), а свободных радикалов в иницировании ожирения и повреждений ОАПЖ (Wellen KE, Hotamisligil, 2005). В свою очередь, неспособность ОАПЖ к адекватному компенсаторному повышению секреции инсулина при нагрузке глюкозой может явиться важным патогенетическим фактором, способствующим развитию не только СД2, но и болезни.

**Заключение.** Альцгеймера у индивидов старших возрастных групп (Benedict C., Grillo C.A., 2018). Настоящие данные, полученные в эксперименте на естественной модели приматов с DAB и СВ, указывают на необходимость учитывать особенности поведения индивидов в условиях мягкого/умеренного стресса для расчета риска заболевания данных индивидов в процессе старения СД2, депрессиями и тревожными расстройствами и, по-видимому, нейродегенеративными заболеваниями.

#### Литература

- Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress – a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:547-560.
- Tabak AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimaki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:236-245.
- Amer AAA, Zhu Y, Wei S, et al. Relationship Between White Matter Integrity and Plasma Leptin Levels in Drug-Naïve and Medicated Patients With Major Depressive Disorder. *Front Neurosci.* 2019;13:article 707. doi: 10.3389/fnins.2019.00707.
- Yiallouris A, Tsioutis C, Agapidaki E, et al. Adrenal Aging and Its Implications on Stress Responsiveness in Humans. *Front Endocrinol.* 2019;10:article 54. doi: 10.3389/fendo.2019.00054.
- Goncharova ND, Oganyan TE. Age-related differences in stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of nonhuman primates with various types of adaptive behavior. *Gen Comp Endocrinol.* 2018;258:163-72. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.08.007
- Goncharova ND, Oganyan TE, Marenin VYu. Age-specific and individual features of vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in primates. *Bull Exp Biol Med.* 2015;158:804-807.
- Goncharova N, Chigarova O, Rudenko N, Oganyan T. Glucocorticoid Negative Feedback in Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Rhesus Monkeys With Various Types of Adaptive Behavior: Individual and Age-Related Differences. *Front Endocrinol.* 2019;10:article 24. doi: 10.3389/fendo.2019.00024.
- Goncharova ND, Chigarova OA, Oganyan TE. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal system to repeated moderate psychoemotional stress exposure is associated with behavioral parameters. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163:95-98. doi: 10.1007/s10517-017-3746-6
- Goncharova ND, Ivanova LG, Oganyan TE, Vengerin AA. Features of Endocrine Function of the Pancreas with Aging in Nonhuman Primates with Various Types of Adaptive Behavior. *Adv Gerontol.* 2019;9(4):389-395. doi: 10.1134/S2079057019040076.
- Van den Beld AW, Kaufman J-M, Zillikens MC, et al. The physiology of endocrine systems with aging. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:647-658. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30026-3
- Clark BJ, Prough RA, Kling CM. Chapter Two – Mechanisms of Action of Dihydroepiandrosterone. *Vitamines and Hormones.* 2018;108:29-73.
- Goncharova ND, Marenin VYu, Bogatyrenko TN. Stress, Aging and Reliability of antioxidant enzyme defence. *Curr Aging Sci.* 2008;1:22-29.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-1119. doi: 10.1172/JCI25102.
- Benedict C, Grillo CA. Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review. *Front Neurosci.* 2018;12:article 215.

## ОЦЕНКА ДОЗОЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ АНКСИОЛИТИКОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА НА ПРИМЕРЕ ДИАЗЕПАМА У *DANIO RERIO*

© А.С. Девяшин, А.А. Блаженко, В.А. Лебедев, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, bychkov@mail.ru

**Цель** — исследовать действие анксиолитика бензодиазепинового ряда диазепам при сравнении с ранее изученным действием феназепам у *Danio rerio*.

**Методы.** Использовали тест стресса новизны: рыбу помещали сначала в мерный стакан с растворенным фармакологическим веществом (или водой),

а затем — в просмотровый аквариум на 6 мин, где автоматически регистрировали траекторию движения, длину пути, число перемещений в верхнюю часть аквариума, время пребывания в нижней части аквариума, число и время паттерна «фризинг».

**Результаты.** Показано, что в ответ на новизну помещения в просмотровый аквариум рыбы реагируют

погружением на дно, увеличением фризинга и снижением числа перемещений в верхнюю половину аквариума. На фоне введения диазепама рыбы находились уже не только в нижней, но и в верхней части просмотрового аквариума. Фармакологический анализ анксиолитического действия диазепама у *Danio rerio* показал, что анксиолитик в определенном диапазоне доз 1–10 мг/л снижает (по сравнению с контрольной группой рыб) число и время фризинга, увеличивает число перемещений в верхнюю половину аквариума и время плавания в последней. Диазепам вызывает растормаживание двигательной активности в дозах 1 и 5 мг/л, что может

объясняться действием малых доз транквилизаторов на пресинаптические ГАМК-А ауторецепторы. В дозе 20 мг/л диазепам оказывает депримирующий эффект.

**Заключение.** Диазепам действует у *Danio rerio* в более высоком диапазоне доз (1–10 мг/л), чем феназепам (0,1–1 мг/л). В то же время для диазепама характерен куполообразный дозозависимый эффект в отличие от действия феназепама. Перспектива использования *Danio rerio* в качестве животной модели в поведенческой фармакологии не уступает (а даже по ряду позиций превосходит) исследованиям на грызунах.

## ПЕПТИДНЫЕ И НЕПЕПТИДНЫЕ АКТИВАТОРЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ

© **К.В. Деркач, А.О. Шпаков**

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, [derkach\\_k@list.ru](mailto:derkach_k@list.ru)

Ключевую роль в регуляции функций репродуктивной системы играет гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось. Ее основными регуляторами являются гонадотропины — лютеинизирующий и фолликуло-стимулирующий гормоны (ЛГ и ФСГ) и гипофизарный хорионический гонадотропин, продуцируемые гонадотрофами передней доли гипофиза, гипоталамический пептид гонадолиберин, функционирующий как стимулятор секреции ЛГ и ФСГ, а также половые стероидные гормоны, вырабатываемые гонадами — яичниками у женщин и семенниками у мужчин. Однако даже непродолжительное применение гонадолиберина и его агонистов, как и применение антагонистов гонадолиберина, вызывает подавление активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и устойчивое снижение уровней эндогенных гонадотропинов и половых стероидных гормонов. Побочные эффекты возникают и при использовании фармакологических препаратов гонадотропинов — рекомбинантных форм ЛГ, ФСГ и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), а также природных, выделяемых из мочи форм ФСГ и ХГЧ. При этом основным недостатком рекомбинантных форм гонадотропинов является их существенное отличие по структуре и активности от природных форм гормонов, что приводит к гиперактивации рецепторов ЛГ/ХГЧ и ФСГ в клетках репродуктивной системы. Мочевые формы гонадотропинов характеризуются наличием биологически активных примесей, а также гетерогенностью состава. В последние годы ведется интенсивный поиск гормональных и негормональных регуляторов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Среди них аналоги  $\alpha$ -меланокитстимулирующего гормона и кисспептина, как пептидной, так и непептидной природы. Связываясь с М4-меланокортиновыми и кисспептиновыми рецепторами, локализованными на гипоталамических гонадолиберин-экс-

прессирующих нейронах, они стимулируют синтез и секрецию ими гонадолиберина. Другим классом стимуляторов продукции гонадолиберина являются лептин и его аналоги с повышенной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, которые, связываясь с лептиновыми рецепторами, активируют гипоталамические нейроны, экспрессирующие кисспептин и проопиомеланокортин, прекурсор пептидов меланокортинового семейства. Значительный интерес представляют данные о стимулирующем влиянии на мужскую и женскую репродуктивную систему метформина, который является препаратом первой линии выбора при лечении метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический эффект метформина в отношении восстановления репродуктивных функций у мужчин и женщин обусловлен как его положительным влиянием на метаболические и гормональные показатели при этих заболеваниях, так и непосредственным воздействием на все основные звенья гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, включая гипоталамические гонадолиберин-экспрессирующие нейроны и стероидогенные и генеративные клетки гонад. В последние годы для улучшения функционирования репродуктивной системы используют витамин D, который нормализует как процесс стероидогенеза, так и созревание фолликулов и сперматозоидов. Дефицит витамина D приводит к снижению фертильности и дефициту половых стероидных гормонов, а его избыток — к усилению апоптоза стероидогенных и генеративных клеток. Вследствие этого необходима разработка подходов, обеспечивающих эффективный контроль уровня биологически активных форм витамина D в крови и фолликулярной жидкости.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и ДНТ (грант № 18-515-45004 ИНД\_а) и государственного задания (№ АААА-А18-118012290427-7).

## ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМЫХ С-ПЕПТИДА И ИНСУЛИНА НА УРОВНИ ТЕСТОСТЕРОНА И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У САМЦОВ КРЫС С УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

© *К.В. Деркач, В.М. Бондарева, Н.Е. Басова, А.О. Шпаков*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, [derkach\\_k@list.ru](mailto:derkach_k@list.ru)

В условиях сахарного диабета 1-го типа развивается не только острый дефицит инсулина, но также и недостаточность С-пептида, который образуется в панкреатических  $\beta$ -клетках в эквивалентных с инсулином количествах при протеолитическом расщеплении молекулы проинсулина. Если раньше С-пептид рассматривали как биохимический маркер продукции инсулина, то в последние десятилетия накопились доказательства того, что С-пептид является модулятором и положительным регулятором инсулиновых сигнальных путей, а также способен через специфичные к нему рецепторы активировать внутриклеточные сигнальные каскады, в том числе 3-фосфоинозитидный путь, каскад митогенактивируемых протеинкиназ, NO-зависимые сигнальные пути. Нами ранее было установлено, что интраназальное введение С-пептида крысам с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа компенсирует дефицит С-пептида в ЦНС и тем самым улучшает метаболические и гормональные показатели, нарушенные в условиях диабетической патологии. Одной из причин этого может быть восстановление активности инсулиновых сигнальных путей в гипоталамусе и других структурах мозга. Основываясь на этом, мы предположили, что нормализация функций инсулиновой системы в мозге диабетических крыс при совместном интраназальном введении им инсулина и С-пептида является из подходов для восстановления функций гонадной и тиреоидной систем, нарушенных при диабетической патологии. *Целью работы* было исследование влияния лечения самцов крыс Вистар с умеренно выраженным диабетом 1-го типа, который вызывали однократной обработкой низкой дозой стрептозотоцина (35 мг/кг), с по-

мощью интраназально вводимой смеси С-пептида (36 мг/крысу в сутки) и инсулина (20 мг/крысу в сутки) на уровни тестостерона и тиреоидных гормонов. Лечение проводили на протяжении девяти дней, препараты вводили дважды в день. Интраназальное введение крысам инсулина и С-пептида приводило к небольшому ослаблению гипергликемии, несмотря на сохраняющийся сниженный уровень инсулина в крови, а также вызывало восстановление сниженных при диабете уровней трийодтиронина и тестостерона. Лечение С-пептидом и инсулином вызывало нормализацию уровня тиреотропного гормона в крови, который был повышен у диабетических крыс. Наряду с этим отмечали повышение уровня ЛГ, сниженного при диабете. Таким образом, нами впервые показано, что при совместном интраназальном введении инсулина и С-пептида у самцов крыс с умеренно выраженной формой сахарного диабета 1-го типа частично восстанавливались функции тиреоидной и гонадной систем, что обусловлено вызываемым С-пептидом улучшением инсулиновых сигнальных путей в гипоталамусе в условиях дефицита инсулина и С-пептида. При этом механизмы, лежащие в основе этих эффектов различаются. В случае тиреоидной системы важную роль играет повышение под влиянием интраназально вводимых С-пептида и инсулина чувствительности тироцитов к ТТГ, в то время как в случае гонадной системы значительный вклад вносит нормализация уровня гонадотропинов и повышение их стимулирующего влияния на стероидогенные клетки.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № 18-015-00144) и государственного задания (№ АААА-А18-118012290427-7).

## РАЗРАБОТКА НОВОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА НА ОСНОВЕ СТРУКТУРЫ ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНА

© *К.В. Деркач<sup>1</sup>, В.Н. Сорокоумов<sup>1,2</sup>, А.А. Бахтюков<sup>1</sup>, А.О. Шпаков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, [derkach\\_k@list.ru](mailto:derkach_k@list.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии, Санкт-Петербург

Разработка фармакологических препаратов, эффективно снижающих активность рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) при ТТГ-зависимых опухолях и болезни Грейвса, представляет собой одну из актуальных проблем современной эндокринологии. Наибольший интерес здесь представляют низкомолекулярные антагонисты и инверсионные агонисты

рецептора ТТГ, которые связываются с его аллостерическим сайтом, локализованным внутри образованного семью гидрофобными спиральями трансмембранного канала. Они могут ингибировать не только стимулированную ТТГ или антителами активность рецептора ТТГ, но и снижать его базальную активность, повышенную при некоторых ТТГ-зависимых

опухолях. Ранее нами и другими авторами на основе структуры тиено[2,3-*d*]пиримидина были разработаны аллостерические регуляторы рецептора лютеинизирующего гормона, чей аллостерический сайт сходен с таковым рецептора ТТГ. Цель принятого исследования состояла в разработке и изучении нового тиено[2,3-*d*]пиримидинового производного 5-амино-*N*-(*m*реп-бутил)-4-(4-иодфенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (ТР48) с активностью функционального антагониста рецептора ТТГ, способного ингибировать базальную и стимулированную тиролиберинотропную продукцию тиреоидных гормонов у самцов крыс Вистар. В экспериментах *in vitro* показано, что преинкубация фракций мембран, выделенных из щитовидной железы крыс, с ТР48 ( $10^{-6}$  и  $10^{-4}$  М) не влияла на базальную активность аденилатциклазы, которая является основной мишенью ТТГ в тироцитах, но ингибировала стимулирующий эффект на нее  $10^{-8}$  М ТТГ ( $p < 0,05$ ). Введение самцам крыс ТР48 через 3,5 ч снижало уровни свободного тироксина и трийодтиронина, а также подавляло экспрессию гена *Nis*, кодирующего

$\text{Na}^+/\text{I}^-$ -котранспортер, и гена *Tshr*, кодирующего рецептор ТТГ. Обработка крыс тиролиберинотропным стимулятором продукции ТТГ, повышала уровни всех функционально важных форм тиреоидных гормонов в крови, увеличивала экспрессию генов *Tg*, *TPO* и *Dio2*, кодирующих тиреоглобулин, тиреопероксидазу и D2-деиодиназу, и снижала экспрессию гена *Tshr* в щитовидной железе. Предварительная обработка крыс с помощью ТР48 снижала стимулированные тиролиберинотропные уровни тироксина и экспрессию генов *Tg* и *Dio2* при сохранении низкого уровня экспрессии гена *Tshr*. Таким образом, разработано тиено[2,3-*d*]пиримидиновое производное ТР48 с активностью антагониста рецептора ТТГ, которое в условиях *in vitro* ослабляет стимулированную ТТГ активность аденилатциклазы в тироидальных мембранах и в условиях *in vivo* при введении крысам снижает у них как базальные, так и стимулированные тиролиберинотропные уровни тиреоидных гормонов в крови и экспрессию генов тироидогенеза в щитовидной железе.

Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 19-75-20122).

## ЧИСЛО И ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ К ТЕСТОСТЕРОНУ КАК МАРКЕР МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КИССПЕПТИН-ГОНАДОЛИБЕРИНОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

© **А.В. Дробленков, Н.А. Попковский, В.А. Раптанова, Р.Н. Маградзе, А.Д. Лисовский, П.С. Бобков, А.А. Байрамов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [andrei.droblenkov@mail.ru](mailto:andrei.droblenkov@mail.ru)

Изучение закономерностей цитодифференцировок под воздействием половых стероидов в условиях нормы и патологии является предметом активного исследовательского интереса. Вместе с тем значение недостаточности тестостерона для структурного гомеостаза нейронов комплекса аркуатных ядер гипоталамуса, синтезирующих регуляторные нейропептиды — кисспептины и ряд других, воздействующих на выработку гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), мало изучены.

**Цель исследования** — установление реактивных изменений, количества рецепторов к тестостерону (РТС) и особенностей их распределения в нейронах медиального аркуатного ядра гипоталамуса (МАЯ) при экспериментальном гипогонадизме, а также обратимости этих изменений после восстановительной терапии.

**Методы.** У самцов крыс Вистар (16 особей) моделировали гипогонадизм путем удаления одной гонады на 2–3-й день постнатальной жизни и исследовали гистологические срезы каудальной части МАЯ у молодых животных (4 мес.) при отсутствии и осуществлении заместительной терапии. Контрольную группу составляли интактные самцы аналогичного возраста (8 особей). В середине лево- и правосторонних частей МАЯ на площади 0,01 мм<sup>2</sup> определяли реактивные изменения тел нейронов, производи-

ли подсчет числа неизмененных/малоизмененных и теневидных форм этих клеток после окрашивания срезов методом Ниссля. Устанавливали также число и долю тел нейронов, различавшихся по степени экспрессии РТС и особенностям их локализации внутри клеток. Для идентификации РТС использовали мышинные антитела, клон F3 (Cloud-Clone Corp., Китай) в концентрации 500 мкг/мл, набор вторичных антител VECTASTAIN ABC, США, и хромоген DAB. Морфометрическое исследование производили, используя сканер Pannoramic-250 Flash III (Венгрия) и программу 3DHISTECH (Венгрия). Различия средней величины и ее ошибки считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Установлено, что нейроны МАЯ содержат большое количество РТС, которые распределены в различных частях их тела. При гипогонадизме происходит перераспределение РТС и снижение степени их экспрессии (количества). Сгущение РТС в области оболочки ядра и плазмолеммы, образование конгломератов в ядре и цитоплазме было характерно нейронам с умеренной экспрессией. В цитоплазме и в области плазматической мембраны рецепторы отсутствовали у клеток со слабой и очень низкой экспрессией. Снижение степени экспрессии РТС при гипогонадизме сопряжено с уменьшением площади тела и гибелью части нейронов.

**Заключение.** Выявленные дегенеративные тестостерон-зависимые изменения нейронов МАЯ, которые синтезируют гонадотропный гормон или пептиды, влияющие на его выработку, могут обусловить уменьшение высвобождения гонадолиберина, вторичное снижение синтеза андрогенов и ре-

ализацию морфофункциональных проявлений его вторичного дефицита. Заместительная терапия частично компенсирует дегенеративные изменения нейронов, восстанавливает интенсивность экспрессии РТС, однако не влияет на процесс гибели нервных клеток.

## ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АМИНОТИОЛОВЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© *А.В. Евсеев*<sup>1</sup>, *Д.В. Сурменев*<sup>1</sup>, *А.Э. Беленький*<sup>2</sup>, *М.А. Евсеева*<sup>1</sup>, *В.А. Переверзев*<sup>3</sup>, *Д.В. Сосин*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, *hyroxia@yandex.ru*;

<sup>2</sup> ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», Брянск, *belenky1967@yandex.ru*;

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, *Pereverzev2010@mail.ru*

Известно, что остро формирующаяся гипобарическая гипоксия (ОГГ) представляет собой состояние, осложняющее деятельность человека в ходе выполнения профессиональных задач. Многие исследователи считают перспективной идею повышения устойчивости организма к гипоксии с помощью лекарственных веществ, в том числе упоминаются и новые химические соединения, эффект которых порой значительно превосходит результат действия «классических» средств. В начале нулевых годов XXI века среди такого рода находок был замечен ряд металлокомплексов, включающих помимо металла в качестве координатора тот или иной лиганд — природное биологически активное вещество.

**Цель** — подтвердить на модели острой гипобарической гипоксии ранее установленный защитный эффект некоторых металлокомплексных соединений, сравнить их эффективность с таковой для аминотиоловых антигипоксантов.

**Методы.** Мыши-самцы ( $n = 60$ ), после введения металлокомплексных соединений  $\pi Q2721$ ,  $\pi Q1553$ ,  $\pi Q2116$  и веществ сравнения амтизола и суназола (сукцинат содержащее производное амтизола), подвергались воздействию ОГГ. Вещества вводили однократно в/бр в дозе 50 мг/кг в водном растворе. Период инкубации составил 60 мин. Моделирование у животных состояния ОГГ осуществляли путем разряжения окружающего их атмосферного воздуха до 185 мм рт. ст., что соответствовало высоте 11 000 м над уровнем моря — «смертельная площадка». Мышей контрольной и 5 опытных групп поочередно помещали под стеклянный колпак насоса Камовского. «Подъем» производили со скоростью 50 м/с. Защитный эффект оценивали по показате-

лю «резервное время» — времени выдерживания гипоксии на заданной «высоте». У животных осуществляли замеры ректальной температуры электротермометром до начала опыта, а также через 60 мин после введения веществ, непосредственно перед подъемом на «высоту». Все результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики.

**Результаты.** По итогам экспериментов, «резервное время» для контрольной группы составило  $3,56 \pm 1,51$  мин. При этом, защитное действие в той или иной мере продемонстрировали все исследуемые вещества, в разной степени понижавшие ректальную температуру — от 2 до 8 °С. Из трех металлокомплексных соединений наименьший защитный эффект наблюдали после введения вещества  $\pi Q2116$  —  $12,63 \pm 2,17$  мин. Вещество  $\pi Q1553$  повышало резистентность мышей до  $18,25 \pm 5,35$  мин, что в 5 раз выше контроля ( $p < 0,005$ ). Наиболее эффективным оказалось вещество  $\pi Q2721$ . «Резервное время» в группе составило  $26,75 \pm 3,47$  мин, то есть в 7,5 раза повысило показатель контрольной группы ( $p < 0,005$ ). Что касается амтизола и суназола, то в условиях ОГГ первый обеспечил результат в  $15,34 \pm 2,46$  мин ( $p < 0,002$ ), что слабее эффекта  $\pi Q1553$  и  $\pi Q2721$ . При этом защитное действие суназола было сомнительным ( $5,15 \pm 1,08$  мин).

**Заключение.** Таким образом, металлокомплексные соединения  $\pi Q1553$  и  $\pi Q2721$  в условиях ОГГ в дозе 50 мг/кг проявили себя как эффективные антигипоксанты, защитный эффект которых оказался более выраженным, чем у «классических» аминотиоловых антигипоксических средств, использованных в той же дозе.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ В МОДЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© Н.В. Жесткова<sup>1</sup>, М.А. Петросян<sup>1,2</sup>, Ж.Н. Тумасова<sup>1</sup>, Л.С. Полянских<sup>1</sup>, Н.Н. Балашова<sup>1</sup>, Е.В. Базиян<sup>1</sup>, А.В. Разыграев<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, mariya@labpharm.spb.ru;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

<sup>4</sup> ФГБУН «Зоологический институт» РАН, Санкт-Петербург

Проблема медикаментозной коррекции неинфекционных заболеваний печени при беременности остается чрезвычайно трудной задачей. Несмотря на большое количество гепатопротекторов, желчегонных, антацидных и антигистаминных препаратов добиться полного купирования клинических симптомов и устранить патологические изменения в биохимических показателях крови не представляется возможным. Терапия заболеваний сводится к попыткам проведения патогенетического и симптоматического лечения, при этом этиологического лечения нет.

Ранее нами была разработана модель острого поражения печени на позднем сроке беременности с использованием тилоксапола (объект — самки крыс на 15–18-ом днях беременности), в которой меняются многие клинически значимые показатели биохимии сыворотки крови.

Целью настоящего исследования было проведение медикаментозной коррекции смоделированной патологии препаратами, имеющими разную фармакодинамическую направленность. В задачи входила проверка эффективности широко используемых гепатопротекторов — эссенциальных фосфолипидов и S-аденозилметионина — в нормализации биохимических показателей сыворотки крови в модели острого поражения печени у крыс на позднем сроке беременности.

**Методы.** Крысам на фоне ежедневных внутривенных инъекций тилоксапола (Sigma Aldrich) (300 мг/кг), проводимых с 15-го по 18-й дни беременности, назначали препарат Гептрал (Abbott S.r.l., Италия) — 35 мг/кг либо «Эссенциале» (Sanofi-Aventis, Франция) — 50 мг/кг. Препараты вводили ежедневно с 16-го по 18-й дни беременности. Также на отдельных выборках проверяли собственно влияние тилоксапола, Эссенциале и Гептрала в тех же дозах и в те же сроки на показатели биохимии сыворотки крови. Статистические сравнения проводили с использованием критерия Уилкоксона–Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На фоне инъекций тилоксапола было получено статистически значимое увеличение активности ферментов АЛТ, АСТ и ГлДг, что свидетельствует о развитии выраженного цитолитического

синдрома с поражением митохондрий. Также отмечается резкое повышение уровней триглицеридов и холестерина, что может быть связано с развитием острой жировой инфильтрации гепатоцитов. Снижение активности холинэстеразы свидетельствует в пользу формирования печеночно-клеточной недостаточности. У здоровых беременных крыс активность щелочной фосфатазы (ЩФ) снижается от 15-го дня к концу беременности, а под действием тилоксапола в ряде случаев наблюдалось ее увеличение. При применении Эссенциале отмечалось снижение уровня АЛТ и ЩФ до нормальных значений, а также снижение концентрации триглицеридов, но при этом не отмечалось статистически значимого влияния на активности холинэстеразы и ГлДг. Применение Гептрала не продемонстрировало существенного влияния на показатели цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности. Наибольшую эффективность имели эссенциальные фосфолипиды.

В настоящем исследовании удалось обнаружить так называемые «нежелательные» побочные эффекты применяемых препаратов. В частности, при применении Гептрала существенно повышается уровень мочевины у здоровых беременных крыс, а при применении Эссенциале, вероятно, увеличивается активность АСТ.

**Заключение.** Таким образом, применение эссенциальных фосфолипидов и S-аденозилметионина при остро возникающих поражениях печени (на примере смоделированной острой жировой дистрофии) продемонстрировало их невысокую эффективность. Но, учитывая существенное влияние эссенциальных фосфолипидов на обмен триглицеридов и показатели цитолиза, возможно эффективное их применение при такой патологии, как неалкогольная жировая дистрофия печени в стадии стеатоза или стеатогепатита, в том числе при беременности. Что касается препаратов S-аденозилметионина, то их применение возможно при гепатитах разной этиологии (токсические, лекарственно-индуцированные, аутоиммунные). При этом имеет смысл рекомендовать применение препарата под контролем уровня мочевины. Также необходимо отметить, что данные препараты применялись как монотерапия. Возможно, их сочетанное применение позволит повысить эффективность лечения заболеваний печени.

## РЕГИОНАРНЫЕ МЕТОДЫ АНЕСТЕЗИИ КАК СРЕДСТВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

© **О.Н. Забродин, В.И. Страшнов**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ozabrodin@yandex.ru

В исследованиях школы С.В. Аничкова (Аничков С.В. и др., 1969; Заводская И.С., Морева Е.В., 1981) показано, что раздражение пилородуоденальной и аортальной рефлексогенных зон у крыс, кроликов и морских свинок или общее их электро-раздражение приводят к развитию дистрофических и деструктивных изменений в сердце, печени, слизистой оболочке желудка, поджелудочной железе (нейрогенной, рефлекторной дистрофии). Эти изменения предупреждались введением перед раздражением нейротропных средств, ослабляющих афферентную импульсацию на уровне ретикулярной формации ствола мозга или эфферентную импульсацию по симпатическим нервам и препятствующих гиперактивации симпатико-адреналовой системы (САС). Фармакологический анализ выявил ведущую роль в развитии дистрофических изменений в органах повышенного высвобождения из симпатических окончаний норадреналина (НА) и последующего его истощения в адренергических терминалях. В отличие от симпатолитиков, адреноблокаторы, защищая от развития дистрофических повреждений, не препятствовали высвобождению НА из симпатических окончаний и истощению в них содержания НА, указывая на участие в возникновении указанных повреждений повышенного выделения адреналина (А) из мозгового слоя надпочечников.

Торакальные и абдоминальные операции в условиях общей анестезии (ОА) сопровождаются раздражением рефлексогенных зон и интерорецепторов тканей и органов, повышенной активностью САС и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систе-

мы (ГГАС), увеличением уровня НА, А и кортизола в крови и моче. Это приводит к спазму периферических сосудов, нарушению микроциркуляции, гипоксии, ацидозу, активации ПОЛ, повреждению в оперируемых органах (сердце, легкие, СОЖ) структуры, в частности, ультраструктуры клеточных митохондрий, отмеченному при развитии экспериментальной нейрогенной дистрофии. Подобные повреждения в органах предупреждаются в клинике с помощью регионарной анестезии (РА): эпидуральной анестезии (ЭА), спинальной анестезии — СА или их сочетания с ОА — сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (Забродин О.Н. и др., 1981; Забродин О.Н., Страшнов В.И., 2001; Страшнов В.И. и др., 2006, 2015). Защитные эффекты РА при упомянутых операциях связаны с афферентной и эфферентной блокадой соматических и симпатических нервов и препятствием гиперактивации САС и ГГАС. Такие эффекты отмечены при торакальных, абдоминальных, сосудистых, урологических, травматологических и ортопедических операциях (Rodgers A., et al., 2000).

**Заключение.** Сходство в механизмах защитного действия РА в клинике и нейротропных блокаторов в эксперименте позволяет рассматривать последнее в качестве экспериментального обоснования применения РА для предупреждения интра- и послеоперационных осложнений. Вместе с тем наличие симпатолитического действия в эффектах ЭА и СА позволяет предположить, что в развитии интра- и послеоперационных осложнений имеется нейро-дистрофический компонент, связанный с гиперактивацией САС.

## СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ СТРЕСС-СИСТЕМ У ВЕТЕРАНОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

© **Н.С. Зайцева<sup>1</sup>, Л.П. Сизякина<sup>1</sup>, Л.В. Мортолог<sup>2</sup>, А.П. Ливарский<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов, n.zaitseva@list.ru;

<sup>2</sup> ФГКУ «1602 Военный клинический госпиталь» ЮВО, Ростов-на-Дону

Важнейшей детерминантой адаптационных изменений при стрессорных воздействиях является конвергенция нейральных и гуморальных афферентных сигналов на уровне гипоталамуса — центрального звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако лежащие в ее основе интегративные механизмы остаются до конца не выясненными. Любой конфликт, особенно вооруженный, не обходится без осложнений, которые не заканчиваются с окончанием конфликта или выходом из участия. Эти осложнения достаточно долго сопровождают социум и личность уже в условиях

бесконфликтной, мирной жизни. Наиболее ярко это можно наблюдать у людей, непосредственно принимавших участие в вооруженных конфликтах и стоящих перед необходимостью адаптации уже теперь к мирным условиям.

**Цель исследования:** изучить эндокринные механизмы прогрессирования дезадаптационных расстройств у ветеранов боевых действий в отдаленном периоде наблюдения.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 75 ветеранов боевых действий на территории Северного Кавказа (1994–2001 гг.), у которых

во время участия в боевых действиях впервые зарегистрированы гипертензивные реакции, трансформировавшиеся в последующем в коморбидную сердечно-сосудистую патологию. Настоящее исследование выполнено спустя  $19,5 \pm 3,8$  года после участия в спецоперациях. Средний возраст обследуемых —  $58,8 \pm 2,46$  года. Кровь для определения гормональных показателей брали из вены в утренние часы (8.00) натощак. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 7.0.

**Результаты.** Оценка содержания гормонов адаптационных контуров не выявила изменений, выходящих за референсные пределы. Однако уровень кортизола в группе ветеранов боевых действий был достоверно выше чем в группе сравнения. Достоверное повышение уровня пролактина в крови ветеранов боевых действий свидетельствовало о функциональном напряжении центральных звеньев эндокринной

регуляции и о сохранности важнейшего компенсаторного звена адаптационных реакций. Именно пролактин поддерживает определенный, сбалансированный уровень основных стресс-гормонов (кортизол) для поддержания адаптации. Кроме того, отмечена тенденция к снижению содержания тиреотропного гормона гипофиза у ветеранов боевых действий, что в совокупности с выявленными изменениями уровня кортизола свидетельствует о функциональном напряжении гипофизарно-тиреоидной системы в основной группе наблюдения.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты указывают на сохраняющееся функциональное напряжение в деятельности гормональных контуров регуляции у ветеранов боевых действий. Активирование межгормональных связей сопровождается усилением вклада адаптивных гормонов в поддержание и прогрессирование дезадаптивных расстройств у этой категории пациентов.

## ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА ПРИ ЕГО ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ $Na^+/K^+$ -АТФАЗЫ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ КРЫС ПРИ ДВУХСОСУДИСТОЙ ИШЕМИИ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА И РЕПЕРФУЗИИ

© **И.И. Зорина, И.О. Захарова, Л.В. Баюнова, Н.Ф. Авророва, А.О. Шпаков**

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, zorina.inna.spb@gmail.com

Нарушение кровоснабжения головного мозга вследствие оперативного вмешательства, травмы, закупорки церебральных сосудов, гипотензии или инфаркта миокарда приводит к истощению запасов энергии, которое является губительным для нервной ткани. Восстановление кровотока и последующая реперфузия тканей головного мозга приводит к усилению запущенных в ходе ишемии нейродегенеративных процессов. Окислительный стресс, развивающийся при ишемии-реперфузии (ИР) мозга, приводит к окислительной инактивации  $Na^+/K^+$ -АТФазы, на поддержание функционирования которой тратится более 70 % энергетических ресурсов нейронов, поэтому активность этого транспортера отражает функциональное состояние нейронов. Нейропротекторное действие инсулина интенсивно изучается, показаны антиоксидантные и антиапоптотические эффекты инсулина при окислительном стрессе в условиях *in vitro*. Демонстрирована перспективность интраназального введения инсулина для коррекции нейродегенеративных заболеваний. Однако защитный эффект инсулина при ИР головного мозга остается не исследованным. Решению этой проблемы и было посвящено настоящее исследование.

Инсулин вводили крысам интраназально (0.5 IU/животное) за 60 мин до начала ишемии переднего мозга. Для моделирования ишемии переднего мозга проводили окклюзию обеих сонных артерий с ис-

пользованием сосудистых зажимов в сочетании с контролируемой гипотензией. Контроль артериального давления осуществляли с использованием прибора Систола («Нейроботикс», Россия). Ишемию переднего мозга проводили в течение 20 мин, затем клипсы разжимали для реперфузии головного мозга. Через 1 ч после начала реперфузии выделяли кору больших полушарий, которую использовали для определения активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы, проведения иммуноблоттинга с целью оценки содержания каталитической  $\alpha 3$ -субъединицы  $Na^+/K^+$ -АТФазы. В качестве контроля использовали ложно-оперированных животных (ЛО), которым проводили препарирование артерий без их окклюзии. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics с использованием *t*-критерия Стьюдента.

С помощью иммуноблоттинга показано, что ИР приводила к снижению активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы (на 31 % по сравнению с ЛО-крысами,  $p < 0,01$ ) и уменьшению содержания  $\alpha 3$ -субъединицы  $Na^+/K^+$ -АТФазы в коре больших полушарий мозга (на 30 % по сравнению с ЛО-крысами,  $p < 0,05$ ). Интраназальное введение инсулина предотвращало вызываемое ИР снижение активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы в коре мозга ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим, превентивное интраназальное введение инсулина приводило к нормализации уровня  $\alpha 3$ -субъединицы в коре мозга крыс, подвергнутых ИР ( $p < 0,05$ ). Ранее мы показали, что инсулин оказы-

вает антиоксидантное действие и снижает процессы перекисного окисления липидов в коре мозга при ИР, что может быть одной из причин нормализации экспрессии и активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в условиях ИР. Выявленная нами нормализация уровня каталитической  $\alpha$ 3-субъединицы, типичной для нейронов, как мы полагаем, является следствием активации

транскрипции кодирующего ее гена, поскольку промотор этого гена содержит сайты для связывания транскрипционного фактора CREB, контролируемого в ЦНС, в том числе инсулином.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-315-00285) и государственного задания (№ АААА-А18-118012290427-7).

## ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ДОФАМИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В МОЗГЕ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

© А.С. Зубов<sup>1</sup>, А.Г. Караев<sup>2</sup>, Н.С. Пестерева<sup>1</sup>, Т.В. Тютюнник<sup>1,3</sup>, М.Н. Карпенко<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, a.s.zubov96@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург

Глибенкламид (ГД) — сахароснижающий препарат на основе сульфонилмочевины, применяемый во многих странах как средство терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2). Однако действие глибенкламида на ЦНС, в частности, на нейромедиаторный обмен, до сих пор плохо изучено. Поскольку СД2 преимущественно страдают люди имеющие, как правило, в анамнезе заболевания, связанные с развитием хронического воспалительного процесса, целью данного исследования было изучить дозозависимое влияние хронического введения ГД на содержание дофамина (ДА) и его метаболитов в стриатуме и гиппокампе крыс в норме и при эндотоксинемии.

**Методы.** В экспериментах использовали четыре группы самцов крыс Вистар — группа 1 (ежедневное интраперитонеальное (ip) введение ГД в дозе 10 мг/кг на протяжении 10 дней,  $n = 10$ ), группа 2, 3 (ГД в дозе 25 мг/кг и 50 мг/кг соответственно, по аналогичной схеме,  $n = 10$ ), и группа 4 (ежедневное ip введение хлорида натрия в дозе 1 мл/крысу на протяжении 10 дней). На 8-й день эксперимента пяти животным из каждой группы вводили ЛПС ip в дозе 1 мг/кг. По окончании эксперимента животных декапитировали, извлекали стриатум и гиппокамп. Концентрацию моноаминов в образцах измеряли при помощи HPLC-ED. Данные выражены как нг/мг

белка в пробе и представлены  $m \pm SEM$ , использовали MANOVA, Тьюки.

**Результаты.** Установлено, что введение ГД по выбранной схеме приводит к дозозависимому увеличению содержания дофамина в клетках стриатума от  $65,4 \pm 7,8$  в группе 1, до  $72,4 \pm 3,2$  в группе 2,  $102,1 \pm 15,6$  в группе 3 и  $121,5 \pm 9,0$  в группе 4,  $p_{13} = 0,041$ ,  $p_{14} = 0,004$ ,  $p_{34} = 0,007$ ,  $p_{32} = 0,041$ . Содержание норадреналина значимо отличалось от показателей группы 1 ( $4,3 \pm 0,9$ ) только в группе 3 ( $7,9 \pm 1,2$ ),  $p_{13} = 0,039$ . Уровень ДА в стриатуме у группы 3 (+ЛПС) —  $117,2 \pm 14,5$ , больше, чем у контрольной группы (–ЛПС)  $57,6 \pm 11,4$ ,  $p = 0,02$ . Уровень ДОФУК, одного из метаболитов ДА, у группы 3 (+ЛПС) составил  $40,9 \pm 7,4$ , значительно вырос относительно контрольной группы (–ЛПС)  $16,8 \pm 4,8$ ,  $p = 0,006$ . Уровень гомованилиновой кислоты (ГВК) у группы 1 (+ЛПС) составил  $28,9 \pm 11,1$  что больше, чем у контрольной группы (+ЛПС)  $8,4 \pm 2,6$ ,  $p = 0,037$ , и чем у контрольной группы (–ЛПС)  $8,4 \pm 2,2$ ,  $p = 0,007$ .

**Выводы.** Таким образом, введение ГД приводит к увеличению содержания дофамина в гиппокампе и стриатуме, в условиях эндотоксинемии эффекты ГД аналогичны.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-015-00168.

## ПЕПТИДЫ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ИМИТАЦИИ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ В БЕЛКАХ

© В.П. Иванова

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, valet@iephb.ru

Как известно, в основе многих биологических процессов, осуществляемых белками, лежат специфические взаимодействия между белками и их лигандами. Сайты взаимодействия белков условно можно разделить на два структурных типа. К первой группе относятся линейные непрерывные места связывания в первичной структуре белка (без разрывов в аминокислотной последовательности). Как правило, в их

состав входят крупные аминокислотные остатки: Тир, Арг, Три. Непрерывные линейные места связывания располагаются в одном определенном участке аминокислотной последовательности, который может быть подвижным или конформационно устойчивым, благодаря наличию стабилизирующих дисульфидных связей и консервативных вторичных структур. Поиск подобных последовательностей осуществля-

ется методом пептидного сканирования. С этой целью для выявления лиганд-связывающего сайта, а также вклада каждой индивидуальной аминокислоты в связывающую активность проводится синтез коротких пептидов с перекрывающимися последовательностями конкретного участка белка с последующим тестированием синтезированных пептидов на связывание с определенным лигандом. Вторую группу составляют прерывистые пептидные фрагменты белка. В этом случае сайты связывания белка разбиты на фрагменты, которые разнесены в различные области первичной структуры белка, однако при сворачивании белка в пространстве происходит сближение разнесенных участков и образуется единый пространственный сайт связывания. Для выявления подобных сайтов взаимодействия используются молекулярные 3D-подложки (в виде неприродных циклических и разветвленных пептидов или непептидных структур (стероидов или триазациклофанов)). К синтетической подложке присоединяют пептидные фрагменты, которые имитируют сайт-селективные лиганды белка. Трудность указанного подхода за-

ключается в необходимости обеспечить стабилизацию пространственной структуры сайта связывания. С этой целью используются методы циклизации пептидной последовательности и введение дополнительных стабилизирующих ковалентных связей. В последнее время с помощью компьютерных методов в трехмерной структуре белка осуществляется поиск сайтов связывания по наличию в белковой молекуле кармано-подобных конформаций с низкой энергетической емкостью, наличием вогнутой поверхности и кластеров, состоящих из гидрофобных и полярных аминокислотных остатков. Получение новой генерации препаратов, способных имитировать сайты связывания белков, представляет большой интерес для терапии заболеваний, связанных с межбелковыми контактами (вирусные и бактериальные инфекции, а также аутоиммунные заболевания), в качестве инструмента для контролируемой регуляции межбелкового интерфейса.

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ государственной регистрации АААА-А18-118012290371-3).

## АСИММЕТРИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОНОАМИНОВ В ЦНС ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФЕНАМИНА

© *И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, Ю.Н. Бессолова, Н.С. Ефимов, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов*

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, inessa.karpova@gmail.com*

**Введение.** Психостимуляторы являются одним из общепринятых инструментов создания моделей патологических зависимостей на лабораторных грызунах. Традиционно считается, что в основе действия этих препаратов лежит усиление высвобождения и угнетение обратного захвата катехоламинов, а также незначительное ингибирование моноаминоксидазы. Однако до сих пор неясно, какова специфика реакций различных моноаминергических систем головного мозга на системное введение препаратов данной группы.

**Цель:** исследовать влияние фенамина на содержание моноаминов и их метаболитов в симметричных областях переднего мозга крыс.

**Методы.** Исследование проводили на 17 самцах крыс линии Вистар массой 350–400 г. Животным экспериментальной группы ( $n = 11$ ) внутрибрюшинно вводили фенамин (1 мг/кг). Контрольным крысам ( $n = 6$ ) вводили 0,1 мл физиологического раствора. Через 25 мин после инъекции крыс декапитировали. Методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией в левой и правой префронтальной коре, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме определяли уровни норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — гомованилиновой (ГВК) и гидроксиндолуксусной (5-ГИУК) кислот.

**Результаты.** Вопреки общепринятым представлениям о преимущественном влиянии фенамина на катехоламинергические системы, фенамин не изменял уровень НА ни в одной из исследованных структур головного мозга. Действие препарата на содержание

ДА проявилось только в подкорковых структурах. Фенамин в 2–2,5 раза повышал содержание ДА в обонятельном бугорке ( $p < 0,05$ ). Увеличение содержания ДА также происходило в стриатуме, однако эффект проявлялся только с левой стороны и составил 74 % ( $p < 0,05$ ). Возрастание уровня ДА в левом стриатуме сопровождалось левосторонним снижением соотношения ГВК/ДА в данной структуре мозга ( $p < 0,01$ ), что косвенно свидетельствует об уменьшении выброса ДА в левом стриатуме. В коре больших полушарий фенамин влиял только на показатели серотонинергической системы. Фенамин существенно снижал уровень 5-ГИУК (в левой коре на 40 %,  $p < 0,05$ , в правой — на 57 %,  $p < 0,01$ ). Особенностью действия фенамина на уровень моноаминов в гиппокампе было то, что препарат, не вызывая статистически значимых изменений уровня моноаминов, тем не менее приводил к появлению асимметрии с преобладанием в правом гиппокампе содержания ДА (на 34 %,  $p < 0,05$ ), 5-ГТ (на 42 %,  $p < 0,05$ ) и 5-ГИУК (на 23 %,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что реакция центральных моноаминергических систем на внутрибрюшинное введение фенамина не является результатом ранее изученного прямого действия препарата на выброс катехоламинов. Одним из возможных механизмов центрального действия фенамина может быть его воздействие на катехоламинергическую передачу в периферических органах, что может опосредовано влиять на процессы, происходящие в центральных моноаминергических системах.

## ОБМЕН МОНОАМИНОВ В СИММЕТРИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА ПОСЛЕ СИСТЕМНОГО ВВЕДЕНИЯ ФЕНАМИНА И БЛОКАДЫ РЕЦЕПТОРОВ ОРЕКСИНА В ЯДРЕ ЛОЖА КОНЕЧНОЙ ПОЛОСКИ

© И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, Ю.Н. Бессолова, Н.С. Ефимов, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, inessa.karpova@gmail.com

**Введение.** Одной из перспективных моделей для изучения фармакологических препаратов, потенциально способных купировать развитие патологических зависимостей, является реакция самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс. Психостимуляторы, в частности фенамин, способны значительно усиливать реакцию самостимуляции. Этот усиливающий эффект блокируется при локальном введении антагониста орексиновых рецепторов первого типа (OX1R) — SB-408124 в ядро ложа конечной полоски (BNST).

**Цель:** изучить участие центральных моноаминергических систем в механизмах обнаруженного блокирующего действия SB-408124.

**Методы.** Исследование проводили на 27 самцах крыс линии Вистар массой 350–400 г. За неделю до начала экспериментов животным в латеральный гипоталамус вживляли электроды для самостимуляции и в BNST — канюли для микроинъекций. Электроды для самостимуляции вживляли билатерально, а канюли — унилатерально (с правой или с левой стороны). Контролем служили интактные животные и крысы, получавшие фенамин. В день эксперимента животным вводили системно фенамин (1 мг/кг, в/бр), а через 10 мин в BNST локально — SB-408124 (1 мкг/1 мкл на крысу). Через 15 мин после микроинъекции крыс декапитировали. Методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией в левой и правой префронтальной коре, гиппокампе, стриатуме и обонятельном бугорке определяли уровни норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и гидроксиндолуксусной (5-ГИУК) кислот.

**Результаты.** Изменения моноаминергических систем под действием фенамина в различных структурах мозга не носили универсального характера. Так, уровень ДА повышался только в подкорковых структурах: обонятельном бугорке — билатерально и в стриатуме — с левой стороны. В префронтальной коре уменьшалось содержание 5-ГИУК (метаболита 5-ГТ). В гиппокампе эффект фенамина состоял не в изменении количественных показателей,

а в появлении асимметрии с преобладанием ДА, 5-ГТ и 5-ГИУК с правой стороны. Единственным эффектом введения SB-408124 в BNST, не зависящим от стороны микроинъекции, было исчезновение асимметрии, вызванной в гиппокампе введением фенамина. Эффекты введения SB-408124 в BNST зависели от стороны инъекции, чаще всего проявлялись только на одной стороне мозга и не были «зеркально симметричными». Левосторонняя инъекция SB-408124 приводила к уменьшению содержания ДА и ДОФУК в правой коре и способствовала возрастанию показателей обмена ДА в левом гиппокампе. В обонятельном бугорке левосторонняя инъекция препарата, напротив, вызывала снижение уровня метаболитов ДА (ДОФУК) и 5-ГТ (5-ГИУК) на стороне микроинъекции. При введении SB-408124 в правое BNST таких эффектов отмечено не было. Правосторонняя инъекция SB-408124 вызывала билатеральное снижение уровня НА в префронтальной коре. В стриатуме параметры моноаминергических систем также изменялись только после микроинъекции в правое BNST, при этом по сравнению с интактными крысами и животными, получавшими фенамин, снижались показатели метаболизма ДА (ДОФУК, ДОФУК/ДА). Правосторонняя микроинъекция влияла и на серотонинергическую систему стриатума: возникла асимметрия с преобладанием 5-ГТ с левой стороны. В левом (контралатеральном) обонятельном бугорке на фоне инъекции SB-408124 BNST существенно возрастал уровень ГВК (метаболита ДА), что может косвенно свидетельствовать о повышении выброса ДА в этой структуре мозга.

**Заключение.** Результаты позволяют предположить, что SB-408124 не является прямым антагонистом фенамина. В механизмах блокирующего действия SB-408124 на самостимуляцию, усиленную фенамином, имеется компонент, связанный с эффектами этого препарата на моноаминергические системы. Специфичность эффектов лево- и правосторонних микроинъекций SB-408124 в BNST является отражением функциональной асимметрии моноаминергических систем головного мозга.

## ОБМЕН МОНОАМИНОВ В СИММЕТРИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА ПОСЛЕ СИСТЕМНОГО ВВЕДЕНИЯ ФЕНАМИНА И БЛОКАДЫ РЕЦЕПТОРОВ ОРЕКСИНА В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЯДРЕ МИНДАЛИНЫ

© И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, Ю.Н. Бессолова, Н.С. Ефимов, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, inessa.karpova@gmail.com

**Введение.** Реакция самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс является перспективной

моделью для изучения фармакологических препаратов, потенциально способных купировать

развитие патологических зависимостей. Данный вид поведения значительно усиливается при внутрибрюшинном введении психостимулятора (фенамина). Выяснено, что этот эффект фенамина блокируется при локальном введении антагониста орексиновых рецепторов первого типа (OX1R) — SB-408124 в центральное ядро миндалины.

**Цель:** изучить участие центральных моноаминергических систем в механизмах блокирующего действия SB-408124.

**Методы.** Исследование проводили на 25 самцах крыс линии Вистар массой 350–400 г. За неделю до начала экспериментов животным в латеральный гипоталамус вживляли электроды для самостимуляции и в центральное ядро миндалины — канюли для микроинъекций. Электроды для самостимуляции вживляли билатерально, а канюли — унилатерально (с правой или с левой стороны). Контролем служили интактные животные и крысы, получавшие фенамин. В день эксперимента животным вводили системно фенамин (1 мг/кг, в/бр), а через 10 мин в центральное ядро миндалины локально — SB-408124 (1 мкг/1 мкл на крысу). Через 15 мин после микроинъекции крыс декапитировали. Методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией в левой и правой префронтальной коре, гиппокампе, стриатуме и обонятельном бугорке определяли уровни норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и гидроксиндолюксусной (5-ГИУК) кислот.

**Результаты.** Изменения моноаминергических систем под действием фенамина в различных структурах мозга не носили универсального характера. Так, уровень ДА повышался только в подкорковых структурах: обонятельном бугорке — билатерально и в стриатуме — с левой стороны. В префронтальной коре уменьшалось содержание 5-ГИУК (метаболита 5-ГТ). В гиппокампе эффект фенамина состоял не в изменении количественных показателей, а в появлении асимметрии с преобладанием ДА, 5-ГТ и 5-ГИУК с правой стороны. Изменения моноаминергических систем под действием фенамина в различных структурах мозга не носили универсального характера. Так, уровень ДА повышался только в подкорковых структурах: обонятельном бугорке — билатерально и в стриатуме — с левой стороны. В префронтальной коре уменьшалось содержание 5-ГИУК (метаболита 5-ГТ). В гиппокампе эффект фенамина состоял не в изменении количественных показателей, а в появлении асимметрии с преобладанием ДА, 5-ГТ и 5-ГИУК с правой стороны. Единственным эффектом введения SB-408124 в центральное ядро миндалины, не зависящим от стороны микроинъекции, было исчезновение асимме-

трии, вызванной в гиппокампе введением фенамина. Эффекты введения SB-408124 в центральное ядро миндалины зависели от стороны инъекции, чаще всего проявлялись только на одной стороне мозга. Единственной «зеркально симметричной» реакцией на данное воздействие было повышение уровня 5-ГТ в контралатеральном стриатуме. Остальные эффекты зависели от стороны микроинъекции. Левосторонние инъекции SB-408124 вызывали следующие изменения уровня моноаминов в структурах переднего мозга. В левой коре снижалось содержание НА, в правом гиппокампе — уровень 5-ГИУК, в левом стриатуме — ДОФУК и ДА. Левосторонняя инъекция антагониста орексина также повышала уровень ГВК в левом обонятельном бугорке и содержание НА, ДОФУК и 5-ГИУК — в правом. Введение SB-408124 в правое центральное ядро миндалины вызывало другие изменения. В правой (ипсилатеральной) коре возрастал уровень ГВК и 5-ГТ, а в левой (контралатеральной) — 5-ГИУК. В гиппокампе правосторонняя инъекция приводила к билатеральному возрастанию уровня НА, а также правостороннему повышению уровня 5-ГТ, ДОФУК и ГВК. Важно отметить, что при данном воздействии возрастал уровень 5-ГИУК в левом (контралатеральном) гиппокампе, в то время, как симметричное воздействие приводило к противоположному результату. Правосторонняя инъекция препарата в центральное ядро миндалины, кроме упомянутого выше повышения уровня 5-ГТ, вызывала возрастание уровня 5-ГИУК и ГВК в левом (контралатеральном) стриатуме. В обонятельном бугорке данное воздействие приводило к увеличению содержания НА и появлению правосторонней асимметрии по содержанию ДОФУК.

**Заключение.** Особенностью воздействия SB-408124 на центральное ядро миндалины явилось противоположное влияние правых и левых микроинъекций, которая проявилась в стриатуме и гиппокампе. В стриатуме при левосторонней инъекции уровень ДА слева снижался, а при правосторонней — билатерально возрастал. В гиппокампе левосторонняя инъекция приводила к контралатеральному снижению 5-ГИУК, а правосторонняя — к повышению. Результаты позволяют предположить, что SB-408124 не является прямым антагонистом фенамина. В механизмах блокирующего действия SB-408124 на самостимуляцию, усиленную фенамином, имеется компонент, связанный с эффектами этого препарата на моноаминергические системы. Специфичность эффектов лево- и правосторонних микроинъекций SB-408124 в центральное ядро миндалины является отражением функциональной асимметрии моноаминергических систем головного мозга.

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ГРЕЛИНА В ГИПОТАЛАМУСЕ У МЫШЕЙ С НОКАУТОМ ГЕНА TAAR1

© И.В. Карпова<sup>1</sup>, И.С. Жуков<sup>1</sup>, И.Ю. Тиссен<sup>1</sup>, Л.Г. Кубарская<sup>1</sup>, П.П. Хохлов<sup>1</sup>, Р.Р. Гайнетдинов<sup>2</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, inessa.karpova@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

**Введение.** Грелины представляют собой гормоны, которые секретируются, главным образом, клетками желудка и, в значительно меньшей степени, — клетками латерального гипоталамуса. Взаимодействие грелина с соответствующими рецепторами приводит к энергетическим сдвигам в организме, изменениям в подкрепляющих системах мозга и влияет на обучение и память. Эндогенный грелин функционально связан с активностью гипоталамуса, регулирующего голод, и ответом префронтальной коры на вкусовую стимуляцию.

**Цель:** исследовать возрастную динамику содержания грелина в гипоталамусе у мышей дикого типа и животных, нокаутных по гену рецептора следовых аминов 1-го типа (TAAR1).

**Методы.** Исследование проводили на 24 самцах мышей, которые являлись потомками линии C57Bl/6. Из них 15 особей относились к «дикому типу» (WT), а 9 мышей были гомозиготными носителями нокаутного гена TAAR1. По возрасту животные были разделены на две когорты. Возраст условно «молодых» мышей составил от 18 до 23 недель, «старых» — от 35 до 71 недели. Содержание дезацил-грелина определяли в гомогенатах правого и левого гипоталамуса методом высокочувствительного твердофазного ИФА. Группы животных сравнивали между собой по *t*-критерию Стьюдента. Корреляционную зависимость между уровнем дезацил-грелина (далее — грелин) в гипоталамусе и возрастом животных оценивали путем вычисления корреляций Пирсона (метод параметрической статистики).

**Результаты.** Сравнение уровней грелина в левом и правом гипоталамусе не выявило асимметрии по этому показателю у нокаутных (TAAR1) «старых» и «молодых» животных и у «молодых» мышей, отно-

сящихся к WT. Однако у старых мышей WT наблюдалась тенденция к асимметрии с преобладанием этого показателя в левом гипоталамусе на 17 % ( $p = 0,0843$ ). Достоверных различий между мышами дикого типа и животными, нокаутными по гену TAAR1, выявлено не было. Группы «молодых» и «старых» мышей по содержанию грелина также не различались между собой. Поскольку достоверные различия между группами TAAR1 и WT отсутствовали, данные по всем животным были объединены в один ряд с целью анализа корреляционной зависимости между возрастом и показателем уровня грелина. Содержание грелина как в левом, так и в правом гипоталамусе значимо положительно коррелировало с возрастом животных ( $r = 0,409$ ,  $p < 0,05$ , и  $r = 0,4511$ ,  $p < 0,05$ , соответственно). Объединение данных по содержанию грелина в левом и правом гипоталамусе в один ряд не нарушило выявленной корреляционной зависимости ( $r = 0,4172$ ,  $p < 0,01$ ). Обнаруженные корреляционные зависимости между возрастом животных и содержанием грелина в гипоталамусе удовлетворительно аппроксимировались методом линейной регрессии.

**Заключение.** Нокаут по гену рецепторов следовых аминов TAAR1 не влияет на содержание грелина в гипоталамусе ни у молодых, ни у старых мышей. На модели лабораторных грызунов впервые показана положительная корреляция между уровнем грелина в гипоталамусе и возрастом животных. Хотя данные, полученные на лабораторных животных, следует с осторожностью переносить на человека, можно предположить, что антагонисты грелина могут быть перспективными препаратами для купирования патологического переедания у пациентов старшего возраста.

## КОРРЕЛЯЦИИ УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ В КРОВИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИЗМЕНЕНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

© И.В. Карпова<sup>1</sup>, С.Н. Прошин<sup>2</sup>, Р.И. Глушаков<sup>3</sup>, Е.Р. Бычков<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, inessa.karpova@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Заболевания щитовидной железы часто требуют назначений фармакологических препаратов, направленных на изменение тиреоидного статуса. При этом основной целью терапии является нормализация уровня гормонов в перифери-

ческой крови. Известно, что нарушения функций щитовидной железы могут привести к состояниям, которые связаны с дисфункциями моноаминергических систем. Однако вопрос о реакции моноаминергических систем на длительное медикаментозное

изменение тиреоидного статуса до сих пор остается открытым.

**Цель:** исследование корреляционных связей между уровнями тироксина, тиреотропного гормона и пролактина крови с показателями центральных моноаминергических систем у мышей в условиях длительного медикаментозного изменения тиреоидного статуса.

**Методы.** Опыты проводили на самцах мышей линии СЗН-А. Гипертиреоз моделировали посредством хронического внутрибрюшинного введения L-тироксина (200 мкг на 100 г веса, через день). Гипотиреоз моделировали путем замены воды в автопоилке на 0,5 % раствор пропилтиоурацила (1,9–2,2 мг на 100 г веса в сутки). Продолжительность воздействия составила 44 недели. Содержание тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина (ПЛ) в сыворотке крови определяли методами энзим-связанного иммуносорбентного анализа. В гомогенатах правых и левых структур переднего мозга методом ВЭЖХ определяли содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот. Корреляции Спирмена между исследованными показателями были рассчитаны при помощи стандартного пакета статистических программ Graph Pad Prism 6.0.

**Результаты.** Параметры ДА-ергической системы, которые коррелировали с содержанием Т4 в крови, относились к категории расчетных показателей обмена ДА: соотношения ДОФУК/ДА в правой коре, а также — ДОФУК/ДА и ГВК/ДА в левом обонятельном бугорке. С уровнем Т4 отрицательно коррелировало содержание 5-ГТ в правом стриатуме ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ), что соответствовало возрастанию этого параметра на фоне пропилтиоурацилового гипотиреоза. В остальных структурах переднего мозга были отмечены положительные корреляции между уровнем Т4 и содержанием 5-ГИУК (метаболита 5-ГТ). Данная закономерность была зарегистрирована билатерально в коре больших полушарий и гиппокампе а в обонятельном бугорке — только

слева. Положительные корреляции Т4 и показателя обмена 5-ГТ — 5-ГИУК/5-ГТ были выявлены только с правой стороны — в коре и в стриатуме, однако на самих величинах данных параметров экспериментальное изменение тиреоидного статуса не сказывалось. Остальные показатели, коррелирующие с уровнем Т4, при экспериментальном изменении тиреоидного статуса демонстрировали достоверные отличия от контроля. Так, содержание 5-ГТ в правом стриатуме, которое отрицательно коррелировало с уровнем Т4 в крови, увеличивалось при экспериментальном гипотиреозе. Содержание 5-ГИУК в гиппокампе, которое положительно коррелировало с уровнем Т4, достоверно возрастало при экспериментальном гипертиреозе, а аналогичный показатель в левом обонятельном бугорке увеличивался как при гипер-, так и при гипотиреозе, но при гипертиреозе — в большей степени. С содержанием ТТГ и ПЛ в крови положительно коррелировало содержание ДА в правой коре. Соотношение ДОФУК/ДА в правой коре отрицательно коррелировало только с уровнем ТТГ. В гиппокампе были выявлены отрицательные корреляции уровней ТТГ и ПЛ с содержанием 5-ГТ и справа, и слева. В стриатуме с уровнем ТТГ положительно коррелировало содержание НА справа и слева, а с уровнем ПЛ — только справа. В правом стриатуме была также выявлена отрицательная корреляция содержания 5-ГТ с уровнем пролактина. В обонятельном бугорке с уровнем ТТГ в крови отрицательно коррелировали содержание ДА и ГВК — слева, ДОФУК и 5-ГИУК — справа и НА — билатерально. С уровнем ПЛ — содержание ДА, ГВК и 5-ГИУК слева, ДОФУК — справа и НА — билатерально. Параметры, связанные с интенсивностью обмена медиаторов (отношения метаболитов к соответствующим медиаторам), коррелировали только с уровнем ТТГ, но не ПЛ.

**Заключение.** Можно предположить, что в основе механизма влияния тиреоидного статуса на состояние моноаминергических систем лежит не собственно воздействие Т4 на изучаемые процессы, а чувствительность моноаминергических нейронов к ТТГ.

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ КУМАРИНА У КРЫС

© *А.О. Каширин, В.А. Полукеев, А.Г. Пшеничная, О.М. Родионова, А.Ф. Сафонова, В.А. Лебедев, А.А. Лебедев*

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, aalebedev-iem@rambler.ru*

Производные кумарина используются ограниченно в медицине во многом из-за отсутствия оптимальных лекарственных форм, создание которых затруднено из-за плохой растворимости соединений в воде. В настоящее время проводятся исследования по синтезу макромолекул, объединяющих в своем составе различные структурные фрагменты, что

позволит привести к усилению биологической активности синтезированных производных кумарина по сравнению с природными кумаринами.

**Целью данной работы** было изучение центрального действия новых соединений на основе кумарина — ИЭМ-2262, ИЭМ-2263, ИЭМ-2266, ИЭМ-2267 — на эмоциональное и исследовательское поведение у крыс.

**Методы.** Для оценки поведения крыс линии Вистар использовали методы «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта». В качестве вещества сравнения применяли нейротропектор Мексидол (200 мг/кг в/бр, Фармасофт, Россия).

**Результаты.** Показано, что кумарины (10–50 мг/кг в/бр) обладают мягким психотропным, преимущественно противотревожным и седативным действием. 7-Алкоксокумарины (ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) обладают разной чувствительностью в «открытом поле» по сравнению с эффектами в приподнятом крестообразном лабиринте. После введения 4-ами-

нокумаринов (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) проявлялись анксиолитические свойства в приподнятом крестообразном лабиринте, а в результате введения 7-алкоксокумаринов (ИЭМ-2262) снижалось число болюсов дефекаций в открытом поле, что связано не только со страхом новизны, но в большей степени с противострессорным действием.

**Заключение.** Таким образом, новые соединения из группы производных кумарина обладают мягким транквилизирующим и противострессорным эффектами и могут быть использованы в дальнейшем при посттравматических стрессовых расстройствах с паническими атаками.

## СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ РОЛИ МЕЛАНОЦИТСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА В ОРГАНИЗАЦИИ ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

© Г.П. Косякова<sup>1</sup>, Э.А. Ветлугин<sup>1</sup>, В.Д. Новак<sup>2</sup>, П.В. Шаляпин<sup>2</sup>, М.Е. Амбросимов<sup>1</sup>, А.Р. Москалев<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, galkos1@mail.ru;

<sup>2</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Интерес к меланокортиновой системе обусловлен тем, что она вовлечена в регуляцию необычайно широкого круга физиологических функций, таких как память и внимание, поддержание энергетического гомеостаза, пигментация, стероидогенез, половое и пищевое поведение, экзокринная секреция, болевая чувствительность, воспаление и иммунные реакции, терморегуляция, деятельность сердечно-сосудистой системы, регенерация в нервно-мышечной системе. Анатомически меланокортиновая система локализована в нейрональных путях дугообразного (аркуатного) ядра гипоталамуса и ствола мозга, синтезирующие пептидные и белковые гормоны, которые могут соединяться с пятью различными меланокортиновыми рецепторами, отвечающими за различные физиологические функции и модели поведения. Меланокортиновая система организма включает в себя природные меланокортины — адренокортикотропный гормон (АКТГ) и меланоцитстимулирующие гормоны, пять рецепторов меланокортинов (MC1R — MC5R) и эндогенные антагонисты меланокортиновых рецепторов — агутин-протеин и AGRP (agouti-related protein). Меланокортиновые рецепторы и их эндогенные агонисты и антагонисты образуют периферическую и центральную сигнальную систему, которая контролирует целый ряд важнейших физиологических процессов в организме. Основными регуляторами меланокортиновой системы являются меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ) — группа полипептидов, продуктов протеолиза проопиомеланокортина (ПОМК). Все они взаимодействуют с меланокортиновыми рецепторами (МКР), которых известно пять типов — МК<sub>1</sub>Р–МК<sub>5</sub>Р. МК<sub>1</sub>Р локализован, главным образом, в меланоцитах кожи, МК<sub>2</sub>Р — в адипоцитах и надпочечниках, МК<sub>5</sub>Р —

в экзокринных железах и некоторых периферических тканях, в то время как экспрессия МК<sub>3</sub>Р и МК<sub>4</sub>Р происходит в основном в ЦНС.

**Целью настоящего исследования** было изучение действия антагониста меланокортинстимулирующего гормона SNAP 94847 на эмоциональное и исследовательское поведение и кариотипическую стабильность мононуклеаров периферической крови.

**Методы.** Опыты выполнены на 40 крысах-самцах линии Вистар с начальной массой 200–220 г, живущих в сообществе и выращенных в условиях социальной изоляции, которым вводили интраназально SNAP (25 мкг/25 мкл). Животных содержали группами по 5 особей в отдельных клетках при искусственном 12-часовом освещении и температуре 22 ± 2 °С. В течение 7 дней перед проведением поведенческих опытов животных ежедневно брали в руки для взвешивания и привыкания с целью снижения стрессорных реакций. Все животные получали воду при свободном доступе к сухой стандартизированной пище. Для достижения поставленной цели использовали батарею поведенческих тестов: «крестообразный приподнятый лабиринт», «открытое поле», тест Порсолта, тест «чужак-резидент» через 15 мин после введения препаратов. Далее животных декапитировали и делали мазки периферической крови, которые при окраске Романовским–Гимза просматривали под микроскопом на выявление кариотипической стабильности мононуклеаров периферической крови. Выборка для каждой группы животных составляла не менее 8–10 крыс. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также дисперсионного анализа по методу ANOVA.

**Результаты.** В «открытом поле» наблюдали различия между крысами, выращенными в сообществе, и крысами-изолянтами. Под действием SNAP 94847 снижалась двигательная и исследовательская активность у крыс, выращенных в сообществе, и крыс-изолянтов. Также регистрировали некоторые различия и в других поведенческих тестах. При исследовании стабильности генома в периферической крови мононуклеаров при введении SNAP 94847 мы не обнаружили достоверной разницы между группами крыс, получавших SNAP 94847, как у животных из группы сообщества, так и крыс-изолянтов.

**Заключение.** Полученные данные указывают на стабильность генома мононуклеаров периферической крови при исследовании экспрессии МК<sub>3</sub>P

и МК<sub>4</sub>P, которая происходит в основном в ЦНС. Такая локализация МК<sub>3</sub>P и МК<sub>4</sub>P указывает на их участие в контроле вегетативных и нейроэндокринных функций, так как наибольшее количество МК<sub>3</sub>P и МК<sub>4</sub>P обнаружено в гипоталамических структурах. Поэтому широкий спектр физиологических эффектов делает меланокортины перспективными с точки зрения их клинического применения. Лекарственные препараты, разработанные на основе антагонистов меланокортинов, могут быть использованы при различных видах патологии, таких как нарушения когнитивных функций, ожирение, анорексия, половые дисфункции, кожные заболевания, включая рак кожи, воспалительные процессы, повреждения нервной системы.

## СТАБИЛЬНОСТЬ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОБМЕН МОНОАМИНОВ В СТРУКТУРАХ МОЗГА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭМОЦИОГЕННЫХ ЗОН ГИПОТАЛАМУСА

© *Г.П. Косякова*<sup>1</sup>, *А.Е. Крюков*<sup>1</sup>, *А.А. Маркова*<sup>2</sup>, *С.С. Пюрвеев*<sup>1</sup>, *В.А. Лебедев*<sup>1</sup>, *Е.Р. Бычков*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [galkos1@mail.ru](mailto:galkos1@mail.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

В задачи входило изучение кариотипической стабильности мононуклеаров крови при исследовании влияния стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса на обмен моноаминов в терминальных структурах мезокортиколимбической и нигростриарной систем — прилежащем ядре и стриатуме.

**Методы.** Крысам самцам Вистар вживляли электроды в латеральный гипоталамус и далее обучали реакции самостимуляции. Также отбирали животных, у которых при стимуляции наблюдались отрицательные эмоциональные реакции. Затем производили навязанную стимуляцию в течение 5 мин и животных декапитировали, делая мазки периферической крови, которые при окраске по Романовскому–Гимза просматривали под микроскопом на выявление кариотипической стабильности мононуклеаров периферической крови. Содержание моноаминов и их метаболитов в прилежащем ядре и стриатуме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Результаты.** Стимуляция положительных и отрицательных эмоциогенных зон снижала уровень дофамина в прилежащем ядре, однако только стимуляция положительной эмоциогенной зоны увеличивала обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре, о чем свидетельствовало увеличение отношения ДОФУК/ДА и 5-ГИУК/СЕР соответственно. В стриатуме снижался уровень серотонина при стимуляции положительных и отрицательных

эмоциогенных зон, однако только стимуляция положительной эмоциогенной зоны снижала уровень 5-ГИУК в стриатуме, а также увеличивала оборот серотонина, о чем свидетельствует увеличение отношения 5-ГИУК/СЕР по сравнению с контрольными животными. Активность норадренергической системы при электрической стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон не менялась. При этом отклонений в кариотипической стабильности мононуклеаров периферической крови не выявлено.

**Заключение.** Электрическая стимуляция положительных и отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса увеличивает обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре и стриатуме. Однако эти изменения выражены в большей степени при стимуляции положительных эмоциогенных зон гипоталамуса по сравнению с отрицательными эмоциогенными зонами. Также отмечается структурная специфичность наблюдаемых изменений. Оборот дофамина в большей степени увеличивается в прилежащем ядре, а оборот серотонина — в стриатуме. Полученные данные свидетельствуют о значении величины активности дофаминергической и серотонинергической систем мозга для формирования модальности эмоциональных реакций организма. При этом не изменяется гемопозитическая система организма лабораторных животных, кариотипическая стабильность мононуклеаров периферической крови остается в норме.

## ML 002 53764, АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ MC4, ВЫЗЫВАЕТ ВЫРАЖЕННЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТНЫЙ И АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОГИ

© Г.П. Косякова, М.Е. Амбросимов, А.А. Лебедев

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, galkos1@mail.ru

Нейрональные меланокортиновые рецепторы MC4 распределены в головном мозге даже более разнообразно, чем MC3R. Экспрессия этого рецептора показана в таламусе, гипоталамусе, стволе мозга и коре. Распространение MC4R в этих регионах мозга свидетельствует об их возможном участии в регуляции вегетативных и нейроэндокринных функций. Наличие MC4R в прилежащем ядре представляет большой интерес для выяснения роли меланокортиновой системы в развитии наркотической зависимости. MC4R экспрессируются также в спинном мозге. Детальное изучение органов человека продемонстрировало низкий уровень MC4R на периферии. Кроме мозга было исследовано еще 20 различных органов человека и показано, что в периферических органах рецепторы MC4 отсутствуют. Однако другие исследователи установили, что рецепторы MC4 могут присутствовать в жировой ткани, что говорит об их возможной роли в регуляции массы тела. В отличие от млекопитающих, у птиц рецепторы MC4 встречаются во многих периферических органах. Рецепторы MC4 появляются в эмбриональном мозге задолго до рецепторов MC3. Они были обнаружены в эмбрионах крыс на 18-й день, в то время как рецепторы MC3 еще отсутствовали. Во время развития эмбриона эти рецепторы активно экспрессируются в нервной системе, что говорит об их участии в ее развитии.

*Целью настоящего исследования* было изучение действия антагониста рецепторов MC4 ML 00253764 на эмоциональное и исследовательское поведение крыс и кариотипическую стабильность мононуклеаров периферической крови.

**Методы.** Опыты выполнены на 40 крысах-самцах линии Вистар с начальной массой 200–220 г, живущих в сообществе и выращенных в условиях социальной изоляции, которым интраназально вводили ML 00253764 в дозе 25 мкг/25 мкл. Животных содержали группами по 5 особей в отдельных клетках при искусственном 12-часовом освещении и температуре  $22 \pm 2$  °C. В течение 7 дней перед проведением поведенческих опытов животных ежедневно брали в руки для взвешивания и привыкания с целью снижения стрессорных реакций. Все животные получали воду при свободном доступе к сухой стандартизированной пище. Для достижения поставленной цели использовали батарею поведенческих тестов: «крестообразный приподнятый лабиринт», «открытое поле», тест Порсолта, тест «чужак-резидент» через 15 мин после введения препаратов. Далее животных декапитировали и делали мазки периферической крови, которые при окраске по Романовскому–Гимзе просматривали под микроскопом на выявление кариотипической стабильности мононуклеаров периферической крови.

Выборка для каждой группы животных составляла не менее 8–10 крыс. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также дисперсионного анализа по методу ANOVA.

**Результаты.** ML 00253764 снижал двигательную и особенно исследовательскую активность крыс из сообщества и крыс-изолянтов в тесте «открытое поле». В то же время в тесте Порсолта ML 00253764 повышал время активного плавания и снижал время иммобилизации. В приподнятом крестообразном лабиринте ML 00253764 увеличивал время нахождения в открытых рукавах. Следовательно, ML 00253764 обладает анксиолитической и антидепрессантной активностью. Основной функцией рецепторов MC4, как видно из данных литературы, является контроль веса тела и регуляция пищевого поведения. Инактивация гена рецепторов MC4 у мышей приводит к выраженному увеличению потребления пищи и, как следствие, к увеличению массы тела. Также были изучены некоторые мутации гена человека, кодирующего последовательность рецептора MC4, и показано, что нарушение активности рецептора приводит к развитию тяжелых наследственных форм ожирения. Однако центральные рецепторы MC4 могут быть также вовлечены в регуляцию других эффектов МСГ-пептидов. В частности, получены данные, свидетельствующие об участии рецепторов этого типа в регуляции интенсивного груминга и некоторых других видов стереотипического поведения (синдром потягивания-зевания), вызванных центральным введением АКТГ и  $\alpha$ -МСГ. Показано участие рецепторов MC4 в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. В наших наблюдениях при исследовании мазков на кариотипическую стабильность генома периферической крови мононуклеаров после введения ML 00253764 не было обнаружено достоверной разницы между группами интактных крыс и животных после введения ML 00253764. Но выявляется разница по кариотипической нестабильности мононуклеаров между изолянтами и животными, выращенными в сообществе. Показано, что хроническое введение морфина приводит к снижению экспрессии MC4R в регионах мозга, вовлеченных в развитие наркотической зависимости, что свидетельствует о взаимодействии меланокортиновой и опиоидной систем мозга и указывает на возможную роль меланокортиновой системы в развитии наркотической, в частности опиоидной, зависимости.

**Выводы.** ML 00253764, антагонист рецепторов MC4, обладает антидепрессантными и анксиолитическими свойствами в животной модели депрессии и тревоги.

## РОЛЬ СИСТЕМЫ ГРЕЛИНА В СНИЖЕНИИ ТРЕВОЖНОСТИ И СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© Г.П. Косякова<sup>1</sup>, А.Г. Пшеничная<sup>1</sup>, К.Е. Грамота<sup>1</sup>, И.В. Казуров<sup>2</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, galkos1@mail.ru;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Целью исследования было изучение действия грелина и его антагониста [D-Lys3]-GHRP-6 на поведение и стабилизацию генома после витального стресса. Фактор стрессорного воздействия отражается в дестабилизации генома мононуклеаров периферической крови животных. Этот фактор представляет не только научный, но и практический интерес: насколько витальный стресс влияет на поведение и на дестабилизацию генома периферической крови животных. В связи с этим нами продолжаются исследования по оценке такого информативного показателя, характеризующего нестабильность клеточного генома, как частота эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами.

**Методы.** Психическую травму вызывали стрессующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника. Группу крыс однократно помещали в террариум к тигровому питону. После действия витального психического стресса у крыс наблюдали два сопряженных поведенческих феномена — высокий уровень тревожности и увеличение числа закопанных шариков в marble-тесте. Это сопровождалось снижением коммуникативности. Периферическую кровь у крыс брали из хвостовой вены, каплю крови наносили на предметное стекло, высушивали на воздухе и фиксировали 96 % этиловым спиртом. Далее проводили окраску по Романовскому–Гимзе. Для определения частоты встречаемости мононуклеаров с микроядрами анализировали не менее 10 тысяч клеток от каждой особи. В исследовании обрабатывали только морфологически нормальные, неповрежденные клетки. Число генетически абберантных клеток выражали в промилле. Микроядра эритроцитов крови выявля-

ли красителем Романовского–Гимзе. Препараты исследовали с помощью микроскопа OlympusVanox–Т.

**Результаты.** Несомненный интерес представляют данные, полученные по частоте эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами, в группе крыс после витального стресса при введении и без введения препаратов. Грелин при интраназальном курсовом (7 дней, в дозе 10 мкг в 20 мкл) введении после предъявления витального стрессорного воздействия снижал уровень тревожности и нормализовал компульсивное поведение. Несмотря на низкую фоновую частоту встречаемости мононуклеаров с микроядрами между исследованными группами животных удалось зарегистрировать значимые различия. Частота микроядер в мононуклеарах периферической крови крыс после витального воздействия без препаратов составила в среднем 1,12 ‰, тогда как уже при интраназальном введении грелина и антагониста его рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 можно было зарегистрировать тенденцию к снижению частоты микроядер в эритроцитах периферической крови до 0,6 ‰.

**Вывод.** Таким образом, грелин и его антагонист [D-Lys3]-GHRP-6 снижают проявление компульсивного поведения. В связи с этим соединения, влияющие на рецепторы грелина, могут рассматриваться как корректоры вызванных витальным стрессом тревожных расстройств обсессивно-компульсивного характера, эмоционального поведения и нарушений когнитивной сферы. Также они снижают нестабильность генома мононуклеаров периферической крови, которая выражается в уменьшении частоты встречаемости абберантных клеток. Использование интраназального введения грелина и его аналогов в клинике позволит применять малые дозы веществ и этим снижать их возможные токсические эффекты.

## РОЛЬ ОРЕКСИНА В КАРИОТИПИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОБСЕСИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ ПОВЕДЕНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ КРЫС

© Г.П. Косякова<sup>1</sup>, И.Ю. Тиссен<sup>1</sup>, П.В. Шаляпин<sup>2</sup>, Е.Р. Бычков<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, galkos1@mail.ru;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», Санкт-Петербург

**Методы.** Лабораторных животных принудительно алкоголизировали 15 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости. В дальнейшем выделяли 4 группы: 1) животные, получавшие физиологический раствор (контроль-

ная группа); 2) хронически алкоголизированных животных в течение 6 мес.; 3) после двухдневной отмены этанола; 4) после семидневной отмены этанола. Был сделан забор периферической крови у алкоголизированных и контрольных крыс. Алкого-

лизируемые животные получали орексин А либо селективный антагонист OX1R SB-408124, который вводили интраназально в дозе 20 мкг в 20 мкл. Цитогенетический анализ и морфофункциональные изменения клеточного ядра клеток в организме животных из разных популяций клеток проводили на программно-аппаратном комплексе AXIO Imager A1 — микроскопе Цейс производство Германия. Периферическую кровь у крыс забирали из хвостовой вены, каплю крови наносили на предметное стекло, высушивали на воздухе и фиксировали 96 % этиловым спиртом. Далее проводили окраску по Романовскому–Гимзае. Для определения частоты встречаемости микроядер в мононуклеарах периферической крови анализировали не менее 10 тысячи клеток от каждой особи.

**Результаты.** Орексин А и антагонист OX1R SB-408124 проявили фармакологическую активность у крыс, подвергшихся длительной алкоголизации. Антагонист OX1R SB-408124 у алкоголизованных крыс снижал уровень тревожности и нормализовал компульсивное поведение. Несмотря на низкую фоновую частоту встречаемости мононуклеаров с микроядрами между исследованными группами животных удалось зарегистрировать значимые различия. Несомненный интерес представляют данные, полученные по частоте эритроцитов и лимфоцитов

с микроядрами в группе крыс после формирования алкогольной зависимости при интраназальном введении орексина А (ЧЭМ —  $0,77 \pm 0,08$  и ЧЛМ —  $1,15 \pm 0,07$ ) и антагониста OX1R SB-408124 (ЧЭМ —  $0,21 \pm 0,09$  и ЧЛМ —  $0,57 \pm 0,13$ ). Частота микроядер в мононуклеарах периферической крови крыс при алкоголизации без введения препаратов составила в среднем 1,83 %, тогда как уже при интраназальном введении орексина А и антагониста OX1R SB-408124 можно было зарегистрировать тенденцию к снижению частоты микроядер в эритроцитах периферической крови до 0,72 %. Кариотипическая стабильность мононуклеаров у хронически алкоголизованных животных при разных сроках отмены этанола: после семидневной отмены этанола (ЧЭМ —  $0,2 \pm 0,09$  и ЧЛМ —  $0,3 \pm 0,10$ ) намного меньше, чем при хронической алкоголизации этанолом (ЧЭМ —  $1,03 \pm 0,09$  и ЧЛМ —  $1,5 \pm 0,10$ ).

**Вывод.** Таким образом, орексин А и антагонист OX1R SB-408124 снижают проявления компульсивного поведения и могут рассматриваться как корректоры абстиненции при алкоголизации, эмоционального поведения и нарушений когнитивной сферы. Также орексин А и антагонист OX1R SB-408124 снижают нестабильность генома мононуклеаров периферической крови, которая выражается в снижении частоты встречаемости абберантных клеток.

## МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА КАРДИОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНА

© И.Б. Крылова

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [irinakrylova@mail.ru](mailto:irinakrylova@mail.ru)

Нейрогуморальная система играет ведущую роль в экстракардиальной регуляции работы сердца. Однако в условиях кардиопатологии, когда при ишемии в кардиомиоцитах начинается активный гидролиз адениновых нуклеотидов с образованием аденозина (АДО), возрастает роль пуриnergической системы регуляции, а действие аденозина разворачивается на фоне существующего уровня нейромедиаторной и гормональной регуляции. В настоящее время взаимодействие и взаимовлияние аденозина и гормонов, обладающих кардиотропностью, мало изучено. В то же время исследование этого вопроса представляет интерес для анализа общих принципов регуляции сердечно-сосудистой системы и взаимовлияния различных регуляторных систем и диктуется практической необходимостью, так как существует большая вероятность активации пуриnergической системы в условиях кардиопатологии на фоне дисфункции желез внутренней секреции.

**Цель работы** — изучить модулирующее влияние тиреоидных гормонов щитовидной железы, обладающих выраженной кардиотропностью на хроно- и дромотропные эффекты АДО.

**Методы.** Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар (220–240 г). Влияние АДО на проводящую систему сердца оценивали на ЭКГ по изменению длительности интервала RR у крыс с экспериментальным гипертиреозом и гипотиреозом. До начала опыта у всех животных определяли исходную реакцию сердца на введение АДО по изменению средней величины интервала RR за 10 с после в/в болюсного введения АДО в дозе 0,25 мг/кг. Крысы были разделены на 3 группы: 1) для моделирования гипертиреоза животным ежедневно в течение 5 дней вводили триидотиронин в/бр в дозе 40 мг/кг. Через 5 дней повторно испытывали действие АДО; 2) гипотиреоз воспроизводили путем двусторонней тиреоидэктомии, эффект АДО тестировали на 7-е сутки после операции; 3) контрольные животные получали физиологический раствор.

**Результаты.** Исходное значение интервала RR у крыс, взятых в эксперимент, составило  $172 \pm 7$  мс. У контрольных животных АДО оказывал выраженное отрицательное хроно- и дромотропное действие, которое проявлялось в удлинении RR на  $36 \pm 8$  % ( $p < 0,05$ ). Через 5 и 7 дней реакция на АДО в этой группе сохранялась на том же уровне. После пятикратного введения крысам триидотиронина развивалась тахикардия и RR

уменьшался до  $131 \pm 5$  мс ( $p < 0,01$  по сравнению с исходными значениями). На этом фоне наблюдалось усиление хроно-дромотропной реакции на АДО: интервал RR увеличивался на  $53 \pm 6$  %, что почти в 2 раза превышало исходную реакцию ( $p < 0,01$ ). Тиреоидэктомия приводила к развитию брадикардии и длительность RR увеличивалась до  $220 \pm 8$  мс ( $p < 0,01$  по сравнению с исходными значениями). В этом случае эффект АДО значительно ослабевал — RR удлинялся лишь на  $18 \pm 1$  % ( $p < 0,05$  по сравнению с исходной реакцией).

**Заключение.** Таким образом, гипотиреоз приводит к ослаблению, а гипертиреоз — к усилению кардиотропной активности АДО. Механизм модулирующего действия гормонов щитовидной железы может быть связан с прямым воздействием на аденонинергическую систему (увеличение плотности или повышение чувствительности А1-аденозиновых рецепторов) и/или может быть опосредован изменениями в нейромедиаторной регуляции, которые возникают при гормональных нарушениях.

## СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХОЛИНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ХАРАКТЕР БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРОЛИКОВ ОБОЕГО ПОЛА В НОРМЕ И ПРИ ДЕФИЦИТЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

© *Н.Н. Кузнецова*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [nat.kuz@mail.ru](mailto:nat.kuz@mail.ru)

**Методы.** О характере биоэлектрической активности структур головного мозга судили по изменению общего спектра мощности энцефалограммы (ОМС ЭЭГ). Для регистрации и записи ЭЭГ использовали электроэнцефалограф-анализатор Энцефалан-131-03 фирмы «Медиком МТД». Регистрацию проводили у интактных и у овариоэктомированных кроликов обоего пола. Кроликам стереотоксически имплантировали биполярные нихромовые электроды в хвостатое ядро, гипоталамус, гиппокамп и ретикулярную формацию среднего мозга, и корковые монополярные хлорсеребряные электроды в зрительную и лимбическую области коры. Повторную операцию гонадэктомию производили под эфирным наркозом. В опыт брали кроликов через 3 недели после имплантации электродов и через 30 суток после кастрации. В эксперименте использовали холинотропные препараты: М-холиноблокатор метамизил 1 мг/кг в/б, Н-холиноблокатор ганглерон 5 мг/кг в/б, ингибитор холинэстеразы галантамин 0,5 мг/кг п/к. При комбинированном применении препараты вводили в тех же дозах с 20-минутным интервалом

**Результаты.** Эксперименты показали, что метамизил приводит к достоверному усилению спектра мощности ЭЭГ у интактных животных обоего пола, ганглерон незначительно повышал биоэлектрическую активность, галантамин существенно не изменял ОМС ЭЭГ. Эффект комбинированного приме-

нения метамизила с галантамином зависел от пола животного: у самцов происходило снижение общей мощности спектра по сравнению с метамизилом на 50 %, у самок — усиление ее на 38 %. Комбинированное применение ганглерона с галантамином приводило к снижению спектра мощности на 40 % у самцов и на 24 % у самок по сравнению с одним ганглероном. Гонадэктомию кроликов обоего пола приводила к снижению ОМС ЭЭГ в 2 раза по сравнению с таковым у интактных животных как у самок, так и у самцов. Введение овариоэктомированным животным метамизила независимо от пола приводило к усилению ОМС ЭЭГ даже большему, чем у интактных кроликов. Комбинированное применение метамизила с галантамином снижало общую мощность спектра по сравнению с одним метамизилом как у самок, так и у самцов. Ганглерон у всех овариоэктомированных животных существенного влияния на показатели биоэлектрической активности не оказывал. Тогда как комбинированное применение ганглерона с галантамином приводило к увеличению общего спектра мощности, то есть у овариоэктомированных животных наблюдается противоположный эффект.

**Заключение.** Таким образом, гонадэктомию приводит к изменению биоэлектрической активности мозга, меняется характер влияния на нее холинотропных препаратов, что может свидетельствовать о зависимости активности холинергической системы от уровня половых гормонов в организме.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УЧАСТИЯ ПЕПТИДНОЙ СИСТЕМЫ ОРЕКСИНА В ПРОЯВЛЕНИЯХ ПИЩЕВОЙ ЗАВИСИМОСТИ В МОДЕЛИ САМОДЕПРИВАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ САМОСТИМУЛЯЦИЕЙ ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА У СЫТЫХ КРЫС

© *Н.С. Ефимов, А.А. Лебедев, Ю.Н. Бессолова, Е.Р. Бычков, И.В. Карпова, П.Д. Шабанов*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [aalebedev-iem@rambler.ru](mailto:aalebedev-iem@rambler.ru)

**Цель исследования.** Оценить участие орексиновой и дофаминовой систем мозга в условиях пище-

вой самодепривации, вызванной самостимуляцией латерального гипоталамуса.

**Методы.** Самцов крыс Вистар обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для воспроизведения самораздражения латерального гипоталамуса. После обучения переходили на режим пищевой депривации, в камеру помещали кормушку с зернами подсолнуха, выключали ток и в течение 5 дней выработывали у крыс условный рефлекс с пищевым подкреплением.

**Результаты.** Реакция пищевой самодепривации, вызванной самостимуляцией гипоталамуса, проявлялась у этих крыс при силе стимулирующего тока, на 10 % и выше пороговой для самостимуляции. «Голодные» животные нажимали на педаль для самостимуляции гипоталамуса и не подходили к кормушке. Пищевые реакции и нажатия педали наблюдались только при использовании низких значений силы тока, близких к пороговым для самостимуляции. Затем переходили на режим свободного доступа к пище, но животные, нажимая педаль для

самостимуляции, продолжали многократно переключаться на пищу, съедая за 10 мин опыта до 60 зерен. В качестве веществ анализаторов использовали антагонист D2/D3-рецепторов дофамина сульпирид в дозах 5 и 20 мг/кг в/бр и антагонисты рецепторов орексина OX1R SB-408124 и TCS OX2R29 0,5 мг/мл, 20 мкл интраназально. После введения сульпирида при пищевой самодепривации у «сытых» крыс снижались и пищевое поведение, и подкрепляющие свойства электрической стимуляции. В то же время при введении SB-408124, но не TCS OX2R29, наблюдалось снижение числа съеденных зерен, а число нажатий педали для самостимуляции достоверно увеличивалось.

**Заключение.** Сделан вывод о селективности антагониста орексина A OX1R SB-408124 в отношении пищевого поведения при эмоциональных формах переживания по сравнению с антагонистом D2/D3-рецепторов дофамина сульпиридом.

## НЕЙРОПЕПТИДЫ С ГОРМОНАЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КОРРЕКЦИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИАТОВ

© *М.А. Константинопольский, Т.А. Гудашева, Л.Г. Колик*

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, [makonstant.24@mail.ru](mailto:makonstant.24@mail.ru)

**Введение.** Многочисленная группа нейропептидов с разнообразными функциями в организме исследуется в последние годы с целью разработки новых эффективных средств воздействия на патологические процессы в ЦНС, в том числе, для устранения состояния зависимости от наркотических агентов [1–3]. Такие полипептиды, как АКТГ 1–24, тиролиберин (TRH) и холецистокинин (ХЦК, ССК) обладают гормональными эффектами и имеют множественные мишени в структурах ЦНС, в эндокринной системе и на периферии. Еще более сложные, комплексные эффекты в отношении ЦНС демонстрируют нейротрофины, в частности BDNF. Его эффекты обусловлены участием в нейрохимических процессах, вовлеченных в реализацию психических нарушений, в том числе депрессии, ряда неврологических заболеваний [4, 5], в формирование состояния зависимости от таких наркотических агентов, как психостимуляторы и опиаты [3]. Важным аспектом действия BDNF на ЦНС является осуществление механизмов боли разной модальности, в частности периферической нейропатической боли и хронических болевых синдромов [6]. Одним из важных кандидатов на роль модулятора функций ЦНС и корректора состояний зависимости может рассматриваться эндогенный нейропептид цикло-L-пролил-глицин (ЦПГ), обладающий выраженной анксиолитической активностью [7]. Следует отметить, что наличие гормональной составляющей в действии большей части упомянутых выше веществ и соединений является

побочным феноменом, препятствующим их клиническому применению. В связи с этим были использованы и исследовались аналоги природных нейропептидов с короткой последовательностью аминокислот, от 2 до 7, лишённые гормональных эффектов.

*Цель настоящего исследования* состояла в изучении эффектов коротких нейропептидов, обладавших влиянием на поведение животных, способных воздействовать на вегетативные и неврологические признаки зависимости от опиатов и процесс ее формирования. Указанные свойства изучаемых соединений сопоставляли с их анксиолитической и антидепрессантной активностью, влиянием на восприятие боли и тактильную чувствительность.

**Методы.** Работа была выполнена на беспородных половозрелых крысах-самцах массой 250–270 г с соблюдением европейских норм биомедицинской этики, а также Правил, установленных Комиссией по этике ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Животные были получены из питомника «Столбовая, Московская область» и содержались в условиях вивария в течение недели до начала исследований, при естественном освещении, потребление стандартного корма и воды не лимитировали. Процедуру «хэндлинга» проводили в течение 3–4 дней до начала исследования. Все последующие испытания выполняли в отдельной лабораторной комнате при температуре 23 ± 1,0 °С. При оценке поведения использовали тесты:

«приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)» — для оценки анксиолитической активности, «открытое поле (ОП)» — при оценке признаков выраженности физической зависимости, «von Frey test» — для оценки тактильных порогов, «tail flick» и «hot plate» — при оценке болевых порогов, тест «условно-рефлекторного предпочтения места (СРР)» — для оценки развития зависимости от опиатов; методы статистического анализа, one way ANOVA и *U*-test Манна–Уитни — для оценки значимости полученных результатов, последние считались достоверными при уровне  $p < 0,05$ . В каждой экспериментальной или контрольной группе было по 8–10 особей. Для получения животных, зависимых от морфина, его вводили крысам внутрибрюшинно в течение 5–6 дней в дозах 10–20 мг/кг; синдром отмены (СО) морфина с признаками физической зависимости регистрировали после их провокации налоксоном (антагонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов) у животных, помещенных в ОП в стрессогенной ситуации; суммарный индекс (СИ) синдрома отмены рассчитывали на основании альтернативных признаков [8]; при оценке формирования зависимости от морфина в тесте СРР его вводили ежедневно в течение 6 дней в дозе 5 мг/кг, определяли время пребывания животных в ассоциируемом с морфином отсеке камеры [9]. Оценивали воздействие следующих веществ на поведение контрольных и морфин-зависимых животных: АКТГ 1–24 вводили в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг (пептид был предоставлен лабораторией эндокринологии биологического факультета МГУ); АКТГ 4–10 (Семакс) субстанция, разработан в Институте молекулярной генетики РАН, исследовался в дозах 0,05 и 0,5 мг/кг; ГБ-115, антагонист  $H_{2}K_{1}$ -рецепторов, в дозах 0,1–0,4 мг/кг; ГСБ-106 — в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг; ЦПГ — в дозах 0,05 и 0,15 мг/кг; ГСБ-106, дипептидный функциональный миметик 4-петли нейротрофического фактора BDNF, обладающий антидепрессантной активностью [5]; ЦПГ (цикло-L-пролилглицин), эндогенный нейропептид с анксиолитической активностью [7]; ГБ-115 — триптофан-содержащий дипептид, антагонист центральных  $H_{2}K_{1}$ -рецепторов с выраженной анксиолитической активностью [10] — данные пептидные соединения были разработаны и синтезированы в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» (руководитель — чл.-корр. РАН Т.А. Гудашева).

**Результаты.** АКТГ 1–24, который полностью воспроизводит эффекты базового кортикотропного гормона АКТГ1–39, вводимый в дозах 0,1–0,15 мг/кг, существенно, на 26–82 %,  $p < 0,01$ , усиливал проявления СО морфина в соответствии с дозой пептида, что отражает стрессогенные свойства этого гормона, важного звена гипоталамо-гипофизарно-симпато-адреналовой оси.

Семакс, АКТГ 4–10, представляющий собой сильно редуцированный фрагмент АКТГ, с заметной анксиолитической и ноотропной активностью [11], в на-

ших экспериментах в дозе 0,05 мг/кг, однократно, уменьшал выраженность СИ СО морфина на 36,4 %,  $p < 0,05$ . Высокая доза Семакса, 0,5 мг/кг, была не эффективна. При субхроническом введении, в течение 5 дней, Семакс снижал выраженность СИ СО на 30,0 %,  $p < 0,05$ , и частично восстанавливал тактильные пороги у крыс до уровня 24,7 %, в сравнении с величиной порогов в группе зависимых от морфина животных «морфин + налоксон» — 7,59 % ( $p < 0,01$ ).

Значительный интерес с точки зрения возможно-го клинического применения представляли эффекты нового перспективного анксиолитика ГБ-115, который уменьшал выраженность СО морфина при однократном системном введении в дозах 0,1–0,4 мг/кг на 38–46 %,  $p < 0,05$ , и при субхроническом введении — на 29,8–35,7 %,  $p < 0,05$ . Эффективность ГБ-115 была подтверждена в ходе испытаний при его субхроническом пероральном введении крысам; в низкой дозе 0,3 мг/кг дипептид ослаблял показатель СИ СО морфина на 28,6 % в сравнении с группой активного контроля ( $p < 0,05$ ). Однако в близких дозах, 0,1 мг/кг, дипептид ГБ-115 не влиял статистически значимо на поведение животных в тесте СРР, практически не изменяя реакцию «предпочтения места» у крыс, вызванную хроническим введением морфина. Важным свойством ГБ-115 был его анальгетический эффект, в дозах 0,1–0,4 мг/кг болевые пороги у крыс возрастали дозозависимо на 50,0 %, при этом пептид (0,1 мг/кг) усиливал анальгетический эффект морфина, вводимого в дозе 2,0 мг/кг, в одном из экспериментов, максимально на 100 %  $p < 0,01$ . Независимо, в отдельном исследовании, было показано, что анксиолитические свойства ГБ-115 сохраняются у морфин-зависимых животных, у которых пептид существенно увеличивал время пребывания в открытых рукавах ПКЛ в сравнении с группой «активный контроль–морфин-зависимые крысы».

Эндогенный дипептид ЦПГ, имеющий свойства ноотропа и анксиолитика [7] эффективно уменьшал выраженность СО морфина по показателю СИ СО, на 28,4–33,0 % при однократном введении в дозах 0,05 и 0,15 мг/кг и на 34,6 % при субхроническом введении (5 дней) в дозе 0,15 мг/кг,  $p < 0,01$ . ЦПГ восстанавливал тактильные пороги, сниженные у морфин-зависимых крыс (6,29 %) до уровня (23,3–67,4 %,  $p < 0,01$ ) от исходных значений (100 %); данный пептид демонстрировал выраженную анальгетическую активность через 1,0–24,0 ч после введения в дозе 0,05 мг/кг. Болевые пороги в тесте «hot plate» возрастали значительно, до уровня 155,7 % через 1 ч,  $p < 0,05$ , и 182,4 % через 24 ч,  $p < 0,01$  [12].

ГСБ-106, дипептидный миметик BDNF, демонстрирующий антидепрессантную активность в опытах на лабораторных животных [5] в наших исследованиях показал наличие психостимулирующих свойств в тесте ОП и способность блокировать ре-

акцию «предпочтение места», вызванную морфином в CPP-тесте (craving behaviour): время пребывания в предпочитаемом отсеке составило 285,7 с для группы «морфин» в сравнении с 27,2 с в группе «ГСБ-106+морфин»,  $p < 0,05$ . Близкие результаты были получены при системном, или пероральном, введении пептида. Миметик BDNF, ГСБ-106, более активно, чем, дипептид ГБ-115, устранял отдельные признаки СО морфина, такие как диарея, скрежет зубами, пилоэрекция, ринорея, стереотипные движения и бегство. Суммарный индекс СО морфина снижался на 55,2–45,6 % ( $p < 0,01$ ) после однократного или субхронического введения пептида ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг. Важно отметить пролонгированный анальгетический эффект ГСБ-106 в этой дозе, регистрируемый через 24 ч после его введения — значения болевых порогов в тесте «tail flick» на 50,3 % ( $p < 0,001$ ) и в тесте «hot plate» — на 28,8 % ( $p < 0,01$ ) превышали исходные значения. Отмеченные изменения болевой чувствительности устранялись антагонистом  $\mu$ -опиоидных рецепторов налтрексоном.

**Заключение.** Представители разных функциональных групп из обширного семейства нейропептидов способны воздействовать на состояние зависимости, вызываемое у животных хроническим введением опиатов. АКГГ1-24, один из пептидов, опосредующих и усиливающих реакции на стресс, обусловленный разными факторами, обострял проявления СО морфина у крыс. Напротив, другие соединения, представлявшие собой короткие, часто дипептидные аналоги их прототипов, лишённые гормональных эффектов, устраняли многие проявления СО и снижали величину СИ СО морфина. Несмотря на различия в механизмах действия, участие разных сигнальных путей и нейромедиаторов, наиболее активные дипептиды, ГБ-115 и ГСБ-106, обладали активностью анксиолитика или антидепрессанта соответственно, и снижали уровень стресс-индуцируемых реакций у зависимых животных. Механизм действия и отмеченные эффекты триптофан-содержащего дипептида, аналога ХЦК, ГБ-115, может быть опосредован его взаимодействием с ХЦК-1,2 и с опиоидными рецепторами определенных областей мозга. Антиаддиктивные свойства и анальгетический эффект миметика BDNF, ГСБ-106, могут быть рассмотрены в контексте его взаимодействия с внутриклеточными сигнальными путями PI3K/Akt и MAPK/Erk, с активацией TrkB и опиоидных  $\mu$ -рецепторов. ГБ-115 и ГСБ-106, лишённые гормональных эффектов нетоксичные соединения, определяются как клинически перспективные нейропептиды для создания эффективных лекарственных средств ослабления или устранения признаков зависимости от опиоидов.

## Литература

1. Константинопольский М.А., Гудашева Т.А., Колик Л.Г. Нейропептиды: изучение эффектов на экспериментальных моделях зависимости от опиатов // *Вопр. наркологии.* – 2019. – № 8(179). – С. 59–60.
2. Konstantinopolsky MA, Kolik LG. ACTH4-10 analogue Semax and adamantane derivative hemantane produce significant reduction of withdrawal signs in morphine-dependent rats // *Eur Neuropsychopharmacology.* 2017;27(Suppl. 4):1064.
3. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. The BDNF mimetic, GSB-106, produces long-term analgesia and significant reduction of opiate withdrawal signs: comparison with dipeptide anxiolytic GB-115 effects in rats. *Eur Neuropsychopharmacology.* 2016;26(Suppl. 2):S680-S681.
4. Anita E. Autry, Lisa M. Monteggia. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-258.
5. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // *Биоорганическая химия.* – 2012. – Т. 38. – № 3. – С. 280–290.
6. Chang-Qi Li, Jun-Mei Xu, Dan Liu, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to the pain hypersensitivity following surgical incision in the rats. *Mol Pain.* 2008;4:27.
7. Gudasheva TA, Konstantinopolsky MA, Ostrovskaya RU, Seredenin SB. Anxiolytic activity of endogenous nootropic dipeptide cyclopropylglycine in elevated plus-maze test. *Bull Exp Biol Med.* 2001;131(5):547-550.
8. Konstantinopolsky MA, Cherniakova IV. Afobazole decreases severity of morphine withdrawal syndrome: experimental evidence. *Eksp Klin Farmakology.* 2011;74(10):12-16.
9. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. New types of activity of the BDNF dipeptide mimetic: An psychostimulant, anti-opioid and anti-craving effects in opiate dependent rodents. *Eur Neuropsychopharmacology.* 2019;29(Suppl. 6):S502.
10. Kolik LG, Konstantinopolsky MA, Ryibina IV, et al. Anxiolytic activity of dipeptide GB-115 after oral administration. *Bull Exp Biol Med.* 2013;155(2): 200-203.
11. Levitskaia NG, Vilenskiĭ DA, Sebentsova EA, et al. Influence of Semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2010;2:231-237.
12. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. Experimental study of endogenous dipeptide Cyclo-L-prolylglycine in aspects of opioid addiction and analgesia in rodents. *Eur Neuropsychopharmacology.* 2019;29(Suppl. 1):S180-S181.

## ВЛИЯНИЕ КРАМИЗОЛА И ФЕНОФИБРАТА НА ТРИГЛИЦЕРИДЫ ПРИ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ ДИЕТЕ

© *А.В. Лизунов*<sup>1</sup>, *Г.П. Косякова*<sup>1</sup>, *А.А. Князева*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, *izya12005@yandex.ru*;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», Санкт-Петербург

Так как триглицериды в крови находятся в виде макромолекулярных комплексов — липопротеинов, в качестве биомаркеров ожирения можно рассматривать и общий уровень триглицеридов, который свидетельствует о биологическом возрасте млекопитающих. Триглицериды являются основными липидами жировых отложений и составляют около 15–20 % массы тела. При этом возрастные изменения в уровне триглицеридов различаются у самок и самцов: у самцов он повышается вплоть до 1,5 года (примерно), после чего начинает снижаться очень медленно, в то время как у самок уровень триглицеридов в крови с возрастом повышается. Уровень свободных жирных кислот отражает скорость расщепления триглицеридов и также является биомаркером ожирения, который используют в сочетании с показаниями уровней липопротеинов разной плотности.

*Целью данного исследования* является изучение влияния препарата крамизола на триглицериды в сыворотке крови. Проводили эксперимент по индукции гиперлипидемии у крыс в острой модели, выделяли кровь всех опытных групп крыс, определяли уровень триглицеридов у разных групп подопытных животных и устанавливали степень и механизм влияния крамизола на липидный обмен.

**Методы.** Для изучения эффектов препарата крамизола использовали холестериновую модель. Эта модель вызывает острую гиперлипидемию у животных. Она повышает уровень холестерина в крови, что создает эффект гиперлипидемии. Самцов крыс линии Вистар делили на 4 группы: 1) интактный контроль — крысам не вводили препараты, не кормили холестериновой диетой, вводили холестерин; 2) активный контроль — крысам вводили холестерин, не вводили препарат; 3) группа препарата сравнения — крысам вводили препарат сравнения фенофибрат, кормили холестериновой диетой; 4) опытная группа — крысам вводили крамизол и холестерин. На крысах апробировали холестериновую модель, в качестве корма в течении двух недель давали холестериновую диету. Состав диеты: брикеты корма — 650 г, сало свиное — 450 г, подсолнечное масло — 100 г, сухое молоко — 500 г, холестерин пищевой — 87 г, овес и пшено — 400 г, вода — 100 г. Всего 2257 г. Интактным крысам давали стандартный корм и не вводили препараты. У всех подопытных животных после декапитации брали кровь на исследование: делали мазки крови, сыворотку откручивали на центрифуге для определения триглицеридов, холестерина, ЛПВП (липопротеидов высокой плотности) ЛПНП (липопротеидов низкой плотности), а также

помещали печень в тризол. Костный мозг вымывали из бедренной ножки. Животным в течение 7 дней вводили крамизол (опытная группа) или фенофибрат (группа препарата сравнения), разведенные в 1 % растворе крахмала. Группе активного контроля вместо препарата вводили 1 % раствор крахмала. Всех животных, кроме интактного контроля, кормили холестериновой диетой, вводили раствор холестерина через рот по 2 мл. На 6-й день после введения препаратов крыс лишали кормления. Крыс декапитировали через сутки. Делали забор крови, печени, сердца, красного костного мозга, головного мозга. Для выделения РНК погружали клетки печени в раствор тризола. Проводили эксперимент по индукции гиперлипидемии у крыс в острой модели, выделяли сыворотку крови всех опытных групп, определяли уровень триглицеридов и экспрессию генов интереса у разных групп подопытных животных и устанавливали степень и механизм влияния крамизола на липидный обмен. Кровь, отобранную у декапитированных крыс, выдерживали сутки при 4 °С до образования кровавого сгустка. После этого отбирали сыворотку и сохраняли на –20 °С. После определяли уровень холестерина, триглицеридов и ЛПВП с помощью стандартных наборов для окраски и детекции. Непосредственно количество триглицеридов и ЛПВП измеряли с помощью определения оптической плотности смеси стандартных наборов (холестерин–витал, триглицериды–витал, ЛПВП–холестерин–витал) и образцов сыворотки по стандартному протоколу. Непосредственно количество определяли по оптической плотности, измеряемой на спектрофотометре. При ожирении наблюдают изменения в функциях, размере, степени пролиферации (разрастания за счет деления клеток) жировой ткани, а также в количестве адипоцитов, клеток жировой ткани. Все это приводит к изменению профиля секреции адипоцитокинов, производимых этими клетками. Низкий уровень ЛПНП–холестерина также является фактором риска развития инсульта или заболеваний периферических артерий у людей.

**Результаты и обсуждение.** Уровень холестерина снизился в опытной группе по сравнению с группой холестеринового контроля, приблизившись к таковой у интактных животных (97,24 мкг/мл по сравнению с 162,02 мкг/мл в контроле, интактные — 63,38 мкг/мл). Количество микроядер в мононуклеарах периферической крови снизилось в опытной группе по сравнению с группой холестеринового контроля как в эритроцитах, так и в лимфоцитах. Уровень триглицеридов снизился в опытной груп-

пе по сравнению с группой холестерина контроля (85,67 мкг/мкл по сравнению с 95,98 мкг/мкл в контроле, интактные — 89,57 мкг/мкл). Также повысился уровень ЛПВП. В опытной группе уровень ЛПВП повысился по сравнению с холестериновым контролем (55,32 мкг/мкл по сравнению с 42,64 мкг/мкл в холестериновом контроле, интактные — 46,06 мкг/мкл). В опытной группе с крамизолом снизился показатель разрушенных ядродержащих клеток в периферической крови в сравнении с группой крыс с препаратом сравнения фенофибратом. Жировая ткань является активным метаболическим органом, который вырабатывает гормоны адипоцитокينات, участвующие в энергетическом гомеостазе (поддержание постоянства внутренней среды) и регуляции метаболизма глюкозы и липидов (жиров). Липидный баланс в сыворотке крови подопытных крыс нарушился при холестериновой модели.

**Заключение.** Нужно отметить, что эксперименты на животных, связанные с механизмами атеросклероза, требуют специальных моделей вызван-

ной гиперлипидемии. В нашем случае это модель холестериновая, которая применялась для создания искусственной гиперлипидемии крыс. Так, при тестировании препарата крамизола на крысах было показано повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижение триглицеридов и ЛНП. Установили влияние препарата крамизола при холестериновой диете на главный источник энергии в теле млекопитающих — триглицериды.

#### Литература

1. Косякова Г.П., Лизунов А.В., Шалыпин П.В. Исследование фенофибрата и кармизола на тритоновой модели гиперлипидемии и атеросклероза // Боткинские чтения. Сб. тез. Всерос. конгр. / под ред. В.И. Мазурова. – СПб., 2019. – С. 132–133.
2. Lizunov AV, Okunevich IV, Kosyakova G.P, et al. Effects of karmizole derivate on the expression of APO A-1 gene in the rat's hyperlipidemia model // Stress and Behavior. 26<sup>th</sup> Multidiscip. Int. Neurosci. and Biol. Psychiatry Conf. St. Petersburg, 2019. P. 49.

## ВЛИЯНИЕ КРАМИЗОЛА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ АПОЛИПОПРОТЕИНА А1, АПОЛИПОПРОТЕИНА С2 И РЕЦЕПТОРА SR-B1 В МОДЕЛИ АЛИМЕНТАРНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ КРЫС

© **А.В. Лизунов, И.В. Окуневич, Г.П. Косякова, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [izya12005@yandex.ru](mailto:izya12005@yandex.ru)

В организме млекопитающих, в том числе человека, предшественником всех стероидных гормонов является холестерин. В транспорте и обмене холестерина важную роль играют гены липидного обмена, такие как гены аполипопротеинов и гены рецепторов холестерина [1]. АпоА-1 — переносчик липидов в русле крови, являющийся основным аполипопротеином, формирующим ЛПВП. АпоА-1 связывается с рецепторами на гепатоцитах и увеличивает обратный транспорт холестерина в печень. АпоА-1 также связан с антиоксидантными и противовоспалительными процессами. Показано, что повышение экспрессии гена *apoA1* в печени связано со снижением риска развития атеросклероза, что может быть обусловлено повышением уровня ЛПВП и снижением уровня холестерина в крови. Установлено, что рецептор SR-B1 селективно осуществляет транспорт холестерина из ЛПВП в гепатоциты. Это определяет важную роль рецептора SR-B1 в метаболизме липидов, связанном с атерогенезом. Что касается других аполипопротеинов, то АпоС2 является одним из атерогенных аполипопротеинов ЛПОНП. Его роль заключается также в регуляции активности липазы.

*Целью данного исследования* является изучение влияния крамизола на экспрессию генов интереса — гена *АпоА-1* полипопротеина, гена *АпоС2* полипопротеина и гена рецептора SR-B1 в печени крыс. Для изучения влияния крамизола на экспрес-

сию генов использовали алиментарную модель дислипидемии (ДЛП) [2]. Моделирование заключается в кормлении животных специальной гиперхолестеринемической диетой (ГХС-диетой).

**Методы.** Самцов крыс делили на 4 группы: 1) интактный контроль — крысам не вводили препараты, не давали ГХС-диету; 2) активный контроль — крысам давали ГХС-диету, не вводили препарат; 3) группа препарата сравнения — крысам вводили препарат сравнения (фенофибрат перорально 100 мг/кг), давали ГХС-диету; 4) опытная группа — крысам вводили крамизол перорально 100 мг/кг, давали ГХС-диету. Состав диеты (в расчете на 1 кг корма): брикеты гранулированного корма (ГОСТ Р 50258-92) — 750 г, жир свинной — 450 г, подсолнечное масло — 100 г, сухое молоко — 500 г, холестерин пищевой — 87 г, вода — 100 г. Продолжительность кормления — 4 недели. После завершения опытов крыс декапитировали и определяли уровень экспрессии генов интереса в печени методом RT-PCR, а также измеряли состав липидов в сыворотке крови.

**Результаты.** В результате исследования было установлено, что крамизол не повышает экспрессию гена *АпоА-1* в группе активного контроля и в группе препарата по сравнению с группой интактного контроля, повышает экспрессию гена *АпоА-1* на 400 % по сравнению с показателями группы активного контроля в группе крамизола. Экспрессия гена *АпоС2* повышается в группе активного контроля на 100 %

по сравнению с группой интактного контроля, снижается в группе препарата сравнения на 100 % по сравнению с группой активного контроля, повышается на 250 % в группе крамизола по сравнению с группой активного контроля. Экспрессия гена *SR-B1* снизилась на 40 % в группе препарата сравнения и на 60 % в группе крамизола по сравнению с группой активного контроля.

**Выводы.** Таким образом, можно сделать вывод, что крамизол является активатором генов *АлоА-1* и *АлоС2*, а также является репрессором гена *SR-B1*. Эти свойства модулятора экспрессии генов, связанных с антиатеросклеротическими процессами, явля-

ются возможными механизмами антиатерогенного действия крамизола.

**Литература**

1. Israel Hanukoglu. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 1992;43(8):779-804.
2. Окуневич И.В., Хныченко Л.К., Шабанов П.Д. // *Обз. клин. фармакол. и лек. терапии.* – 2014. – Т. 12. – № 3. – С. 26–29. doi: 10.17816/RCF12326-29.
3. Yao L, Meng M, Hao Y, et al. *J. Int. Med. Res.* 2019;47(4): 1429-1440. doi: 10.1177/0300060519826820.
4. Даутова ГС, Косых В.А., Репин В.С., Камбург Р.А. // *Эксперим. и клинич. фармакол.* – 1994. – Т. 57. – № 5. – С. 21–24.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ АНАЛОГОВ МЕЛАТОНИНА НА ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ**

© **Н.А. Лозинская**<sup>1,2</sup>, **Д.А. Бабков**<sup>4</sup>, **Е.В. Зарянова**<sup>1</sup>, **В.Г. Клочков**<sup>4</sup>, **А.И. Максимова**<sup>1</sup>, **Р.О. Еремеев**<sup>1</sup>, **А.М. Ефремов**<sup>1</sup>, **М.Д. Цымляков**<sup>1</sup>, **Е.Н. Безсонова**<sup>1</sup>, **М.Ю. Селиверстов**<sup>1</sup>, **М.А. Салыкина**<sup>1</sup>, **О.В. Безнос**<sup>3</sup>, **С.Е. Сосонюк**<sup>1</sup>, **Н.Б. Чеснокова**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. Ломоносова» Правительства РФ, Москва, *natalylozinskaya@mail.ru*;

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» РАН, Московская область, Черноголовка;

<sup>3</sup> ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. Гельмгольца», Москва;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

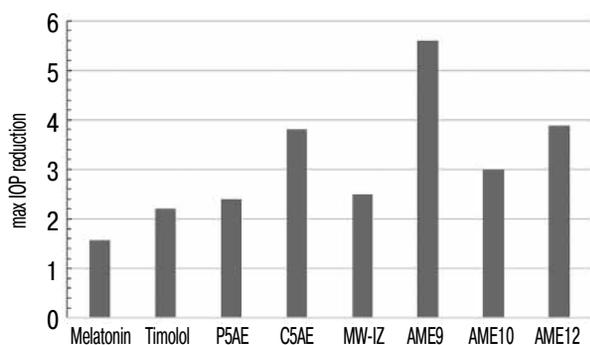
Актуальность темы обусловлена высоким риском повышенного внутриглазного давления (ВГД) у людей в возрасте после 40 лет, что часто приводит к развитию глаукомы. Во избежание потери зрения пациент с диагностированной глаукомой вынужден применять гипотензивные средства, снижающие ВГД до безопасного уровня пожизненно, что может сопровождаться развитием резистентности к действующему веществу и делает актуальным поиск новых соединений, регулирующих ВГД. Недавно было показано, что воздействие на мелатониновые рецепторы способствует снижению ВГД, однако применение самого мелатонина в клинической практике ограничено его быстрым распадом в светлое время суток. Поэтому поиск его аналогов является перспективной задачей.

**Методы.** Нами были синтезированы новые производные 2-оксиндола и впервые показано, что они являются лигандами NRH: хинон оксидоредуктазы 2 (NQO2) — мелатонинового рецептора MT 3-го под-

типа, а также способны снижать внутриглазное давление в тестах *in vivo* (кролики) лучше, чем мелатонин и контрольное лекарственное средство тимолол (снижение ВГД вплоть до 41 %) [1–3].

**Результаты.** Показано, что наиболее выраженным эффектом обладают 2-оксиндолы, содержащие донорные группы в бензольном кольце, в то же время наличие нитрогрупп отрицательно сказывается на биологической активности производных.

Соединение	% ингибирования NQO2 при 10 мкМ
AME9	46,97
P5AE	23,09
C5AE	22,57
O5.CN	51,19
AME12	43,92
O8.CN	13,94
Мелатонин	22,00



Влияние некоторых соединений на ВГД кроликов породы шиншилла в конц. 0,5%

**Вывод.** Найденные соединения могут использоваться при разработке новых лекарственных средств для лечения глаукомы.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 20-03-00915.

**Литература**

1. Volkova MS, Lozinskaya NA, et. al. *Bioorg Med. Chem Lett.* 2012;22(5):7578-7581.
2. Zaryanova EV, Lozinskaya NA, Beznos OV, et. al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(16):3787-3793.
3. Chesnokova NB, Beznos OV, Lozinskaya NA, et. al. *Biochemistry, Supplemental Series B.* 2017;11(3): 272-278.

## СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОЕ И ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ГИПОКСЕНОМ

© С.О. Лосенкова, В.Е. Новиков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, losenkova-so@mail.ru

Проблема повышения резистентности организма к стрессу и связанные с ней аспекты профилактики патологических последствий с помощью антиоксидантов и антигипоксантов в настоящее время очень актуальны [2]. Практически всегда в стрессорную реакцию организма вовлекаются органы пищеварения, что проявляется формированием эрозий и острых язв слизистой оболочки желудка (СОЖ). Одним из важных патогенетических механизмов эрозивного поражения СОЖ является окислительный стресс [4]. Стресс-протекторная и гастропротекторная активность антигипоксантов/антиоксидантов доказана на различных моделях язвенной болезни [1, 3]. Например, энтеральное профилактическое введение гипоксена предупреждает стресс-индуцированный язвенный процесс.

*Целью работы* явилось изучение гастропротекторной активности трансдермальной терапевтической системы с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфидом (гипоксеном) при иммобилизационном стрессе.

**Методы.** Опыты выполнены на белых лабораторных крысах-самцах массой 220–240 г. Использована классическая модель стресса — 18-часовая иммобилизация предварительно голодавших суток крыс. Гипоксен применяли в виде оригинальной лекарственной формы собственного изготовления — трансдермальной терапевтической системы (пластырь-ТДТС) с гипоксеном (патент № 2445084 от 20.03.2012 «Трансдермальный пластырь»). Животным опытных групп на очищенный от шерсти участок кожи межлопаточной области накладывали пластырь-ТДТС в течение 5 дней до иммобилизации и в момент воздействия стресса с содержанием в 1 см<sup>2</sup> 2 мг гипоксена в дозах 8 мг/кг площадью 0,9–1,0 см<sup>2</sup>, 15 мг/кг площадью 1,7–1,8 см<sup>2</sup>, 25 мг/кг площадью 2,8–3,0 см<sup>2</sup>, 40 мг/кг площадью 4,4–4,8 см<sup>2</sup>, 60 мг/кг площадью 6,6–7,2 см<sup>2</sup>, 75 мг/кг площадью 8,3–9,0 см<sup>2</sup>. Контрольным животным применяли пластырь без лекарственного вещества. Животным группы сравнения гипоксен вводили внутривенно.

**Результаты.** Острый иммобилизационный стресс у животных контрольной группы сопровождался поражением СОЖ, появлением эрозий клиновидно-щелевидной формы, гипертрофией надпочечников, инволюцией тимуса и селезенки, активацией процессов липидной перекисидации в ткани желудка. Применение пластырей-ТДТС с гипоксеном, а также внутривенное введение субстанции препарата с целью профилактики стресс-индуцированного язвенного процесса изменяло картину и степень поражения СОЖ. Внутривенное введение натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфида в дозе

50 мг/кг в сутки на протяжении 5 дней до стресса способствовало уменьшению количества дефектов СОЖ в 4,52 раза относительно контроля, а общей площади поражения на 96,91 %. Курсовое трансдермальное введение гипоксена в дозах 15–40 мг/кг достоверно уменьшало количество дефектов СОЖ, общую площадь поражения, снижало активность реакций свободнорадикального окисления (СРО) и повышало антиоксидантный статус организма относительно значений контрольных групп животных, не уступая по эффективности группе сравнения, получавшей препарат энтерально. Так, трансдермальное введение поли(дигидроксифенилен)тиосульфида в течение 5 дней до иммобилизации и в момент воздействия стресса в дозе 25 мг/кг способствовало уменьшению количества дефектов СОЖ в 2,58 раза, а общей площади поражения в 6,17 раза. При этом количество дефектов достоверно не отличалось от показателя группы сравнения, а общая площадь поражения превышала исследуемый показатель в 3,43 раза. Трансдермальное введение гипоксена в дозе 40 мг/кг способствовало уменьшению количества дефектов в 4,65 раза, а общей площади поражения в 13,91 раза по отношению к показателям контрольной группы. По количеству дефектов и общей площади поражения показатели данной опытной группы достоверно не отличались от показателей группы сравнения. Гистологическое исследование гастробиоптатов опытных групп на фоне применения пластырей-ТДТС с гипоксеном свидетельствовало об отсутствии эрозивных дефектов СОЖ. Таким образом, трансдермальное и энтеральное применение натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфида в сопоставимых дозах дает аналогичный гастропротекторный эффект.

Трансдермальное лечебно-профилактическое применение гипоксена в дозах 15–40 мг/кг снижает активность реакций СРО и повышает антиоксидантный статус организма относительно контрольных показателей, корректируя патологически сниженные или завышенные параметры биоиндуцированной хемилюминесценции. При этом достоверно уменьшается степень гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса и селезенки.

**Заключение.** На модели иммобилизационного стресса установлен дозозависимый гастропротекторный эффект трансдермальной терапевтической системы с гипоксеном. Трансдермальное лечебно-профилактическое применение гипоксена в дозах 15–40 мг/кг достоверно уменьшает количество дефектов и общую площадь поражения СОЖ, способствует уменьшению степени гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса и селезенки.

### Литература

1. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Крикова А.В. НПВП-индуцированные гастропатии и их профилактика // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 26–30. [Novikov VE, Kryukova NO, Krikova AV. NSAIDs-induced gastropathies and their prevention. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;6(1):26-30. (In Russ.)]
2. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 2–14. [Novikov VE, Losenkova SO. Pharmacology of 3-oxypyridine derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2004;3(1):2-14. (In Russ.)]
3. Новиков В.Е., Лосенкова С.О., Новиков А.С. Влияние гипоксена на стресс-индуцированный ulcerogenesis // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2005. – Т. 68. – № 3. – С. 23–25. [Novikov VE, Losenkova SO, Novikov AS. Influence of hypoxen on stress-induced ulcerogenesis. *Experimental and clinical pharmacology*. 2005;68(3):23-25. (In Russ.)]
4. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 13–22. [Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Bulletin of the Smolensk state medical Academy*. 2015;14(2):13-22. (In Russ.)]

## МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОАДАПТАЦИИ К ОСТРОМУ СТРЕССОРНОМУ ВЛИЯНИЮ: НЕОЖДИАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

© **А.В. Любимов, И.Ю. Тиссен, П.П. Хохлов, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, lyubimov\_av@mail.ru

**Актуальность.** Одним из актуальных вопросов экспериментальной медицины является выявление маркеров срочных и долговременных приспособительных реакций, возникающих в ответ на острое и хроническое воздействие. При этом то или иное стрессовое воздействие может обладать как общими адаптирующими свойствами, частным вариантом которых является феномен прекодиционирования, так и дезадаптирующим свойством. Определяющим моментом в этом являются пороговый уровень воздействия стресса и его параметры, при которых организм способен «справляться» со стрессогенным фактором.

**Цель исследования:** изучить возможные неспецифические механизмы адаптации к острому негипоксическому стрессу на основе гипоксией индуцируемого фактора 1 у крыс.

**Методы.** Эксперименты были выполнены на половозрелых бодрствующих крысах-самцах популяции Вистар массой 200–250 г в трех сериях опытов. В качестве модели острого стресса использовали иммобилизацию животных в индивидуальных пластиковых контейнерах в течение 4 ч. Моделью эмоционально-болевого стресса служило электрокожное раздражение (42 В в течение 15 с однократно). Гипотермический стресс моделировали путем помещения животных, находящихся в стандартных клетках, в холодильную камеру при температуре окружающего воздуха 4 °С на 2 ч. По окончании опытов животных декапитировали, производили забор крови, вы-

деляли префронтальную кору головного мозга и миндалину с последующими гомогенизацией и экстрагированием ткани для иммуноферментного анализа (ИФА). Количественное определение пептида HIF1 проводили с помощью твердофазного ИФА.

**Результаты.** В ответ на различные виды стресса были получены различные показатели концентрации HIF1 $\alpha$  в исследуемых отделах мозга до и после стрессового воздействия и его полное отсутствие в периферической крови. Наибольшее увеличение концентрации произошло в результате применения холодного стресса и методики электрокожного раздражения. Увеличение концентрации HIF1 $\alpha$  в префронтальной коре наблюдали после применения всех видов стресса, в миндалине наиболее ярко изменения в концентрации HIF1 $\alpha$  зафиксированы после гипотермического воздействия.

**Выводы.** Полученные результаты предполагают наличие общих неспецифических механизмов адаптации к острому гипоксическому и негипоксическому стрессу, отправной точкой которых может служить HIF1, а именно: наиболее чувствительна к гипоксии субъединица  $\alpha$ . Чувствительность HIF1 $\alpha$  в органах и отделах центральной нервной системы, системы кровообращения разная и зависит от характера стрессового фактора. Полное отсутствие HIF1 $\alpha$  в периферической крови предположительно связано со скоростью развития адаптационного ответа к стрессовому воздействию.

## ВЛИЯНИЕ Т-МИМЕТИКОВ НА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВУЮ ОСЬ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМИ БРОНХИТАМИ

© Д.С. Любимов, Е.А. Евлахова, Н.А. Евстафьева, И.В. Улитина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, ivax37@yandex.ru

У 62 детей в возрасте от 3 до 36 месяцев, госпитализированных по поводу острого бронхита, изучили влияние тималина и тимогена на уровень и соотношение гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Кроме АКТГ и кортизола изучали состояние иммунной системы: определяли количество и популяционный состав Т- и В-лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, а также фагоцитарную способность стимулированных латексом нейтрофилов.

У 36 детей контрольной группы в период разгара заболевания уровень АКТГ ( $44,6 \pm 3,7$  пмоль/л) возрос в три раза по сравнению со здоровыми детьми ( $15,8 \pm 1,9$  пмоль/л). Уровень кортизола возрос намного меньше: с  $326,1 \pm 23,2$  нмоль/л у здоровых детей до  $377,6 \pm 32,9$  у детей с бронхитами. В периоде выздоровления уровень АКТГ не изменился ( $45,8 \pm 3,3$  пмоль/л), а кортизола достоверно снизился ( $354,9 \pm 34,9$  нмоль/л). Таким образом, у детей раннего возраста с острыми бронхитами активация центрального звена регуляции намного превышает умеренное повышение гормонов периферического звена и в периоде выздоровления не нормализуется.

У 20 детей с высоким уровнем иммуноглобулина класса А ( $0,91 \pm 0,05$  г/л), низким кортизолом ( $227 \pm 19,3$  нмоль/л) и двукратно повышенным АКТГ ( $35 \pm 5,2$  пмоль/л) был использован синтетический дипептид тимоген (альфа-глутамил-триптофан), в дозе 2 мкг/кг, вводимый внутримышечно № 5.

После курса тимогена уровни гормонов гипофиза и надпочечников умеренно возросли: АКТГ до  $51 \pm 8,3$  пмоль/л, а кортизол до  $270 \pm 14,2$  нмоль/л. Следовательно, наблюдалось продолжение стрессорной реакции сопровождающееся синхронным ростом гормонов стресс-реализующей системы.

У 42 детей (32 из них были мальчики) с низким уровнем Ig A ( $0,27 \pm 0,04$  г/л) в терапию включили экстракт тимуса телят тималин в дозе 0,2 мг/кг, вводимый внутримышечно № 5. Использование тималина привело к увеличению Ig A в два раза с 0,27 до 0,58 г/л, при этом АКТГ достоверно снизился с  $51 \pm 8,4$  до  $35 \pm 9,2$  пмоль/л, а кортизол снизился незначительно и недостоверно с  $290 \pm 12,4$  до  $270 \pm 15,7$  нмоль/л. Вероятно, это свидетельствовало об окончании периода стресса на фоне сохранности основных звеньев нейрогуморальной регуляции иммунных функций.

**Заключение.** Таким образом, тимический экстракт тималин оказывает более глубокое и выраженное нормализующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и иммунную систему, чем синтетический дипептид тимоген. Следовательно, учитывая ключевую роль тимуса и надпочечников в реализации стрессорной реакции на респираторную инфекцию, целесообразно разработать маркеры и предикторы эффективности включения синтетических Т-миметиков (тимоген, иммунофан) или тимических экстрактов (тималин, тактивин) в схемы реабилитации детей раннего возраста.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ДОНОР МОНООКСИДА АЗОТА В КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

© А.К. Мартусевич<sup>1,2</sup>, А.Г. Соловьева<sup>1</sup>, С.П. Перетягин<sup>3</sup>, Е.С. Голыгина<sup>1</sup>, А.Н. Тужилкин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, cryst-mart@yandex.ru;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», Нижний Новгород

<sup>3</sup> Ассоциация Российских озонотерапевтов, Нижний Новгород

В последние десятилетия, позволившие раскрыть многогранную роль оксида азота в функционировании различных биосистем, было показано, что естественные депонированные формы соединения, обладающие антиоксидантными свойствами, могут выступать в качестве принципиально нового физиологического антиоксиданта. В связи с этим целью данного исследования явилось влияние динитрозильных комплексов железа на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы крови при экспериментальной термической травме.

**Методы.** Исследования выполнены на 30 половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Было сформировано 3 группы животных: первую (интактную) группу составили 10 крыс, с которыми не проводили никаких манипуляций; во второй (контрольной) и третьей (опытной) группах животным ( $n = 10$  в каждой) моделировали тяжелую термическую травму, включавшую контактный ожог на площади 20 % поверхности тела и термоингаляционное поражение, по собственной методике, затем ежедневно осуществляли местное лечение ожога

до выведения животных из эксперимента. Кроме того, крысам контрольной и опытной групп ежедневно внутрибрюшинно вводили по 3 мл изотонического раствора хлорида натрия, для животных третьей группы — дополнительно содержащий 0,3 ммоль/л ДНКЖ. Курс инфузий включал 10 процедур, начиная с первого дня с момента нанесения травмы.

Водные растворы ДНКЖ приготавливали по методике А.Ф. Ванина (2009, 2013). Концентрацию ДНКЖ оценивали перед каждым экспериментом спектрофотометрически при длинах волн 310 и 360 нм. В плазме крови и эритроцитах животных всех групп и образцах крови регистрировали интенсивность хемилюминесценции, максимальную фотовспышку и общую антиоксидантную активность методом Fe-индуцированной биохемилюминесценции на аппарате БХЛ-06. Полученные данные были обработаны в программном пакете Statistica 6.0.

**Результаты.** Учитывая показанные отечественными и зарубежными исследователями в системах *in vitro* антиоксидантные свойства ДНКЖ, нами были проведены внутрибрюшинные инъекции водного раствора данного соединения. Установлено, что рассматриваемый вариант экспериментальной терапии способствует существенному уменьшению

интенсивности перекисного окисления липидов, практически достигающему уровня интактных крыс ( $p < 0,05$  по сравнению с животными контрольной группы;  $p > 0,05$  относительно интактной группы), что косвенно подтверждает наличие антиоксидантных эффектов ДНКЖ *in vivo*. Оценка действия соединения на антиоксидантную активность плазмы крови продемонстрировала значительное нарастание значения параметра. В эритроцитах также выявлено снижение перекисной резистентности, что проявилось в статистически значимом уменьшении светосуммы хемилюминесценции на 22,8 % по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ). Введение крысам ДНКЖ способствовало повышению перекисной резистентности эритроцитов на 18,8 % по сравнению с ожогом ( $p < 0,05$ ), причем в этом случае уровень показателя был незначимо ниже значений, характерных для животных интактной группы.

**Заключение.** Таким образом, показано положительное действие динитрозильных комплексов железа на состояние про- и антиоксидантных систем крови при комбинированной термической травме, которое обусловлено способностью ДНКЖ защищать компоненты биосистем от АФК, продуцируемых в условиях окислительного стресса.

## ВЛИЯНИЕ ГЛУТАТИОН-СОДЕРЖАЩИХ ДИНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АДАПТАЦИЮ КРОВИ В ПОСТТЕРМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

© А.К. Мартусевич<sup>1,2</sup>, А.Г. Соловьева<sup>1</sup>, Е.С. Голыгина<sup>1</sup>, Н.В. Диденко<sup>1</sup>, А.С. Федотова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», Нижний Новгород

**Цель исследования** — оценка влияния глутатион-содержащих динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) на состояние энергетического метаболизма эритроцитов при экспериментальной комбинированной термической травме.

**Методы.** Исследование проводили на 30 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, причем 10 из них были включены в интактную группу. Остальным животным наносили комбинированную травму по разработанной нами методике (Перетягин С.П. и др., 2011), включающей контактный термический ожог кожи спины (площадь — 20 % п. т.) в сочетании с термоингаляционной травмой. Затем крыс разделяли на две равные по численности группы. Животным контрольной группы лечение осуществляли ежедневными внутрибрюшинными инфузиями физиологического раствора (1 мл), раны обрабатывали левомеколем. Крысы основной группы внутрибрюшинно получали ДНКЖ в физиологическом растворе (1 : 9 — суммарно 1 мл), местное лечение было аналогично проводимому в контрольной группе. Лечение животных обеих групп осуществ-

ляли в течение 10 дней. ДНКЖ синтезировали по методике А.Ф. Ванина (2005). Контрольными точками в исследовании были выбраны третьи и десятые сутки с момента нанесения комбинированной травмы. На третьи и десятые сутки выполняли забор крови у животных обеих групп из подъязычной вены. В образцах крови определяли активность ЛДГ в прямой (ЛДГпр) и обратной (ЛДГобр) реакциях по методу Г.А. Кочетова. Уровень лактата оценивали с помощью автоматического анализатора SuperGL Ambulance. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке в программном пакете Statistica 6.0.

**Результаты.** Системное применение ДНКЖ значительно модифицирует активность ЛДГ как в прямой, так и в обратной реакциях. В частности, каталитические свойства эритроцитарной ЛДГпр у крыс данной группы на третьи сутки практически не отличаются от характерных для интактных животных, значительно превосходя уровень контрольной группы ( $p < 0,05$ ). На десятые сутки послеожогового периода у животных основной группы наблюдали

выраженное нарастание активности энзима в прямой реакции, превышающее значения, выявленные как для здоровых животных, так и для особей контрольной группы в 2,02 и 2,24 раза соответственно ( $p < 0,05$  для обоих случаев). Этому заключению в полной мере способствует характер влияния изучаемого соединения на активность ЛДГ в обратной реакции: на третьи сутки она была лишь минимально повышена относительно уровня интактных животных (в 1,21 раза;  $p < 0,05$ ), оставаясь многократно ниже значений, зарегистрированных у животных контрольной группы (в 2,64 раза;  $p < 0,05$ ). Данная тенденция имела место и на десятые сутки послеожогового периода. В частности, при сочетании стандартной инфузионной терапии и местного лечения комбинированной термической травмы рассма-

триваемый показатель к данному сроку практически не изменяется по сравнению с выявленным на третьи сутки послеожогового периода (в 3,01 и 3,21 раза выше уровня, обнаруженного для интактных животных;  $p < 0,05$ ). В то же время при введении ДНКЖ на десятые сутки лечения указанный параметр лишь незначительно возрастает по отношению к первой точке наблюдения (на 32 %;  $p < 0,05$ ), сохраняясь на умеренно повышенных значениях (в 1,61 раза выше нормы;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Результаты проведенных исследований указывают на позитивное действие ДНКЖ на энергетический метаболизм эритроцитов, которое преимущественно реализуется посредством регуляции каталитических свойств лактатдегидрогеназы.

## ВЛИЯНИЕ АНАЛОГА ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА СУРФАГОНА НА ПОВЕДЕНИЕ ИНТАКТНЫХ И ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ САМОК КРЫС В ТЕСТЕ «ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ»

© *О.О. Масалова*<sup>1</sup>, *С.Б. Казакова*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, o.o.masalova@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тревожные расстройства и депрессия относятся к наиболее распространенным формам психической патологии. В современной литературе важная роль в формировании эмоциональных нарушений отводится гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе. Действительно, перименопаузальный период характеризуется повышенной частотой диагностики различных аффективных нарушений даже при отсутствии таковых в анамнезе.

*Целью настоящей работы* являлась оценка влияния однократного введения аналога гонадотропин-релизинг-гормона сурфагона на поведение взрослых интактных и овариоэктомированных (ОЭ) самок крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

**Методы.** За 21 день до начала эксперимента у части опытных животных была проведена двусторонняя овариоэктомия. В день проведения эксперимента у интактных животных определяли фазу эстрального цикла по клеточному составу влагалищных мазков. Все интактные самки, используемые в эксперименте, находились в фазе диэструса. Тестирование проводили через 2 ч после однократного введения сурфагона (МОСА-ГРОГЕН, Россия) в дозе 2 мкг/кг внутривентриально, так как в это время наблюдается максимальный подъем концентрации лютеинизирующего гормона в сыворотке крови крыс. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом опе-

way ANOVA с последующим post-hoc-анализом с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0.

**Результаты.** В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» было отмечено снижение числа заходов в открытые рукава у ОЭ самок по сравнению с интактными животными ( $p < 0,01$ ). Число заходов в закрытые рукава было уменьшено у интактных крыс, получивших сурфагон, по сравнению с интактными животными ( $p < 0,01$ ). Овариоэктомия также снижала число заходов в закрытые рукава по сравнению с интактными животными ( $p < 0,01$ ). Значимые различия в числе заходов в закрытые рукава между ОЭ животными и ОЭ самками, получившими сурфагон, отсутствовали. Время пребывания в открытых рукавах сокращалось у получивших сурфагон интактных крыс по сравнению с интактными и ОЭ животными ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно). Отмечалось снижение времени пребывания в открытых рукавах у ОЭ крыс и ОЭ животных, получивших сурфагон по сравнению с интактными самками ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). При этом, различия во времени нахождения в открытых рукавах между ОЭ крысами и ОЭ крысами, получившими сурфагон, отсутствовали.

**Заключение.** Таким образом, сурфагон при однократном внутривентриальном введении оказывал анксиогенное действие у интактных самок крыс и достоверно не влиял на тревожное поведение ОЭ-животных.

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ЦИТОФЛАВИНОМ И ТРЕКРЕЗАНОМ ДЛЯ АДАПТАЦИИ К ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ

© **В.О. Матыцин<sup>1</sup>, В.П. Ганапольский<sup>1</sup>, Д.А. Качанов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербурга, [matitsin@list.ru](mailto:matitsin@list.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербурга

При осуществлении профессиональной деятельности специалистов в условиях горной местности, связанной с физическими и психоэмоциональными нагрузками, приобретают важную роль мероприятия, направленные на адаптацию организма к высотной гипоксии. С этой целью показано проведение гипоксических тренировок как в естественных условиях горной местности, так и моделированием гипоксической гипоксии путем использования гипобарических камер либо гипоксикаторов, моделирующих нормобарическую гипоксию. Эффективность гипоксических тренировок повышается на фоне применения фармакологической коррекции, которая позволяет быстро мобилизовать либо экономизировать ресурсы организма.

Антигипоксикант-антиоксидант цитофлавин, успешно применяющийся в терапии болезней нервной системы, может быть применен для улучшения физической работоспособности и психомоторных функций у профессионалов, работающих в условиях горной местности. Компоненты препарата (янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин) являются естественными метаболитами и способны активировать окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулировать дыхание и энергообразование в клетках, повышать утилизацию кислорода тканями, реактивировать ферменты антиоксидантной системы и уменьшать продукцию свободных радикалов.

Наряду с высотной гипоксией, важным фактором, влияющим на функциональное состояние человека, находящегося в горной местности, является холодовое воздействие. Проблема повышения резистентности к холодовому стрессу является одной из малоизученных областей фармакологии здорового человека. В настоящее время внедрен в медицинскую практику новый синтетический адаптоген трекрезан, который можно рассматривать в качестве перспективного метеoadаптогена с широким спектром действия.

Авторами проведено исследование с участием альпинистов, которым выполнили курс гипоксических гипобарических тренировок с фармакокоррекцией трекрезаном (первый день 600 мг, далее — 200 мг/сут), затем цитофлавином (1520 мг/сут в два приема). Оценивали динамику показателей физической работоспособности, психомоторных реакций и автономной регуляции сердечно-сосудистой системы альпинистов. Результаты проведенного исследования показали, что курс интервальных гипоксических гипобарических тренировок на термобарокомплексе «Табай» с моделированием гипоксии низкой степени способен повысить физическую работоспособность и выносливость альпинистов. Курсовой прием трекрезана и цитофлавина способен оптимизировать психомоторную функцию и оказывать влияние на автономную нервную систему, снижая избыточный симпатический тонус.

## ТРИФЛУОПЕРАЗИН И ХЛОРПРОМАЗИН МОДУЛИРУЮТ ТРАНСПОРТ $Na^+$ В КОЖЕ ЛЯГУШКИ

© **А.В. Мельницкая<sup>1</sup>, З.И. Крутецкая<sup>1</sup>, В.Г. Антонов<sup>2</sup>, Н.И. Крутецкая<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербурга, [avmelnitskaya@yandex.ru](mailto:avmelnitskaya@yandex.ru);

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербурга

Кожа амфибий и другие изолированные эпителиальные системы являются классическими модельными объектами для исследования механизмов транспорта ионов через биологические мембраны. Рецепторы сигма-1 представляют собой уникальные лиганд-регулируемые молекулярные шапероны, локализованные в плазматической мембране и в мембране эндоплазматического ретикулума на границе с митохондриями. Рецепторы сигма-1 взаимодействуют с многочисленными белками-мишенями, включая ионные каналы и рецепторы, и участвуют в модуляции многих клеточных процессов. Однако роль рецепторов сигма-1 в регуляции транс-

порта  $Na^+$  в эпителиальных системах практически не изучалась. В связи с этим, представлялось целесообразным исследовать участие рецепторов сигма-1 в регуляции транспорта  $Na^+$  в коже лягушки. В экспериментах использовали антагонисты рецепторов сигма-1 — нейрорептиктики фенотиазинового ряда — хлорпромазин (ХП) и трифлуоперазин (ТФП).

**Методы.** Эксперименты проводили на самцах лягушки *Rana temporaria* в период с ноября по март. Кожу с брюшка лягушки срезали и помещали в камеру Уссинга (World Precision Instruments, Inc., Германия) с диаметром внутреннего отверстия 12 мм. Для измерения электрических параметров кожи лягушки

использовали автоматизированную установку фиксации потенциала и регистрации вольт-амперных характеристик (ВАХ). В интервалах между измерениями ВАХ трансэпителиальный потенциал ( $V_T$ ) кожи поддерживали при 0 мВ (режим короткого замыкания) или при потенциале открытой цепи  $V_{OC}$  ( $V_{OC} = V_T$  при трансэпителиальном токе  $I_T = 0$ ). Из ВАХ определяли электрические параметры кожи: ток короткого замыкания  $I_{SC}$  ( $I_{SC} = I_T$  при  $V_T = 0$ ),  $V_{OC}$  и трансэпителиальную проводимость  $g_T$ . Транспорт  $Na^+$  оценивали как амилоридчувствительный  $I_{SC}$ . Статистический анализ проводили с применением  $t$ -критерия Стьюдента.

**Результаты.** Показано, что обработка кожи лягушки ТФП или ХП снижает в ней транспорт  $Na^+$ . В среднем, изменение электрических характеристик кожи (здесь и далее по тексту  $x \pm s_x, n$  (число опытов = 10) после добавления 20 мкг/мл ТФП было следующим:  $I_{SC}$  уменьшился на  $10,34 \pm 3,82$  или  $31,24 \pm 13,11$  %,  $V_{OC}$  уменьшился на  $26,35 \pm 12,24$  или

$34,18 \pm 16,22$  %, а  $g_T$  уменьшилась на  $21,12 \pm 8,74$  или увеличилась на  $5,21 \pm 1,14$  % при приложении ТФП со стороны апикальной или базолатеральной поверхности кожи соответственно. В случае обработки кожи лягушки 50 мкг/мл ХП изменение электрических характеристик в среднем было следующим:  $I_{SC}$  уменьшился на  $18,34 \pm 6,19$  или  $39,25 \pm 7,18$  %,  $V_{OC}$  уменьшился на  $20,02 \pm 7,35$  или  $40,18 \pm 12,34$  %, а  $g_T$  не изменилась или уменьшилась на  $10,34 \pm 3,85$  % при приложении ХП со стороны апикальной или базолатеральной поверхности кожи соответственно.

**Заключение.** Таким образом, нами показано модулирующее влияние антагонистов рецепторов сигма-1 на транспорт  $Na^+$ , что свидетельствует об участии рецепторов сигма-1 в регуляции транспорта  $Na^+$  в эпителии кожи лягушки. Данные о влиянии ТФП и ХП на трансэпителиальный транспорт  $Na^+$  способствуют более детальному пониманию молекулярных механизмов фармакологического действия производных фенотиазина.

## ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ С ИОДИРОНИНАМИ НА ТЕЧЕНИЕ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© **А.А. Минченко, Е.А. Черняевский, Р.И. Глушаков**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, [glushakovruslan@gmail.com](mailto:glushakovruslan@gmail.com)

**Введение.** Ожоговая болезнь имеет сложный и до конца изученный патогенез, при этом в настоящее время имеется относительно небольшое количество данных о влиянии гормональных факторов на течение процессов регенерации и репарации при ожогах различной степени.

**Цель:** экспериментальное обоснование использования биопластического геля с иодтиронидами для лечения термических ожогов.

**Методы.** Экспериментальное моделирование термического ожога проводили на крысах линии Вистар массой 250–350 мг (поставщик — питомник РАН «Рапполово», Ленинградская область, Рапполово). Термический ожог проводили под наркозом (препарат Золетил, содержащий тилетамина гидрохлорид и золазепама гидрохлорид) с помощью паяльной станции с инфракрасным (ИК) излучением, которая размещалась на расстоянии 15 мм от кожи правого и левого

бедр животного, при этом излучение направлялось перпендикулярно поверхности кожи. Температура нагревания устанавливали на уровне 60 °С в течение 30 с при мощности ИК-излучения 100 Вт, что соответствовало получению ожога II–IIIa степени. Площадь ожога 3,52 см<sup>2</sup>. Животные основной группы получали гель, содержащий 1 мкг тироксина и 3 мкг триодтиронина в мл, под асептическую наклейку, лечение животных группы сравнения представляло собой только наложение асептической наклейки.

**Результаты.** Среднее время наступления эпителизации составило  $15 \pm 1,9$  и  $19 \pm 3,1$  дней для основной и группы сравнения соответственно. Медиана наступления эпителизации составила 12,5 и 17 дней для тех же групп соответственно.

**Выводы.** Топическое применение иодтиронинов приводит к ускорению регенеративных процессов при экспериментальном моделировании ожогов.

## ВЛИЯНИЕ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖГОВ ЩЕЛОЧЬЮ

© **А.А. Минченко, Е.А. Черняевский, Р.И. Глушаков**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, [glushakovruslan@gmail.com](mailto:glushakovruslan@gmail.com)

**Введение.** Лечение химических ожогов имеет многовековую историю, однако методы, средства и тактика лечения обожженных остается одной из актуальных проблем современной хирургии.

**Цель исследования:** изучить влияние тиреотидного статуса на продолжительность заживления химических ожогов кожи щелочью на модели экспериментальных животных.

**Методы.** Экспериментальное моделирование щелочного ожога средней степени тяжести выполнено на 22 кроликах весом 3,5–4,0 кг. Щелочной ожог был вызван аппликацией фильтровальной бумаги в виде круга диаметром 50 мм, смоченного 10 % раствором гидроксида натрия с экспозицией на выбритую кожу каждого бедра лабораторного животного (всего 44 ожога) в течение 40 с на кожу под местной анестезией 0,5 % прокаинам. Экспериментальные животные были разделены на три неравные группы: гипертиреоидную ( $n = 8$ ), гипотиреоидную ( $n = 8$ ) и контрольную ( $n = 6$ ). На лабораторных животных гипертиреоидной группы воспроизведена модель экспериментального гипертиреоза легкой степени посредством перорального введения L-тироксина (Sigma–Aldrich Co, США) в дозе 25 мкг на 100 г веса, растворенного в индифферентном геле. На лабораторных животных второй (гипотиреоидной) группы воспроизведена модель экспериментального пропилтиоурацилово-

го гипотиреоза путем замены воды в автопоилке на 0,1 % раствор пропилтиоурацила (Merck, Германия). Кролики контрольной группы не получали препаратов, изменяющих тиреоидный статус, и служили контролем. Лечение химических ожогов проводилось аппликациями мази «Левомеколь». Конечной точкой исследования явилось время наступления эпителизации.

**Результаты.** Среднее время наступления эпителизации составило  $14 \pm 2,7$ ,  $16 \pm 2,1$  и  $20 \pm 2,6$  дней в гипертиреоидной, контрольной и гипотиреоидной группах экспериментальных животных соответственно. Медиана наступления эпителизации составила 12, 13 и 16 дней для тех же групп соответственно.

**Выводы.** При сравнении течения процессов регенерации в группах экспериментальных животных с измененным тиреоидным статусом установлено значительное замедление репаративных процессов при экспериментальном гипотиреозе.

## ВЛИЯНИЕ МЕТАПРОТА, КРЕЗАЦИНА, ПОЛИОКСИДОНИЯ И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС

© **Е.В. Мокренко**

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, mokrenko@newstom.ru

**Целью исследования** было изучить иммунотропные эффекты отдельного и сочетанного применения метапрота, крезацина, полиоксидония и их комбинаций на показатели иммунитета при остром воспалении органов дыхательной системы у крыс.

**Методы.** Воспаление органов дыхания крыс моделировали путем введения раствора скипидара в бронхи животного под эфирным наркозом. Развившееся воспаление характеризовалось всеми признаками бронхолегочной пневмонии. В качестве фармакологических средств использовали иммуномодуляторы метапрот (25 мг/кг), крезацин (25 мг/кг) и полиоксидоний (0,25 мг/кг), которые вводили в/бр в течение 7 дней, начиная со дня индукции воспаления.

**Результаты.** Внутривентриальное введение метапрота крысам с острым бронхолегочным воспалением приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кона на 19 %, с ФГА — на 10 %. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 7 %, при этом фагоцитарное число, равное среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и показатель завершенности фагоцитоза снижались на 10 и 8 % соответственно. Применение препаратов сопровождалось изменением кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующих степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим

образование свободных радикалов. При введении метапрота показатели спонтанного НСТ-теста снижались по сравнению с бронхолегочным воспалением на 17 %, а стимулированного НСТ-теста — на 6 % ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим происходило увеличение активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов на 4 %. Применение крезацина у крыс с бронхолегочным воспалением сопровождалось повышением показателя РТМЛ с Кона на 26 % и с ФГА — на 18 %. Фагоцитарная активность увеличивалась на 12 % на фоне снижения фагоцитарного числа на 16 % и показателя завершенности фагоцитоза — на 17 % ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим снижались показатели спонтанного НСТ-теста на 25 % и стимулированного — на 10 %, при этом активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 7 %. По сравнению с нелечеными крысами, введение животным полиоксидония приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с Кона на 30 %, а в РТМЛ с ФГА — на 22 %. Наблюдалось также увеличение фагоцитарной активности на 14 % при снижении фагоцитарного числа на 19 % и показателя завершенности фагоцитоза — на 22 % ( $p < 0,05$ ). Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 9 % ( $p < 0,05$ ). Показатели кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующие степень активации гексозомонофосфатного

шунта и связанное с этим образование свободных радикалов, в спонтанном НСТ-тесте снижались на 27 %, а стимулированном — на 13 % ( $p < 0,05$ ). Введение крысам с острым бронхолегочным воспалением комбинации метапрота и крезацина сопровождалось повышением показателей РТМЛ с Кона на 37 % и с ФГА — на 26 %. Фагоцитарная активность возрастала на 17 % на фоне снижения фагоцитарного числа — на 29 % и показателя завершенности фагоцитоза — на 25 % ( $p < 0,05$ ). Снижались показатели спонтанного НСТ-теста на 40 % и стимулированного — на 19 %, при этом увеличивалась активность лизосомально-катионного теста на 12 %. Сочетанное применение метапрота и полиоксидония приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с Кона на 38 % и с ФГА — на 24 %. Наблюдалось увеличение фагоцитарной активности на 17 %, при снижении фагоцитарного числа на 30 % и показателя завершенности фагоцитоза —

на 26 % ( $p < 0,05$ ). Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличилась на 11 % ( $p < 0,05$ ). Показатели спонтанного НСТ-теста достоверно снижались на 42 % и стимулированного — на 17 %.

**Заключение.** Таким образом, применение при остром бронхолегочном воспалении у крыс комбинации антигипоксанта с иммуномодулятором оказывает более выраженное иммуотропное действие, вследствие чего изучаемые иммунологические показатели восстанавливаются до значений, характерных для интактных животных. Исходя из полученных данных, при монотерапии исследуемые препараты можно расположить в ряду по возрастанию их иммуотропных свойств: метапрот < крезацин < полиоксидоний. Применение комбинированной терапии сопровождалось более выраженным иммуномодулирующим действием. При этом эффекты комбинации метапрота с полиоксидонием или крезацином были сопоставимы.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТА Y1R НЕЙРОПЕПТИДА Y BMS-193885 НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ, ВНУТРИВИДОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭТАНОЛА У КРЫС

© *А.Р. Москалев, М.Е. Абросимов, Э.А. Ветлугин, А.Г. Пшеничная, И.Ю. Тиссен, А.С. Иванков, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [aalebedev-iem@mail.ru](mailto:aalebedev-iem@mail.ru)

Полученные нами ранее данные о включении орексигенных пептидов (орексина и грелина) в организацию эмоционального и исследовательского поведения показали перспективы для рассмотрения антагонистов их рецепторов как корректоров эмоционально-мотивационной и когнитивной сфер. В настоящее время установлена тесная взаимосвязь грелина и орексина с нейропептидом Y (NPY) в пищевом и эмоциональном поведении.

*Целью настоящей работы* был анализ действия антагониста NPY Y1R BMS-193885 на эмоциональное и внутривидовое поведение, а также на подкрепляющие свойства этанола у крыс.

**Методы.** В работе использовали тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», тест принудительного плавания Порсолта, «чужак-резидент», условную реакцию предпочтения места (УРПМ).

**Результаты.** BMS-193885 1 мг/мл, 20 мкг интраназально не вызывал анксиогенного эффекта в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В тесте Порсолта также не наблюдали повышения уровня депрессивности. Более того, наблюдалось достоверное снижение числа и времени нырков, как кос-

венного показателя снижения уровня депрессивности. В то же время в тесте «интродер-резидент» снижалось защитное поведение, как показатель снижения стрессогенности внутривидового взаимодействия в отсутствие актов агрессии. В тесте «открытое поле» увеличивалось движение на месте, как показатель подавленной страхом двигательной активности животного. BMS-193885 практически не влиял на экспрессию УРПМ этанола.

**Заключение.** Ранее было показано, что соединение BMS-193885 является мощным селективным, проникающим в мозг антагонистом рецептора Y1, он снижает потребление пищи и массу тела животных в моделях ожирения как после острого, так и хронического введения. Полученные нами данные свидетельствуют, что снижение потребления пищи не связано с уровнем тревожности, депрессивности или с изменением внутривидового взаимодействия. Ранее было показано, что NPY снижает потребление алкоголя. Полученные нами данные свидетельствуют, что антагонист Y1R нейропептида Y BMS-193885 при этом не вызывает изменения УРПМ алкоголя, то есть его подкрепляющих свойств.

## 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИН ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ПОВЫШАЕТ ПОРОГ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У КРЫС В МОДЕЛИ ОСТРОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ БОЛИ

© **А.А. Никитина, С.Г. Белокоскова, С.Г. Цикунов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [belokoskova.sg@iemspb.ru](mailto:belokoskova.sg@iemspb.ru)

**Введение.** Известно, что аргинин-вазопрессин (АВП) вовлечен в модуляцию боли (Ahn D.K., et al. 2001; Yang J. et al., 2006, 2007). Показана роль агонистов рецепторов 1-го типа АВП в этом процессе (Zubrzyska M. et al., 2005; Juif P.E. et al., 2013). О вовлеченности рецепторов 2-го типа имеются только единичные данные. В тесте отдергивания хвоста при интрацеребровентрикулярном введении  $5 \cdot 10^{-6}$  г 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) повышался порог ноцицептивной реакции (ПНР) у крыс (Kordower J.H., Vodnar R.J., 1984). ДДАВП при интраназальном введении в гормональных дозах повышал ПНР у здоровых добровольцев в условиях механической боли (Pohl J., et al., 1996); снижал выраженность болевого синдрома при почечной колике (el-Sherif A.E. et al., 1995); в низких дозах был эффективен в коррекции вертеброгенного болевого синдрома (Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г., 2016). Данных о влиянии ДДАВП при интраназальном введении на острую термическую боль у крыс нет.

**Целью исследования** была оценка дозозависимого влияния агониста 2-го типа рецепторов АВП, ДДАВП, на острую термическую боль у крыс.

**Методы.** Исследование выполнено на 38 половозрелых самцах крыс Вистар в возрасте 4 месяцев (питомник «Рапполово», исходная масса тела  $220 \pm 25$  г), содержащихся в стандартных условиях вивария. Все экспериментальные процедуры проводили с разрешения Комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «ИЭМ». С целью моделирования острой боли применяли метод термического раздражения кожи хвоста при погружении в горячую воду. Стимул подавался на кончик хвоста при погружении в емкость с водой, нагретой до температуры  $52 \pm 0,1$  °С. Время, в секундах, отдергивания хвоста из воды рассматривалось как ПНР. У каждого животного с использованием шестикратных измерений определяли средние значения ПНР до и после введения препаратов. Методом блочной рандомизации было сформировано 4 группы животных: 1-я группа включала 10 интактных крыс; 2-я группа — 10 животных, получивших физиологический раствор; 3-я группа — 10 крыс, получивших ДДАВП в малых дозах; 4-я группа — 8 животных, получивших ДДАВП в больших дозах. Исследование

проводили на крысах с низкой чувствительностью к боли с ПНР не менее 5 с. ДДАВП вводили крысам интраназально 1 раз в день в течение 5 дней в 2 дозовых диапазонах: в низких дозах — однократной  $2 \cdot 10^{-9}$  г, кумулятивной  $10 \cdot 10^{-9}$  г; в больших дозах — однократной  $2 \cdot 10^{-6}$  г, кумулятивной  $10 \cdot 10^{-6}$  г. Физиологический раствор вводили по схеме применения пептида. Определяли средние значения ПНР до и после введения исследуемых веществ, и максимальный процент аналгезии. Статистический анализ проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа.

**Результаты.** ПНР у животных 1-й группы составил  $8,3 \pm 4,0$  с. У животных 2-й группы этот показатель до введения физиологического раствора был  $8,6 \pm 2,6$  с, после введения —  $9,8 \pm 2,4$  с ( $t = 1,7$ ;  $p = 0,121$ ). Таким образом, физиологический раствор не влиял на болевую чувствительность. В 3-й группе ПНР до введения пептида был равен  $8,2 \pm 2,5$  с; после введения повысился до  $10,2 \pm 2,8$  с ( $t = 3,5$ ;  $p = 0,007$ ). В 4-й группе ПНР до введения ДДАВП составлял  $6,7 \pm 3,3$  с, после введения увеличился до  $9,8 \pm 3,3$  с ( $t = 5,6$ ;  $p = 0,001$ ). При сравнении болевой чувствительности во 2-, 3- и 4-й группах выявлены достоверные различия ( $F(2, 14) = 41,0$ ;  $p < 0,05$ , ANOVA). ДДАВП, введенный в больших дозах, повышал ПНР (по критерию Тьюки  $p = 0,023$ ). Максимальный процент аналгезии при введении физиологического раствора составил  $27,19 \pm 6,87$  %; низких доз пептида —  $34,53 \pm 10,15$  %; больших доз —  $45,45 \pm 11,39$  %.

**Заключение.** Таким образом, при интраназальном курсовом введении больших доз ДДАВП у крыс повышался порог болевой чувствительности в модели острой термической боли. Общепринято, что в реализацию рефлекса отдергивания хвоста вовлечены преимущественно спинальные механизмы (Ольховик Ю.А. и др., 2015). ДДАВП в гормональных дозах, вероятно, оказывал на них влияние. В дальнейших исследованиях определение содержания адреналина и кортизола в мозге и крови у крыс, перенесших такое воздействие, позволит определить вклад центрального и периферического звена антиноцицептивного эффекта пептида.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub> ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

© **Д.Н. Николаев, Л.Б. Пиотровский**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [pp225@yandex.ru](mailto:pp225@yandex.ru)

Среди всех наноструктур углерода, поверхностные атомы которых имеют «свободные» валентности,

фуллерены наиболее перспективны для использования их в области химии биологически активных и ле-

карственных веществ. Высокая реакционная способность фуллеренов, в частности, наиболее доступного фуллерена C<sub>60</sub>, приводит в результате химических реакций к получению большого числа моно- и полипроизводных. Для дизайна лекарственных веществ безусловно необходимы индивидуальные соединения, для фуллерена C<sub>60</sub> это его монопроизводные. Понимание эффектов и поведения монопроизводных фуллерена C<sub>60</sub> в биологических тестах требует умения их детектировать. Поскольку, фуллереновый кор как таковой не имеет подходящих флюоресцентных свойств, то для его детекции в биосистемах представляют особый интерес конъюгаты монопроизводных фуллерена с флюоресцентными красителями. Задачей данной работы является синтез конъюгатов монопроизводного 3'-H-циклопроп[1,9]-(C<sub>60</sub>-I<sub>n</sub>)[5,6]фуллерен-3'-карбоновой кислоты (ФЦКК)

с флуоресцентными красителями. Синтез одного из таких конъюгатов был осуществлен ацилированием гидроксисукцимидным эфиром ФЦКК гексаметилендиамина, меченного по одной из аминогрупп флюоресцентным красителем — дансилхлоридом. Исходная ФЦКК была синтезирована нами ранее. Гидроксисукцимидный эфир легко получен взаимодействием раствора ФЦКК в пиридине с соответствующим эфиром трифторуксусной кислоты (реагент Сакакибары). Строение продуктов подтверждено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C.

**Заключение.** Таким образом, на примере синтеза конъюгата ФЦКК с дансилгексаметилендиамином нами показана принципиальная возможность получения флуоресцентных конъюгатов моноаддуктов фуллерена C<sub>60</sub>, а тесты в биосистемах находятся в процессе работы.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТАУРИТМАНА НА ФОСФОЛИПИДЫ СИНАПТОСОМ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

© **Н.Ю. Новоселова**

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, novoselovan@mail.ru

Развитие гипоксии является неспецифическим звеном практически любой патологии. Так, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о снижении уровня АТФ (маркерный признак гипоксии) в различных отделах мозга крыс (кора, мозжечок, ствол мозга), в частности, при эмоциональном стрессе (Dickman et. al., 1973). В свою очередь в экспериментах на беспородных крысах-самцах автором и соавторами (Новоселова и др., 1999, 2012) было показано, что действие различных стресс-факторов (иммобилизация, гипербарический кислород) приводит к истощению фосфолипидов в синапсосомах левого полушария с параллельным при этом повышением этого показателя в синапсосомах правого полушария.

Как известно мозг является наиболее жирным органом, состоящим на 50–60 % из липидных соединений, из которых наиболее распространены являются фосфолипиды. Наряду с фундаментальной структурной функцией характерной для фосфолипидов всех тканей нейрональные фосфолипиды выполняют ряд специфических непосредственно обеспечивающих работу ЦНС функций (синаптическая передача, рецепция центральных медиаторов и т. д.). Исследованиями Четверикова (1955) было показано, что среди высокоорганических фосфорных соединений (фосфопротеины, РНК) фосфолипиды являются наиболее чувствительными к действию гипоксии, что, по-видимому, связано с высокой энергозатратностью их метаболизма, на долю которого приходится до 20 % АТФ мозга (Purdon et al., 2002). С учетом ключевой роли фосфолипидов в построении кле-

точных мембран и в реализации специфических функций ЦНС, их истощение, вызванное гипоксическим фактором различного генезиса, может являться критичным для нормального функционирования мозга.

*Целью настоящего исследования* являлась оценка влияния тауритмана, нового синтетического препарата, обладающего выраженными антигипоксическими свойствами (Чуваев, 1993; Торкунов, Сапронов, 1997), на содержание фосфолипидов синапсосом левого и правого полушарий мозга крыс, подвергнутых иммобилизованному стрессу.

**Методы.** Исследуемый препарат (созданный в Отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ» на основе свободной аминокислоты таурин) вводили животным однократно внутривентриально в дозе 20 мг/кг за 30 мин до начала иммобилизованного стресса (фиксация на спине в течение 3 ч). В качестве контроля служили интактные крысы, которым введение тауритмана осуществлялось по вышеописанной схеме за 3,5 ч до декапитации.

**Результаты.** Исследование показало, что у контрольных животных тауритман вызывал снижение содержания фосфолипидов в обоих полушариях: на 44 % — в левом полушарии и на 10 % — в правом. Введение исследуемого препарата животным, подвергнутым иммобилизации, ограничивало истощение фосфолипидов в левом полушарии (за счет повышения их содержания на 32 %) и потенцировало, хотя и недостоверное, увеличение этого показателя в правом полушарии, по сравнению со стрессованными крысами.

## УЛУЧШЕНИЕ КОФЕИНОМ ЦВЕТОВУСВЕТЛИТЕЛЬНОСТИ СЕТЧАТКИ ЧЕЛОВЕКА

© К.Б. Ованесов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, [ovanesov2007@mail.ru](mailto:ovanesov2007@mail.ru)

**Цель.** В организации психической деятельности и реализации специфической активности психостимулирующих препаратов задействованы не только мозговые структуры, но и некоторые периферические системы. К таковым можно отнести зрительный аппарат, одной из важнейших функций которого является способность различать цвета. Нарушения цветового зрения могут сказываться на эмоциональном состоянии человека, либо аккомпанировать его изменениям. Для определения вклада зрительной системы в психофармакологический эффект, в настоящей работе оценивали влияние психостимулятора кофеина на цветоразличительную функцию сетчатки глаза человека.

**Методы.** Исследования выполнены с участием 24 здоровых молодых мужчин 19–24 лет без патологии зрения. Все обследуемые были подразделены на 3 равные подгруппы: испытуемые получали кофеин (0,2 или 0,4 г) и плацебо. До и после приема препаратов оценивали способность сетчатки к цветоразличению посредством цветовой кампиметрии (программный комплекс «Окуляр»). Он позволял определять пороги яркостной чувствительности (ПЯЧ) глаза испытуемого к четырем цветам (красному, синему, зеленому и ахроматическому) изолированно в макулярной области сетчатки и на периферии.

**Результаты.** Все испытуемые лучше воспринимали синие и ахроматические стимулы. Об этом свидетельствовали низкие величины ПЯЧ по этим цветам (приблизительно 5–7 условных единиц яркости (у. е. я.) монитора в центре, и 8–10 у. е. я. на пе-

риферии). Несколько хуже воспринимались стимулы зеленого цвета (10–12 у. е. я. в центре, и 12–16 у. е. я. на периферии). Особенно высокие значения ПЯЧ получены для стимулов красного цвета (16–18 у. е. я. в центре, и 19–23 у. е. я. на периферии). Плацебо не влияло на цветовосприятие. Прием низкой дозы кофеина (0,2 г) мало сказывался на величине ПЯЧ, величина которых оставалась приблизительно на уровне исходных значений. Лишь незначительно повышалась чувствительность к зеленым стимулам, особенно на периферии. Более существенные сдвиги получены у испытуемых, принимавших кофеин в большей дозе (0,4 г), причем резче для красного и зеленого цветов, в отличие от синего и ахроматического. Абсолютная величина ПЯЧ на зеленый цвет снизилась в целом на 7 % ( $p < 0,05$ ), а при предъявлении красных стимулов — на 13,3 % как изолированно по различным отделам сетчатки, так и по всему полю зрения ( $p < 0,05$ ). Учитывая тот факт, что в исследовании участвовали молодые люди в исходно хорошем функциональном состоянии, выраженность полученных сдвигов можно расценить как слабую. Известно, что эффект психомоторных стимуляторов лучше проявляется при умственной недостаточности, либо в случае интенсивной интеллектуальной или физической нагрузки.

**Вывод.** В малой дозе кофеин (0,2 г) слабо влиял на способность сетчатки к цветоразличению. В большей дозе (0,4 г) психостимулятор значительно улучшал восприятие красного и зеленого цветов по сравнению с показателями контрольных определений (прием плацебо).

## ВЛИЯНИЕ ТОФИЗОПАМА НА ЦВЕТОВОСПРИЯТИЕ ЗАВИСИТ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

© К.Б. Ованесов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, [ovanesov2007@mail.ru](mailto:ovanesov2007@mail.ru)

**Цель.** Есть сведения, что повышение тревожности у людей сопровождается ухудшением цветовосприятия. В сетчатке, как и в мозге, представлены все основные нейромедиаторные системы, являющиеся мишенью для действия психотропных средств. В связи с этим была предпринята попытка прокоррелировать показатели тревожности и цветочувствительности у молодых людей в процессе устранения эмоциональных нарушений анксиолитиком тофизопамом.

**Методы.** В тестированиях участвовали 28 человек 19–23 лет (16 — с клинически выраженной тревогой и 12 — без эмоциональных нарушений),

разделенных на 3 группы. Представители 1-й (9 человек) с более высоким уровнем тревоги, получали тофизопам (0,025 дважды в сутки, 10 дней). Во 2-й (7 человек с субклинической тревогой) и 3-й (12 человек без эмоциональных нарушений) слепым методом применяли плацебо. Зрительные функции и тревожность оценивали до и после однократного и хронического использования препаратов. Спустя месяц после прекращения приемов проводили дополнительное тестирование. Ретинальную цветовосприимчивость определяли методом компьютерной кампиметрии, позволяющим установить реакцию на предъявляемые цветовые (красный,

синий, зеленый и белый (ахроматический)) стимулы в макулярной области и периферических отделах сетчатки. Выраженность эмоциональных нарушений оценивали при помощи общепринятого госпитального теста-опросника для выявления уровня тревожности (HADS).

**Результаты.** Тревожные испытуемые на 20–30 % ( $p < 0,05$ ) хуже воспринимали стимулы синего, красного и белого цветов в сравнении с лицами без признаков эмоциональных расстройств. Анксиолитик ограничивал тревожность (на 30–40 %;  $p < 0,01$ ) при одновременном снижении порогов цветочувствительности. Оценка цветосприятия продемонстри-

ровала его статистически значимое улучшение по всем цветам (от 8 до 11 %;  $p < 0,05$ ) за счет улучшения функции периферических отделов сетчатки. Повышение ретинальной активности регистрировалось и спустя месяц после окончания применения тофизопама. Использование плацебо слепым методом тревожными субъектами (7 человек), а также лицами без эмоциональных нарушений практически не влияло на их цветочувствительность.

**Вывод.** Ретинотропный эффект тофизопама в большей степени выражен у испытуемых с изначально повышенной тревожностью и может являться компонентом его специфического действия.

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

© Л.Б. Пиотровский, Е.В. Литасова, М.А. Брусина, В.В. Ильин, Д.Н. Николаев

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, levon-piotrovsky@yandex.ru

«Не навреди» — старейший принцип медицинской этики, обычно приписываемый Гиппократу. Но он же может считаться и принципом дизайна лекарственных веществ, одного из подразделений медицины, включающей химию, биохимию и фармакологию. Главной задачей дизайнера считается создание новых, активных, избирательно действующих препаратов. Но здесь есть определенная грань между наукой и практикой. Если дизайн лекарственных веществ — это чисто научная проблема, проблема химическая и фармакологическая, то создание лекарственного препарата, доведение его до практического применения есть задача, в первую очередь, экономическая и технологическая. И даже, как показывает ситуация в мире в последние месяцы, политическая. Но, к сожалению, ничего не возникает из ничего. И для того, чтобы иметь готовый для использования препарат, нужно, извините за тавтологию, к этому готовиться. И длительность подготовки определяется тем, что основным требованием к новому препарату является его безвредность, то есть минимум побочных эффектов, которые проявляет препарат. Любое лекарственное вещество представляет собой чужеродное данному организму соединение (или смесь соединений), то есть оно является ксенобиотиком. А ксенобиотики, как чужеродные вещества, введенные в биохимическую систему организма, обязательно будут, в той или иной степе-

ни, нарушать функционирование этой системы, что и будет проявляться в виде не только лечебного, но и токсического эффекта. Более того, возникновению побочных эффектов способствует сложность организма как системы. А сложные системы — это не просто многокомпонентные смеси неактивных веществ, а системы, в которых в результате взаимодействия компонентов возникают новые непредсказуемые свойства, не вытекающие прямо из свойств составных частей системы. Следовательно, как положительная суть лекарственного вещества, так и его недостатки связаны именно с чужеродностью лекарства-ксенобиотика для данного организма. Таким образом, побочные эффекты лекарственного вещества, возникающие вследствие взаимодействия данного ксенобиотика с данным организмом, неизбежны и являются внутренним (intrinsic) свойством системы ксенобиотик–организм. А для успешного решения этой проблемы необходим именно синтез больших рядов конгенеричных соединений, анализ их биологической и фармакологической активностей по максимально доступному количеству тестов, установление корреляций «структура–активность» или «свойство–активность». Но в результате удастся получить препараты, активность которых будет проявляться в миллиграммовых дозах, у которых на проявление побочных эффектов, а тем более их гаммы, просто не хватит вводимой дозы.

## ВЛИЯНИЕ ГЕПТАПЕПТИДА АКТГ<sub>4-10</sub> НА ПРОЦЕССЫ АДАПТАЦИИ К ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ

© Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, Н.Н. Аболмасов

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, elena-pozh2008@yandex.ru

**Введение.** Адаптация пациентов к съемным зубным протезам порой протекает длительно и не всегда успешно. Процесс привыкания пациентов к протезам во многом обусловлен адаптационными возможностями организма, которые, в свою

очередь, зависят от личностных особенностей и состояния организма в целом. Психологическая адаптация довольно лабильна, зависит от функциональной активности ЦНС и типа высшей нервной деятельности [1]. Для ускорения процесса привыкания

к съемным протезам используются различные подходы, в том числе фармакологическая регуляция реакций адаптации [2]. Необходимость проведения фармакокоррекции после стоматологического протезирования нередко пугает пациентов из-за побочных эффектов лекарств, режима их приема и других особенностей. Поэтому поиск новых средств и методов фармакологической коррекции, которые способны упростить и ускорить процесс адаптации к съемным протезам, является весьма актуальным и перспективным направлением оптимизации стоматологической помощи, что особенно актуально для пациентов пожилого возраста.

*Целью работы* явилось изучение влияния препарата Семакс на процессы адаптации к зубным протезам пациентов с различными типами темперамента.

**Методы.** Проведено обследование и лечение 80 первично протезируемых пациентов в возрасте 60–89 лет с полным отсутствием зубов. В исследовании участвовали пациенты, имеющие I, II тип атрофии альвеолярного отростка верхней и нижней челюсти по Оксману. Первую основную группу составили 40 пациентов, которым проводилась фармакологическая коррекция процесса адаптации препаратом Семакс (0,1 % капли назальные). Во второй основной группе (20 человек) фармакологическая коррекция проводилась 0,9 % раствором натрия хлорида (капли назальные). В контрольной группе (20 человек), фармакологическая коррекция не проводилась. В каждой из групп исследования типы темперамента пациентов были набраны в равных соотношениях (по 5 человек с холерическим, сангвиническим, флегматическим, меланхолическим типами темперамента в контрольной и второй основной группе, и по 10 человек в первой основной группе).

Моторную активность жевательных мышц и эмоциональное состояние пациентов оценивали с помощью полиграфа «Барьер-14» фирмы «Антей» (РОСС RU.AD83.H03634; санитарно-эпидемиологическое заключение № 0020 от 24.02.14). Указанная методика обследования запатентована (Патент № 2652749 от 28.04.18 г. «Способ регистрации моторной активности жевательных мышц челюстно-лицевой системы»). Сравнивая результаты, полученные при обследовании пациентов основной и контрольной групп, с данными, полученными в группе лиц с интактными зубными рядами и у пациентов, срок пользования протезами которых составил более 6 месяцев, судили о качестве адаптации к протезам.

Семакс — синтетический гептапептид, являющийся аналогом фрагмента АКТГ<sub>4–10</sub>, полностью лишенный гормональной активности. Препарат не проявляет аллергических, эмбриотоксических, тератогенных и мутагенных свойств, не обладает местно раздражающим действием. Одним из показаний к применению препарата является повышение адаптационных возможностей организма в экстремаль-

ных и стрессовых условиях. Выпускается в удобной лекарственной форме (капли для интраназального применения), что является предпочтительнее для стоматологических пациентов пожилого возраста по сравнению с таблетированными формами [3]. В день наложения протезов пациенту выдавался препарат Семакс либо 0,9 % раствор натрия хлорида. Препарат назначался в тот же день, и далее каждый день в течение 5 суток. Схема назначения: по 2 капли в каждый носовой ход, 2 раза в течение первой половины дня.

**Результаты.** Наибольшее количество пациентов, первично обратившихся за лечением, имело меланхолический тип темперамента (30 %), немного меньше — флегматический (27 %). Количество первичных пациентов с холерическим темпераментом составило 23 %. Группа пациентов с сангвиническим типом темперамента первично протезируемых составила 20 %. Пациенты второй основной группы, применявшие гептапептид АКТГ<sub>4–10</sub> в целях коррекции процесса адаптации, субъективно отмечали улучшение настроения, а также меньше предъявляли жалоб при повторных обращениях на этапах адаптации к протезам по сравнению с пациентами контрольной группы. При объективном исследовании моторной активности жевательных мышц и эмоционального состояния у этих пациентов отмечены более предпочтительные результаты по сравнению с пациентами контрольной и второй основной групп. Сопоставление и анализ психологических и функциональных показателей адаптации, регистрируемых в различные сроки привыкания к зубным протезам (день наложения, 3, 7, 14, 30-е сутки после наложения протезов) показало, что у всех пациентов этой группы отмечается уменьшение времени привыкания к протезам. Вместе с тем, более заметные отличия наблюдаются у пациентов с холерическим и сангвиническим темпераментом.

**Заключение.** Синтетический аналог фрагмента АКТГ<sub>4–10</sub> оказывает позитивное влияние на процесс адаптации пациентов к зубным протезам.

#### Литература

1. Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 101–108. [Pozhilova EV, Evseeva OA, Novikov VE, Evseev AV. Factors of adaptation to dentures and to the possibility of their pharmacological regulation. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2016;15(3):101-108. (In Russ.)]
2. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2017. — Т. 15, № 2. — С. 12–22. [Pozhilova EV, Novikov VE, Urakov AL. The possibilities of pharmacological regulation of the processes of

adaptation to dental constructions. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2017;15(2):12-22. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17816/RCF15212-22>.

3. Ураков А.Л., Решетников А.П., Пожилова Е.В. Таблетки как травмирующие предметы для слизистых оболочек, зубов и стоматологических

конструкций // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 7. [Urakov AL, Reshetnikov AP, Pozhilova EV. Tablets as traumatic items for mucous membranes, teeth and dental structures. *Modern problems of science and education*. 2013;2:7. (In Russ.)]

## ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ НЕЙРОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА Л-ДОФА

© **И.В. Окуневич**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [irina\\_okunevich@mail.ru](mailto:irina_okunevich@mail.ru)

Для оценки влияния нейротропных средств на процессы репарации при нейрогенных поражениях внутренних органов (сердце, печень, желудок) было показано, что предшественник дофамина — Л-ДОФА способствует восстановлению запасов НА, нормализует тканевый обмен и энергетические ресурсы, ускоряет заживление в поврежденных органах. При моделировании острого инфаркта миокарда (ИМ) возникают метаболические нарушения, связанные с накоплением в крови высокой концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), ускоренным процессом их окисления и нарушением утилизации глюкозы. В эксперименте Л-ДОФА достоверно уменьшает уровень НЭЖК на модели липолиза, стимулированного адреналином, а также снижает концентрацию 11-оксикортикостероидов и глюкозы в плазме крови опытных животных с алиментарной гиперлипидемией. В опытах на 4 видах животных-грызунах было обнаружено выраженное гиполипидемическое и антиатеросклеротическое свойство Л-ДОФА в дозе 100 мг/кг при пероральном приеме, причем длительность применения не превышала 3 месяцев. У препарата Л-ДОФА имеется также значительная история его успешного клинического применения в неврологической и кардиологической практике. Л-ДОФА (Биодоба, Допафлекс, Левоба) является золотым стандартом эффективного лечения болезни Паркинсона, в том числе атеросклеротического генеза, и это несмотря на постепенное проявление побочных эффектов препарата у больных при длительном использовании в течение нескольких лет (дискинезии, аксиальные двигательные нарушения, аритмия и др.). У кардиологических пациентов с ИМ установлено положительное лечебное действие по-

сле применения Л-ДОФА, характеризующееся улучшением биохимических и электрофизиологических показателей, снижением перекисного окисления липидов (ПОЛ), коррекцией гемодинамики и стимуляцией репаративных процессов. В продолжение изучения механизма действия Л-ДОФА было принято исследование с нетрадиционным подходом к лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС), отягощенной дислипотеинемией (ДЛП). В стандартную терапию пациентов с ИБС, ДЛП и стенокардией напряжения (23 мужчины 60,2–65,4 года) дополнительно включили пероральный прием препарата Левоба в дозе 0,5 г 3 раза в день в течение 4 недель. Целью метаболической терапии было не только установление гиполипидемического действия Л-ДОФА, но и оценка безопасности его краткого приема. Под действием Л-ДОФА, по сравнению с исходными значениями, произошли следующие изменения. Обнаружено снижение на 20 % уровня глюкозы, на 31,2 % — содержания НЭЖК и на 45 % — концентрации кортикостерона в плазме крови больных, получавших изучаемую терапию. Показателями безвредности Л-ДОФА явилось отсутствие его влияния на содержание в крови маркеров цитолиза — ферментов АЛТ и АСТ и снижение на 11 и 29 % соответственно интенсификации процессов ПОЛ — концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. В результате комплексного применения Л-ДОФА при выписке больных ИБС, отягощенной метаболическими нарушениями, было отмечено выраженное лечебное и гиполипидемическое действие терапии (уменьшение приступов стенокардии и коррекция липидного профиля крови), а также хорошее настроение и самочувствие пациентов.

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

© **И.В. Окуневич, Н.С. Сапронов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [irina\\_okunevich@mail.ru](mailto:irina_okunevich@mail.ru)

**Введение.** Изучение нервной и эндокринной регуляции физиологических функций организма и выяснение биохимических изменений под влиянием корректирующих лекарственных средств

по-прежнему остаются в поле зрения экспериментальной фармакологии.

**Методы.** Для выяснения механизма действия антифеина этимизола и прекурсора медиатора ДА —

Л-ДОФА проведены эксперименты на крысах-самцах в условиях нормы, при действии нейрогенного стресса и стимуляции липолиза, а также моделирования гиперлипидемии. В опытах на 60 крысах обнаружено, что нейрогенный стресс (фиксация, 3 ч) сопровождается значительным увеличением в крови незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и триглицеридов (ТГ) в печени. Такие же изменения наблюдаются и у животных с деафферентацией гипоталамуса. На 130 крысах с удаленным гипофизом (Г), адренодемпдулированными или полностью удаленными надпочечниками, после десимпатизации (введение 6-гидроксидофамина, резерпина) проведены опыты для определения роли Г в мобилизации НЭЖК жировой ткани (ЖТ), коркового и мозгового слоев надпочечников.

**Результаты.** Установлено, что гипофизэктомия препятствует мобилизации НЭЖК и 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови в ответ на иммобилизацию по сравнению с не оперированными животными. В то же время у адренодемпдулированных и адреналэктомированных животных произошло выраженное увеличение уровня НЭЖК, но не 11-ОКС в крови. После десимпатизации резерпином и 6-гидроксидофамином, иммобилизации и демпдуляции надпочечников было отмечено увеличение в 1,3–1,5 раза уровня НЭЖК и 11-ОКС в плазме крови. Участие секреции АКТГ в мобилизации НЭЖК наблюдалось также в опытах на 86 крысах с введением

этимизола, стимулирующего гипоталамические центры регуляции выделения этого гормона. Под влиянием этимизола увеличивается концентрация НЭЖК и 11-ОКС в крови, а у гипофизэктомированных животных это действие уменьшается примерно на  $\frac{1}{3}$ . В то же время эффект другого ксантинового производного — эуфиллина — выражен в той же степени в опытах как на интактных, так и крысах с удаленным Г. Иными словами, в данных опытах выявляется важная роль Г — секреция АКТГ и последующее его экстраадреналовое действие на ЖТ. Эти результаты указывают на участие Г в липомобилизирующем действии этимизола, его свойстве, как у метилксантинов, активировать липолиз в ЖТ в результате увеличения уровня цАМФ в адипоцитах. В следующей серии опытов гиперлипидемию у 56 крыс вызывали 10-дневным введением дексаметазона. При этом увеличивалось содержание ТГ, ХС в сыворотке крови и печени животных, а также концентрация НЭЖК и глюкозы, но не 11-ОКС в крови (она была значительно снижена). Применение Л-ДОФА (100 мг/кг, перорально) совместно с дексаметазоном достоверно уменьшило нарастание ТГ и ХС в крови и печени, НЭЖК в крови и не изменило низкую концентрацию 11-ОКС в плазме крови.

**Заключение.** Таким образом, у нейротропного средства Л-ДОФА имеется свойство уменьшать гиперлипидемический эффект синтетического глюкокортикоидного препарата дексаметазона.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ИЛИ КЛЕТочНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ СКРИНИНГА (ИЗУЧЕНИЯ) АНАЛОГОВ ПРОГЕСТЕРОНА

© М.А. Петросян<sup>1,2</sup>, А.П. Домнина<sup>3</sup>, Е.В. Базиян<sup>1</sup>, Л.С. Полянских<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, mariya@labpharm.spb.ru;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБНУ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

**Введение.** Препараты на основе женских половых стероидных гормонов имеют огромную востребованность в акушерстве и гинекологии. Однако терапия ими не всегда успешна и часто требует длительного подбора эффективного препарата. Поиск новых соединений — трудоемкий и длительный процесс, а разработанные в настоящее время методы изучения специфической фармакологической активности препаратов эстрогенного и гестагенного ряда основаны на моделях *in vivo*. Клеточная модель на основе эндометрия человека позволит расширить возможности фармакологических исследований в области репродукции человека.

**Целью работы** явилось изучение возможности использования клеточной линии на основе эндометрия человека в качестве модели для выявления новых перспективных аналогов прогестерона.

**Методы.** Из биоптатов эндометрия гинекологически здоровых доноров ( $n = 2$ ) и пациенток с ги-

некологической патологией: эндометриоз ( $n = 3$ ) и гиперплазия эндометрия ( $n = 4$ ) получено 9 эндометриальных клеточных линий (ЭКЛ). Определен их иммунофенотип, кариотип, экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогена. Децидуальную трансформацию ЭКЛ проводили с помощью комбинации эстрадиола с прогестероном или его новыми высокоактивными аналогами. В качестве маркеров децидуализации использовали пролактин и протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1). Содержание пролактина и IGFBP-1 определяли методом ИФА.

**Результаты.** Исследования показали, что все полученные ЭКЛ имели мезенхимное происхождение. Линии, выделенные из ткани эндометрия гинекологически здоровых доноров, а также одного донора с гиперплазией эндометрия под действием комбинации исследуемых гормонов проявили высокую спо-

способность к децидуальной трансформации. Реакция на высокоактивные аналоги прогестерона у них так же была более выраженная, чем на сам прогестерон. ЭКЛ, полученные от пациентов с гинекологической патологией, не ответили на гормональное воздействие как прогестерона, так и его аналогов. Повтор эксперимента по децидуализации на отдельных линиях показал высокую воспроизводимость результатов.

Несмотря на схожую иммунофенотипическую характеристику разных ЭКЛ, в качестве клеточной модели для скрининга новых аналогов прогестерона целесообразно использовать линии, полученные от

гинекологически здоровых доноров. Не типичная реакция ЭКЛ на индуцированную гормонами трансформацию подтверждает данные о нарушении процессов децидуализации у пациентов с эндометриозом и гиперпластическими процессами в эндометрии.

**Заключение.** Таким образом, клеточная модель на основе эндометрия человека может оказаться полезной как для поиска новых аналогов женских половых стероидных гормонов, так и для их персонализированного подбора.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-015-00449 А).

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

© Л.С. Полянских<sup>1</sup>, М.А. Петросян<sup>1,2</sup>, С.Н. Морозкина<sup>3,4</sup>, Е.В. Базиян<sup>1</sup>, А.В. Разыграев<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» Санкт-Петербург, polyanskikh-83@mail.ru;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ «Университет ИТМО», Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> ООО «АССМ», Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>6</sup> ФГБУН «Зоологический институт» РАН, Санкт-Петербург

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (СЭРМ) являются широко применяемыми препаратами гормональной терапии для лечения различных гинекологических заболеваний. Селективность их действия на рецепторы с различным профилем агонистического/антагонистического действия в эстрогензависимых тканях организма обуславливает перспективы применения их в качестве препаратов для лечения эндометриоза. Однако имеющиеся данные литературы не позволяют сделать вывод об эффективности применяемых СЭРМ для лечения данной патологии. В этой связи нами была поставлена цель — оценить действие новых синтетических СЭРМ на изменение размеров эндометриоидных гетеротопий в модели экспериментального хирургического эндометриоза у крыс.

**Методы.** Самкам крыс проводили аутоинтравенную имплантацию фрагментов правого рога матки размером 2 × 2 мм на 3 участка передней брюшины в области локализации крупных сосудов. Спустя 14 дней проводили повторную лапаротомию для определения жизнеспособности имплантов и их размеров. В течение последующих 21 дня животным вводили ежедневно перорально оригинальные СЭРМ (SHM-12 и SHM-13) в дозе 1 мг/кг: 1-я группа (n = 10) получала масляный раствор SHM-12; 2-я группа (n = 11) — SHM-13; 3-я группа (n = 3) — диеногест (препарат сравнения). Крысы контрольной группы (n = 6) в те же сроки получали в эквивалентном

объеме растворитель — оливковое масло. Через 3 недели применения препаратов животных выводили из эксперимента. Проводили повторные замеры для определения объема имплантов. Высчитывали, сколько процентов составляет конечный объем от того объема, который был зарегистрирован при диагностической лапаротомии.

**Результаты.** При сравнении изменений объемов имплантов в экспериментальных и контрольной группах установлено, что диеногест и препарат SHM-13 вызывают более выраженное уменьшение эндометриоидных образований, по сравнению с контрольной группой (p = 0,0357 и 0,03297 соответственно) по критерию Уилкоксона–Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга. В контрольной группе через 3 недели после диагностической лапаротомии суммарный объем имплантов составил по медиане 55,37 % от исходных показателей во время диагностических замеров. В экспериментальных группах, получавших препараты SHM-12 и SHM-13, суммарный объем имплантов составлял 48,53 и 28,04 %. В группе, получавшей диеногест, — 31,8 % от исходного объема.

**Заключение.** Таким образом, новый СЭРМ SHM-13 проявил высокую эффективность, сходную с эффективностью диеногеста, в отношении уменьшения эндометриоидных очагов, что открывает большую перспективу его применения в акушерско-гинекологической практике.

## ГИПЕРТИРЕОЗ И ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУС-ФАКТОР

© С.Н. Прошин<sup>1</sup>, Р.А. Курбанов<sup>2</sup>, Г.О. Багатурия<sup>2</sup>, Р.И. Глушаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, psnjsn@rambler.ru;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Нейроэндокринная система играет ключевую роль в обеспечении процессов адаптации, компенсации патологически измененных функций и поддержании гомеостаза организма. Считается, что нейропептиды гипоталамического происхождения, являясь филогенетически более древними, обеспечивают тканям различного генеза реализацию их компенсаторных и приспособительных свойств при разнообразных воздействиях на организм. Нарушение гомеостаза приводит к различным эндокринным патологиям. При этом патология щитовидной железы является ведущей в спектре эндокринных нарушений человека. Гипертиреозидизм является состоянием, при котором щитовидная железа продуцирует и секретирует избыточное количество тиреоидных гормонов. Различные факторы могут приводить к развитию гипертиреозидизма: наследственные генетические факторы, избыточная масса тела, резистентность к инсулину, воздействие лекарственных препаратов, а также факторы внешней среды, включая воздействие радиации. При этом гипертиреоз часто ассоциирован с возникновением злокачественных новообразований, как самой щитовидной железы, так и других тканей репродуктивной системы, особенно у женщин. Вместе с тем ассоциация между риском возникновения патологии щитовидной железы и носительством у человека определенной группы крови и резус-фактора изучена недостаточно.

**Цель:** оценить взаимосвязь между патологией щитовидной железы, группой крови и резус-фактором пациенток.

**Методы.** В обследование было включено 20 женщин, страдающих патологией щитовидной железы, включая гипертиреоз и тиреотоксикоз. Контрольную группу составляли 20 женщин с референсными лабораторными показателями, которые укладывались в норму и без эндокринной патологии. Патология щитовидной железы была подтверждена при клинико-инструментальном исследовании и лабораторными методами, включая аспирационную биопсию щитовидной железы с последующим подтверждением диагноза морфологическим методом. Диагноз обследованных пациенток включал диффузный токсический зоб разной степени, подозрение на новообразование щитовидной железы и подтвержденную карциному ЩЖ. Пациенткам проводилась соответствующая поставленному диагнозу гормональная терапия.

**Результаты.** Исследование пациенток с патологией щитовидной железы и контрольной группы показало, что статистически значимых различий между носительством определенной группы крови и патологией щитовидной железы выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Однако была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между патологией щитовидной железы и носительством резус-фактора ( $Rh^+$ ) ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,043$ ).

**Заключение.** Проведенное нами исследование показало, что существует определенная взаимосвязь между возникновением патологии щитовидной железы и положительным резус-фактором пациенток.

## ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТЕЙ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ И ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ В ЭПИФИЗЕ ПРИ СТАРЕНИИ

© А.В. Разыграев<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, a.v.razygraev@gmail.com;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБУН «Зоологический институт» РАН, Санкт-Петербург

Старение сопровождается накоплением продуктов свободно-радикального окисления в различных органах и тканях. Интерес представляют сведения о возрастных изменениях активности компонентов прооксидантной и антиоксидантной систем, в особенности в ткани эпифиза, поскольку данный эндокринный орган контролирует процессы в организме, связанные со старением.

С использованием коэффициентов Байеса (BF) обработаны ранее опубликованные данные [1–3] о возрастных изменениях активностей моноаминоксидазы (MAO) и глутатионпероксидазы (GPx), являющихся

компонентами прооксидантной и антиоксидантной систем соответственно. Активности определены в эпифизах молодых/взрослых и стареющих крыс. Выборки сравнивали *t*-критерием после лог-преобразования данных с проверкой нормальности распределения, затем высчитывали BF в пользу альтернативной гипотезы ( $BF_{10}$ ) с помощью программного пакета BayesFactor (версия 0.9.8) в среде R (версия 3.3.2) [4].

Активность MAO у 4–5-месячных самок составила в среднем 1,20 нмоль кинурамина / (мин · мг белка), тогда как у стареющих (>12 мес.) активность выше — 2,17.  $BF_{10}$  — 4,02 и 4,65 (scaled JZS  $BF_{10}$  и scaled-in-

formation  $BF_{10}$  соответственно). У самцов возраста 6–8 мес. активность MAO, окисляющая бензиламин, составила в среднем 3,72 У/мг белка, а у стареющих самцов (14–15 мес.) — 5,91 (scaled JZS  $BF_{10}$  — 3,37, scaled-information  $BF_{10}$  — 3,65). Активность GPx определена у 2–4 и 17–19-месячных самок и составила в среднем соответственно 1,52 и 1,27 мкмоль GSH / (мин · мг белка). Scaled JZS  $BF_{10}$  — 3,18, scaled-information  $BF_{10}$  — 3,25.

Все  $BF_{10}$  превысили значение 3,17, то есть в каждом случае получено умеренное свидетельство в пользу различий между стареющими и молодыми/взрослыми крысами. Результаты позволяют говорить, что активность MAO в эпифизе при старении повышается, а активность GPx — снижается.  $H_2O_2$ , продуцируемый MAO, является потенциальным субстратом GPx. Следовательно, повышение

активности MAO при снижении активности GPx может усиливать окислительный стресс. Поскольку биосинтез GPx зависит от потребления селена, добавление в рацион этого микроэлемента может быть предложено для увеличения активности GPx и снижения окислительного стресса в шишковидной железе.

#### Литература

1. Разыграев А.В. // Усп. геронтол. — 2010. — Т. 23. — С. 392–395.
2. Разыграев А.В., Арутюнян А.В. // Усп. геронтол. — 2008. — Т. 21. — С. 402–405.
3. Razygraev AV., et al. *Adv. Gerontol.* 2016;6:111–116.
4. Morey RD, et al. BayesFactor: Computation of Bayes Factors for Common Designs. 2018. <https://cran.r-project.org/web/packages/BayesFactor/index.html>.

## АНТИАПОПТОЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОДУЛЯТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ СК2

© **Б.А. Рейхардт**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, reichardt@mail.ru

Наш интерес к протеинкиназам связан с тем, что молекулярной мишенью синтезированного в отделе фармакологии ИЭМ препарата этимизол, оказалась протеинкиназа СК2 (casein kinase 2), а среди структурных аналогов этимизола (САЭ) были выявлены стимуляторы (ИЭМ-306, -834, -1512) и ингибиторы СК2 (ИЭМ-336, -372). Благодаря способности улучшать сохранение условных рефлексов этимизол был отнесен к группе ноотропов. Ноотропы, как известно, облегчают нормальное обучение, улучшают память у старых животных, в той или иной степени обладают свойствами адаптогенов и антигипоксантов, и защищают развивающийся мозг при пренатальной патологии.

Эти модели были использованы для изучения нейропротекторных свойств САЭ. Установлено, что при старении у беспородных крыс-самцов (17–24 мес.) активность СК2 хроматина нейронов и гиппокампа снижается, по сравнению с взрослыми животными; тогда как стимуляторы СК2 (3 мг/кг) вызывают прирост активности СК2 и транскрипции РНК, а также облегчают сохранение УРПИ и УРАИ у старых животных.

Способность терапевтических доз (10–20 мг/кг) этимизола (дыхательного аналептика) повышать устойчивость к острой гипоксии была показана ранее нашими коллегами. Мы предполагали, что долговременная адаптация к гипоксии имеет сходные механизмы с формированием нейробиологической памяти. Поэтому мы исследовали консолидирующее влияние САЭ на процесс адаптации к высокогорной гипоксии (7000 м, по 6 час, 30 дней). В этих экспе-

риментах животные получали ИЭМ-306 и ИЭМ-372 (15 мг/кг) на протяжении последней недели адаптации, а через 7 дней животные тестировались на устойчивость к острой гипоксической гиперкапнии. Оказалось, что не только активатор, но и ингибитор СК2 повышают адаптацию к гипоксии, а в тесте с 30-минутной острой баночной гипоксией наиболее эффективное защитное действие оказывает ингибитор СК2.

В следующей серии экспериментов исследовали способность САЭ противодействовать генотоксическому стрессу, который индуцировали у крыс-эмбрионов внутриамниотическим введением хлорида (25–50 мг/кг на 14-й день гестации). САЭ вводили самкам крыс (10 мг/кг в/б и 0,06 мкг/амнион) на 14-й день гестации. Неожиданным оказалось, что в условиях генотоксического стресса ингибитор СК2 оказывал защитное действие, а стимулятор СК2 повышал повреждающее действие хлорида, усиливая дефициты развития и нарушения поведения.

В контексте данного исследования важно, что использованные модели (естественного старения, гипоксии, и пренатального повреждения мозга) объединяет высокий окислительный стресс, который является важнейшей причиной старения мозга и возрастных когнитивных дефицитов; определяет выживаемость животных при гипоксии; а в условиях осложненного эмбриогенеза служит фактором повреждения ДНК, стимулирующим эмбриональную гибель, аномалии развития, и нарушения памяти и поведения в постнатальном периоде.

## КАК СК2 ПРОТИВОДЕЙСТВУЕТ МИТОХОНДРИАЛЬНОМУ И РЕЦЕПТОР-УПРАВЛЯЕМОМУ АПОПТОЗУ

© **Б.А. Рейхардт**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, reichardt@mail.ru

Важнейшей мишенью СК2 является белок p53, интегрирующий проапоптозные и антиапоптозные сигналы. Если преобладают первые, p53 включает механизмы рецептор-управляемого апоптоза или митохондриально-опосредованной гибели. Рецептор-управляемый апоптоз запускается лимфоцитарными медиаторами смерти: TNF $\alpha$ , FasL, и TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), которые связываясь с киллер-рецепторами, семейства TNFR, стимулируют формирование комплекса DISC (death-inducing signaling complex), который рекрутирует прокаспазы 8/10, способствуя их самоактивации.

Ключевую роль в механизмах митохондриальной гибели клеток играет формирование MAC (mitochondrial apoptosis-inducing channel), который образуется во внешней мембране при кластеризации каналобразующих белков Bax/Bak. В результате, в цитозоль поступают митохондриальные проапоптозные белки (AIF, Smac/Diablo, HtrA2/Omi, эндонуклеаза G) и мощный окислительно-восстановительный фермент цитохром C, который с помощью Araf-1 (apoptotic protease activating factor-1) формирует апоптосому, осуществляющую активацию каспаз.

В ответ на повреждение ДНК, p53 репрессирует гены пролиферации и антиапоптозных белков, стимулируя при этом синтез проапоптозных белков. Экспрессия трансмембранных рецепторов семейства TNFR (Fas/CD95/Apo1, DR5) делает клетки чувствительными к FasL/TRAIL. Другим механизмом p53-зависимой индукции апоптоза является экс-

прессия митохондриальных белков: Bax, Puma (p53-unregulated modulator of apoptosis), Noxa, Bid, PIG3 (p53-induced gene 3), ответственных за формирование митохондриальных каналов, а также экспрессия активатора каспаз Araf-1 и каспазы 6.

Благодаря взаимодействиям апоптозных белков, сигнал с киллер-рецептора может передаваться на митохондрию. Для активации основного эффектора митохондриальной смерти Bid требуется протеолитический процессинг, который осуществляет TNFR-активируемая каспаза 8. В результате усеченный tBid перемещается в митохондрию, где стимулирует олигомеризацию Bax/Bak.

В физиологических условиях p53 связан с E3-лигазой Mdm2. В ряде случаев место p53 может занять ТФ HIF1, уровень которого возрастает при гипоксии, поскольку АФК снижают активность ферментов, инактивирующих HIF1. СК2 фосфорилирует Mdm2, и дестабилизирует комплекс p53–Mdm2, способствуя накоплению p53. Одновременно, СК2 снижает ДНК-связывающую способность p53 и стимулирует трансактивирующие свойства HIF1, адаптируя их работу к конкретной клеточной ситуации. СК2 препятствует апоптозу еще на нескольких уровнях: (а) ингибирует ТФ c-MYC (C/EBP Homologous Protein), индуцирующий экспрессию рецепторов смерти, (б) активируя антиапоптозный белок ARC (apoptosis repressor with caspase recruitment domain), ингибирует сборку комплекса DISC и активацию каспаз, и (в) предотвращает процессинг апоптозного белка Bid.

## ТРИАДА «JNK–P53–NFKB» ОБЕСПЕЧИВАЕТ АДАПТАЦИЮ В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

© **Б.А. Рейхардт, П.Д. Шабанов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, reichardt@mail.ru

Адаптивное действие окислительного стресса реализуется благодаря модулирующему влиянию АФК на белки сигнальной трансдукции. В большинстве случаев окисление Cys/Met приводит к нарушению третичной структуры и рефолдингу белка. Однако некоторые белки (O<sub>2</sub>-сенсоры) обладают способностью активироваться в результате SH-модификаций. Такими являются Tyr-ПК (EGFR, FGFR, VEGFR, PDGFR, InsRK, Src, Lck, Lyn) и Ser/Thr-ПК (Akt, PKC, PKG, CaMKII) верхних эшелонов каскада MAP-киназ. Высокой чувствительностью к АФК обладают сами стресс- и митогенактивируемые киназы: Jnk (c-Jun N-terminal kinase, известная как SAPK/Stress-activated PK), p38, MEKK1, Ask (Apoptosis signal-regulating kinase) и Erk (Extracellular signal-regulated kinase). Предполагает-

ся, что АФК ингибируют фосфатазы и таким образом усиливают митогенный сигнал. При этом, цитокины и факторы роста (INF, TNF, TGF, IL1) сами могут стимулировать синтез АФК путем Ras-опосредованной активации НАДФН-оксидазы. Еще одной важной мишенью АФК служит GTPase p21Ras, привлекающая к мембране другие G-белки (Rho, Rac, Ral, Cdc42); MAPKK-киназу Raf каскада MAPK/Erk, а также липид-модифицирующие ферменты PI3K и PLC, эффекторами которых являются PDK1, Akt, и PKC.

АФК-индуцированные перекрестные взаимодействия способствуют распространению сигнала в подмембранном пространстве и активации второго сигнального пути — NFkB. В обычных условиях NFkB находится в цитоплазме, в комплексе с ингиби-

тором (IκB). АФК непосредственно стимулируют NIK/NFκB-inducing kinase, PKC и Akt, которые активируют киназу IκB, ответственную за фосфорилирование и инактивацию IκB. В результате, происходит высвобождение NFκB и перемещение его в ядро. Таким образом, в условиях окислительного стресса происходит активация двух альтернативных путей, каскада MAPK-Jnk/p38, стимулирующего гены пролиферации и дифференцировки, и антиапоптозного каскада NFκB.

АФК-индуцированная пролиферативная активность является одним из способов адаптации простейших клеток при изменении условий внешней среды. Однако у высших эукариот появились мощные системы антиоксидантной защиты и репарации ДНК.

Поэтому при повреждении белков и ДНК пролиферативные программы вступают в конфликт с программами выживания, предполагающими клеточный арест, антирадикальные мероприятия и репарацию ДНК. Третьим судьей в этом вопросе выступает белок p53, интегрирующий про- и антиапоптозные сигналы. Если преобладают последние, p53 останавливает клеточный цикл, а NFκB стимулирует экспрессию антиапоптозных белков (XIAP и GADD45β — антагонистов Jnk; ингибиторов каспаз — c-FLIP, BclxL/A1/Bfl1, и клеточных антиоксидантов — FHC и Mn-SOD). За это время должны осуществиться рефолдинг белков и репарация ДНК; если этого не происходит, через несколько циклов P53 включает программу апоптоза.

## ВЛИЯНИЕ ТАУРЕПАРА, УРИДИНА И УРИДИН-5-МОНОФОСФАТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ И ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© **А.Ф. Сафонова, О.М. Родионова**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, a.safonova@list.ru

**Введение.** Ранее нами было показано, что таурепар — производное таурина, синтезированное в отделе нейрофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, а уридин и его нуклеотиды поддерживают энергетический метаболизм миокарда, особенно в условиях дефицита кислорода. Данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии некоторых антигипоксантов на физическую нагрузку экспериментальных животных в условиях холодного стресса. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния таурепара, уридина и его нуклеотидов на физическую выносливость крыс в условиях принудительного плавания и холодного воздействия.

**Методы.** Эксперименты выполнены на крысах-самцах массой 200–220 г на модели принудительного плавания с грузом (масса груза — 7 % массы тела животного) в бассейне с температурой воды 14 °С до полного их изнурения. Исследовали влияние таурепара (25 мг/кг), уридина (30 мг/кг), уридин-5'-монофосфата — УМФ (30 мг/кг) и препарата сравнения таурина (250 мг/кг) на физическую выносливость животных. Физическую выносливость оценивали по продолжительности плавания в минутах. Вещества и физиологический раствор (контроль) вводили однократно внутривентрально за 45 мин до выполне-

ния теста. Тестирование животных проводили в два этапа. В первый день (без введения веществ) крысы плавали до появления первых признаков утомления. Через сутки подвергали крыс повторному плаванию (с введением веществ) до их полного изнурения (утопления).

**Результаты.** В результате проведенного исследования установлено, что у неадаптированных животных первое плавание служило мобилизирующим фактором, а максимальная продолжительность плавания наблюдалась во втором эпизоде. Физическая выносливость крыс с введением препаратов таурепара, уридина и УМФ была выше, чем у контрольных животных на 60, 20 и 40 % соответственно. У животных, получавших препарат сравнения таурин, показатели физической выносливости не изменялись. Известно, что при принудительном плавании с температурой воды 14 °С утомление развивается значительно быстрее, а некоторые антигипоксанты повышают работоспособность в условиях холодного воздействия.

**Заключение.** Таким образом однократное использование препаратов метаболического типа действия (таурин, уридин, УМФ) в разной степени увеличивают выносливость организма крыс и повышают его работоспособность.

## ВЛИЯНИЕ ТАУРЕПАРА И ТАУРИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В УСЛОВИЯХ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

© **А.Ф. Сафонова, О.М. Родионова, Е.Н. Селина**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, a.safonova@list.ru

Сахарный диабет относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний человека, основным методом лечения которого является заместительная терапия, позволяющая предотвра-

тить истощение бета-клеток поджелудочной железы, сохранить выработку собственного инсулина и снизить дозы синтетических противодиабетических препаратов. Однако заместительная терапия вызывает

привыкание и нарушения нейрогормональной регуляции. Одним из универсальных регуляторов метаболических процессов в организме являются аминокислоты, что позволяет создавать на их основе новые препараты. Аллоксановый диабет является широко распространенной моделью инсулинзависимого диабета, патогенез которого связан с прогрессирующей гибелью бета-клеток поджелудочной железы. Известно, что метаболические нарушения при сахарном диабете в первую очередь затрагивают углеводный обмен. *Целью настоящего исследования* явилось изучение влияния таурепара и таурина на состояние углеводного обмена в условиях аллоксанового диабета. Аллоксановый диабет у крыс вызывали однократным подкожным введением раствора аллоксана моногидрата в дозе 100 мг/кг. Исследуемые препараты таурепар и таурин вводили через зонд в желудок в дозах 75 и 750 мг/кг соответственно. Аллоксановый диабет сопровождался значительными нарушениями углеводного обмена: к 7-му дню наблюдения у животных контрольной группы (без лечения) отмечалась выраженная гипергликемия, которая сохранялась на протяжении всего эксперимента до 21 суток, а также повышалось содержание фруктозамина в крови на 163 %, снижение уровней гликогена в печени на 78 %. Таурепар и таурин проявляли гипогликемический эффект, устраняя повышение уровня глюкозы крови на всех сроках исследования. В эти же сроки в опытных группах было отмечено повышение содержания гликогена в печени крыс на 79 % в группе животных, получавших таурепар, и на 69 % в группе животных, получавших таурин, что позволяет предположить снижение резистентности перифе-

рических тканей к инсулину при введении таурепара и таурина. На 21-е сутки наблюдения у животных этих опытных групп наблюдалось снижение уровня фруктозамина на 33,5 и 55,2 % по сравнению с контрольной группой. У животных контрольной группы к 21-м суткам отмечался дефицит массы тела, увеличение потребления воды (в 3,2 раза) и суточного диуреза (в 10 раз). Крысы были малоподвижны и выглядели неопрятно, смертность животных достигала 70 %. Под влиянием таурепара и таурина выживаемость крыс увеличивалась на 20 %, количество потребляемой воды снижалось на 60 % по сравнению с контрольной группой. Животные были активны, их масса тела увеличивалась, нормализовался суточный диурез. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о компенсации нарушений углеводного обмена на фоне таурепара и таурина при аллоксановом диабете у крыс. Физиологическая регуляция глюкозо-индуцированной секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы осуществляется через АТФ-зависимые калиевые каналы. Механизм гипогликемического действия целого ряда противодиабетических препаратов связан с блокадой этих каналов. В последние годы показано, что и таурин, взаимодействуя с этими каналами, способен вызывать деполаризацию мембраны бета-клеток поджелудочной железы, в результате чего происходит открытие потенциалзависимых кальциевых каналов, повышение уровня внутриклеточного кальция и высвобождение инсулина из секреторных гранул. Можно предположить, что таурепар, являясь производным таурина, имеет сходный механизм гипогликемического действия.

## НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ИНКРЕТИНОВОГО РЯДА

© *А.В. Симаненкова*<sup>1,2</sup>, *А.А. Яковлева*<sup>2</sup>, *Н.В. Тимкина*<sup>1</sup>, *О.С. Шпилевая*<sup>3</sup>, *Д.В. Самсонов*<sup>2</sup>,  
*С.Г. Чефу*<sup>2,1</sup>, *Т.Л. Каронова*<sup>1,2</sup>, *Т.Д. Власов*<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, [annasimanenkova@mail.ru](mailto:annasimanenkova@mail.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Ишемический инсульт является второй по частоте причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и имеет более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз у данной когорты пациентов. Это диктует необходимость поиска сахароснижающего препарата, который обладал бы дополнительным нейропротективным действием.

*Целью нашего исследования* стало изучение и сравнение нейропротективных свойств препаратов инкретинового ряда, агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида (ЛИР) и ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина (СИТ), в условиях острой ишемии головного мозга. С целью исключения потенциальной связи защитного эф-

фекта препарата с его влиянием на гликемический профиль, исследование проводилось на животных без СД.

**Методы.** Исследование проводилось на крысах-самцах линии Вистар массой 200–255 г. Крысы группы «ЛИР» ( $n = 15$ ) получали лираглутид 1 мг/кг п/к 1 раз в день 7 дней, крысам группы «СИТ» ( $n = 5$ ) вводился ситаглиптин 50 мг/кг *per os* 1 раз в день 7 дней. Животные контрольной группы ( $n = 15$ ) получали 0,9 % NaCl п/к 1 раз в день в течение 7 дней. Трехкратно на фоне применения препаратов осуществлялось определение гликемии путем пункции хвостовой вены. Через 5 ч после последнего введения препарата всем животным осуществлялось моде-

лирование транзиторной фокальной ишемии головного мозга по методике J. Koizumi, представляющей собой филаментную окклюзию устья левой средней мозговой артерии на 30 мин. Через 48 ч реперфузии производилась оценка выраженности неврологического дефицита по шкале J.H. Garcia, где здоровое животное имеет 18 баллов, максимально выраженный неврологический дефицит характеризуется тремя баллами. Затем производилась эвтаназия с оценкой объема повреждения головного мозга путем инкубации срезов с 1 % раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида.

**Результаты.** Объем повреждения головного мозга у животных группы «ЛИР» был меньше такового у животных контрольной группы (3,97 (2,20; 9,60) и 16,56 (10,87; 26,80) % общего объема мозга соответственно,  $p = 0,00$ ). Аналогично, объем некроза в группе «СИТ» был меньше такового в группе контроля (6,43 (4,24; 16,92) и 16,56 (10,87; 26,80) % соответственно,  $p = 0,012$ ). Однако крысы, получавшие ЛИР, имели достоверно меньший объем повреждения мозга, чем крысы, получавшие СИТ,  $p = 0,019$ .

Выраженность неврологического дефицита в группе «ЛИР» была меньше, чем в группе контроля (14,0 (11,5–15,5) и 12,0 (9,0–14,0) баллов по шкале J.H. Garcia соответственно,  $p = 0,038$ ). В то же время применение СИТ в течение 7 дней до ишемии не привело к улучшению неврологических показателей, по сравнению с контролем (10,0 (9,25; 11,5) и 12,0 (9,0–14,0) баллов соответственно,  $p = 0,24$ ). Неврологический дефицит в группе «ЛИР» был значимо меньше такового в группе «СИТ»,  $p = 0,021$ .

Уровень гликемии был в пределах нормы во всех группах в течение всего эксперимента, эпизодов гипогликемии зафиксировано не было.

**Выводы.** Как ЛИР, так и СИТ обладают нейропротективным эффектом у крыс в условиях транзиторной ишемии головного мозга. Инфаркт-лимитирующий эффект у ЛИР более выражен, чем у СИТ. Применение ЛИР, но не СИТ, в течение 7 дней до моделирования транзиторной фокальной ишемии мозга позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 17-75-30052.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОКСИДА АЗОТА: ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO*

© А.Г. Соловьева<sup>1</sup>, А.К. Мартусевич<sup>1,2</sup>, К.Л. Беляева<sup>1</sup>, Д.А. Семин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», Нижний Новгород

Целью исследования являлось изучение действия оксида азота в свободной и связанной форме на активность АлДГ.

**Методы.** Выполняли 2 серии экспериментов: в первой устанавливали характер действия на показатели энергетического обмена крови газообразного оксида азота, во второй — депонированного (в форме динитрозильных комплексов железа, ДНКЖ). Для проведения эксперимента в первой серии кровь разделяли на 5 порций (интактную и 4 опытных, подвергшихся обработке). В первой серии производили прямой барботаж образцов крови (5 мл) газообразным оксидом азота, генерированным аппаратом «Плазон» (концентрация NO — 800 ppm), а также экспериментальным аппаратом (NO-генератор) для синтеза оксида азота, созданным в РФЯЦ (при концентрациях 20, 50 и 100 ppm). Экспозиция после воздействия составляла 3 мин. Во второй серии к трем опытным образцам крови добавляли 0,05, 0,1 и 0,2 мл свежеполученного водного раствора ДНКЖ соответственно (3 ммоль/л). Синтез ДНКЖ производили по методике А.Ф. Ванина и др. (2005).

В донорской крови определяли активность альдегиддегидрогеназы (АлДГ) по методу Б.М. Кершенгольца, Е.В. Серкиной (1981). Содержание белка устанавливали по модифицированному методу Лоури. Уровень малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах определяли с помощью тест-набора

(ЗАО «АГАТ»). Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0.

**Результаты.** Введение в образцы биологической жидкости оксида азота в свободной газообразной форме приводит к умеренному угнетению каталитических свойств фермента (на 10–15 % относительно уровня нативной крови;  $p < 0,05$  для всех случаев), причем эта тенденция не зависит от дозы воздействующего агента.

При воздействии на образцы крови человека растворов ДНКЖ при всех использованных концентрациях соединения наблюдали активацию АлДГ, однако степень выраженности этого влияния неодинакова (от 10 до 53 % уровня, характерного для интактного образца биожидкости) и нелинейно зависит от количества введенного источника оксида азота. Так, при введении 0,15–0,3 мкмоль ДНКЖ регистрировали дозозависимую стимуляцию каталитических свойств фермента.

Установлено, что во всех случаях имеет место умеренное нарастание уровня МДА, причем наиболее существенной указанная тенденция оказалась при воздействии NO-содержащего потока из аппарата «Плазон», а также при введении максимальной дозы ДНКЖ (0,6 мкмоль). В этих экспериментах регистрировали повышение уровня МДА на 33 и 39 % относительно значений, характерных для контрольного образца соответственно ( $p < 0,05$  для обоих случаев).

Использование низких концентраций газообразного оксида азота (20–100 ppm), что соответствует 0,06, 0,16 и 0,33 мкмоль соединения, минимально (до 20 % исходных значений) увеличивает концентрацию МДА в эритроцитах. При этом в рассматриваемом диапазоне дозозависимого эффекта не выявлено. По нашему мнению, это косвенно подтверждает преимущества подобного варианта прямой обработки оксидом азота перед использованием аппарата «Плазон». Напротив, введение

в образцы крови различных количеств ДНКЖ демонстрирует четкую дозозависимость эритроцитарного уровня МДА, причем действие максимальной из примененных дозы соединения (0,6 мкмоль) уже приводит к существенному нарастанию показателя (до 40 %;  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, кровь человека чрезвычайно чувствительна к введению NO, что проявляется в возможностях регуляции оксидом азота ее детоксикационных механизмов.

## ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ В НЕЙРОТРОПНОМ ЭФФЕКТЕ ХОЛИНОЛИТИКОВ У 20-ДНЕВНЫХ ЭМБРИОНОВ КРЫС

© **Е.В. Сташина, М.А. Ганзенко, А.А. Байрамов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru)

Пренатальное воздействие многих нейротропных соединений в раннем онтогенезе, когда порог чувствительности мозга значительно ниже, вызывает нарушение половой дифференцировки мозга. В то же время, эффекты пренатального воздействия некоторых из них (например, никотина) связаны с генетическим полом эмбрионов (Slotkin T., 2011; Cross S., 2017). Нейромедиаторные системы играют важную роль в половой дифференцировке мозга, начинающаяся в раннем эмбриональном периоде, — в критические периоды развития мозга. Известно, что при значительном сокращении холинергической иннервации происходит задержка клеточной дифференцировки коры мозга (Berger-Sweeney J., Hohmann C., 1999).

*Целью данной работы* явилось исследование воздействия селективных блокаторов М- и Н-холинергической системы на половые различия в содержании медиаторов дофамина (ДА) и серотонина (5ГТ) в головном мозге у 20-дневных эмбрионов крыс.

**Методы.** Беременным самкам крыс линии Вистар в 10, 13 и 18-й дни гестации производили внутримышечные инъекции центральных холинолитиков — метамизила (Мет) в дозе 2 мг/кг и ганглера (Гнл) 12 мг/кг. На 20-й день беременности проводили извлечение и декапитацию плодов. После извлечения все эмбрионы были разделены на 2 группы по половому признаку. Головной мозг эмбрионов без мозжечка замораживали в жидком азоте, гомогенизировали в охлажденной 0,1N хлорной кислоте, центрифугировали при 14 000 g в течение 7 мин при 4 °С.

В полученном супернатанте определяли концентрацию дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов методом ВЭЖХ-ЭД в системе Beckman System Gold с электрохимическим детектором LC-4С.

Результаты наших исследований показали, что пренатальное воздействие холинолитических препаратов вызывает не только нарушение обмена нейромедиаторов, но и приводит к изменению полового диморфизма в содержании этих медиаторов в головном мозге. По уровню ДА в ткани мозга имеющееся достоверное межполовое различие в контрольной группе было нивелировано после воздействия холинолитических препаратов на 13-й день гестации. В остальных группах половые различия по исследуемым параметрам сохранялись. По содержанию 5-ГТ отмечали противоположную ситуацию: появилось значительное различие по уровню 5-ГТ между самцами и самками эмбрионов в группах с пренатальным воздействием ганглера на 13-й и 18-й дни беременности. Пренатальная экспозиция метамизила не приводила к достоверно значимым изменениям в половых различиях в содержании 5-ГТ.

**Заключение.** Таким образом, пренатальное воздействие М- и Н-холинолитиков в раннем онтогенезе вызывает изменение полового диморфизма в содержании основных нейромедиаторов в тканях мозга у 20-дневных эмбрионов крыс. Пренатальная экспозиция ганглера и метамизила способствует нивелированию полового диморфизма по содержанию ДА и к появлению этого различия по содержанию 5-ГТ в головном мозге после воздействия ганглера.

## ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПОТОМСТВ САМЦОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ПРЕНАТАЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ М- И Н-ХОЛИНОЛИТИКОВ

© **Е.В. Сташина, М.А. Ганзенко, Н.А. Гаврилов, А.А. Байрамов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru)

Перинатальные манипуляции активностью некоторых медиаторных систем, в частности холинергической системы, приводят к различным структур-

но-функциональным изменениям в развивающемся головном мозге (Slotkin T.A., 2004). Воздействие некоторых нейротоксикантов, особенно так называ-

емых эндокринных дизрапторов, присутствующих в окружающей среде, связано с их ингибирующим влиянием на синтез половых гормонов в тестикулах и яичках, снижением качества спермы (Shittu, 2012; Brandt, 2015).

*Целью данной работы* явилось изучение пренатальных эффектов центральных холиноблокаторов на эндокринный статус у половозрелых самцов крыс,

**Методы.** Беременным самкам крыс линии Вистар в 9–11, 12–14 и 17–19-й дни гестации производили трехразовые внутримышечные инъекции (1 раз в день) холинотропных препаратов центрального действия — метамизила (Мет) в дозе 2 мг/кг или ганглерона (Гнл) 12 мг/кг. Определение гормонов в сыворотке крови у самцов крыс проводили в возрасте 4 месяцев. Определение концентрации тестостерона (Тс), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа при помощи тест-наборов (Access, Германия и «Хема», Россия), согласно инструкции, на приборах «Униплан» (Россия) и методом твердофазного иммуноферментного анализа аппаратом Synergy 2 (BioTek USA).

**Результаты.** Анализ полученных данных свидетельствовал о наличии эндокринных изменений у потомств самцов, расцениваемых как отдаленный эффект пренатального воздействия холинолитиков. Было выявлено значительное и достоверное снижение Тс у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию ганглерона в течение 10–18-х суток гестации. Максимально низкое значение Тс отме-

чали у потомства группы Г13 (снижение в 2,4 раз). Обнаружено также достоверное снижение уровня Тс у группы М18 с пренатальным воздействием метамизила. Повышенная динамика ФСГ у всех опытных групп была недостоверной по отношению к контролю. Уровень ЛГ у потомств с пренатальным воздействием ганглерона был также недостоверно повышен. Изменение гормонального фона может быть одной из причин сниженной половой функции у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию ганглерона. Известно, что у самцов крыс мотивационный компонент полового поведения (ПП) на центральном уровне, помимо нейрональных факторов, регулируется Тс, метаболизирующимся в  $E_2$ , а эякуляционный — на периферическом уровне неароматизируемым ДГТ и лишь частично Тс (Lisk R.D., 1983). Поэтому низкий уровень Тс у потомства Г10–Г13 мог бы способствовать альтерации как центрального мотивационного, так и периферического эякуляторного компонентов ПП. Поскольку сниженный уровень Тс у потомства Г10–Г18 коррелировал с низкой половой активностью и, наоборот, у более сексуально активных самцов группы М10–М18 определялся более высокий уровень Тс.

**Заключение.** Результаты эндокринных исследований свидетельствуют об изменении гормонального фона у самцов крыс в виде значительного снижения уровня основного андрогена Тс, что является одной из причин нарушения половой функции у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинолитиков.

## ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ МОТИВАЦИОННОГО КОМПОНЕНТА ПОЛОВОГО ФУНКЦИИ У ПОТОМСТВ КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

© **Е.В. Сташина, А.О. Зеленер, А.А. Байрамов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru)

Пренатальный период развития является ключевым периодом для состояния здоровья организма в течение не только раннего онтогенеза, но и всей последующей жизни. Естественное нормальное течение эмбриогенеза может быть нарушено под влиянием многих факторов внешней среды, которые оказывают воздействие как на дифференцировку нейронов, так и на созревание в них нейромедиаторных систем для связи с другими нейронами (Levin, 1998; Veer, 2005). Головной мозг плода в критические периоды своего развития проявляет высокую чувствительность к воздействию экологических токсикантов и препаратов с холинотропными свойствами (никотина, хлорорганических соединений, барбитуратов и др.) (Slotkin, 2002; Байрамов, 2007).

*Целью данной работы* явилось исследование отдаленных последствий пренатального воздействия селективных блокаторов М- и Н-холинергической

системы на параметры мотивационного компонента полового поведения (ПП) у потомств крыс.

**Методы.** Беременным самкам крыс линии Вистар на 10, 13 и 18-й дни гестации производили внутримышечные инъекции центральных холинолитиков — метамизила в дозе 2 мг/кг и ганглерона 12 мг/кг. По достижению четырехмесячного половозрелого возраста у самцов крыс производили исследование параметров половой функции в тесте «Полового поведения» (по Agto, 1997). Параметры мотивационного компонента ПП регистрировали визуально в течение 15 мин в присутствии рецептивной самки. Рецептивность у предварительно кастрированных самок вызывали последовательными введениями эстрадиол-дипропионата и прогестерона.

**Результаты** исследований показали, что пренатальное воздействие холинотропных препаратов приводило к значительным нарушениям мотивационного компонента половой функции у половозрелых

потомств самцов. Введение беременным самкам ганглерона в ранние сроки (10-е и 13-е сутки), и в меньшей степени метамизила приводило к стойким нарушениям мотивационного компонента половой функции, выражающихся в низких значениях проявления первичной половой активности, и увеличения латентности подхода и половой дисфункции после приобретения полового опыта. Основными причинами в патогенезе нарушения половой функции у потомства можно отметить значительное снижение уровня основного андрогена тестостерона в организме, а также повреждение дофаминергических систем мозга, проявляющееся в снижении уровня дофами-

на. Максимально низкое значение тестостерона отмечали у потомства группы Г13 (снижение в 2,36 раз). У потомства самцов уровень дофамина в гипоталамусе был значительно снижен во всех группах ганглерона Г10, Г13 и Г18 в больших пределах 31,7–36,9 % ( $p < 0,001$ ) с максимальным падением в группе Г13.

**Заключение.** Таким образом, пренатальное воздействие М- и Н-холинолитиков в раннем онтогенезе вызывает стойкое изменение мотивационного компонента половой функции у половозрелых потомств крыс из-за значительного снижения уровня тестостерона и повреждения дофаминергических систем мозга.

## КИСПЕПТИН РЕГУЛИРУЕТ ПОЛОВУЮ МОТИВАЦИЮ САМЦОВ КРЫС НЕЗАВИСИМО ОТ ДЕЙСТВИЯ ТЕСТОСТЕРОНА

© *И.Ю. Тиссен, Л.А. Магаррамова, А.С. Краскова, П.П. Хохлов, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, *iljatis@gmail.com*

Первоначально обнаруженные как эндогенные онкосупрессоры кисспептины, являются группой нейропептидов, вырабатываемых из 145-аминокислотного полипептидного предшественника, закодированного геном *KISS1/kiss1*, являющегося ключевым регулятором репродуктивной функции. Все изоформы обладают способностью активировать рецептор кисспептина благодаря общей С-концевой декапептидной последовательности. Известно, что кисспептин, действуя центрально через рецептор кисспептина, стимулирует секрецию гонадотропин-релизинг гормона (GnRH). Кисспептин взаимодействует с другими нейропептидами, такими как нейрокинин В и динорфин, для регуляции пульсовой генерации GnRH. Так же показано участие кисспептинов в регуляции полового поведения.

**Методы.** В исследовании использовали 30 самцов крыс Вистар, наивных в отношении контакта с самками (100 дней, 250 г), разделенных на 3 групп по 10 особей каждая. В 1-й группе животные получали кисспептин-10 (НИИ ОЧБ, Россия) 0,15 мг/мл интраназально в дозе 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и физраствор внутрибрюшинно в дозе 200 мкл. 2-я группа получала физраствор интраназально в дозе 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и Кисспептин-10 в дозе 0,15 мкг/мкл внутрибрюшинно в дозе 200 мкл. Контрольные животные получали физраствор интраназально в дозе 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и внутрибрюшинно в дозе 200 мкл.

Для оценки половой мотивации использовали камеру с недосыгаемым вознаграждением из плексигласа. Перфорированная перегородка позволяет животным исследовать потенциального партнера (самку в стадии эструса) в камере, но препятствует тактильному взаимодействию или копуляции. Для измерения половой мотивации для каждого животного фиксировалось время, проведенное вблизи перегородки, и латентное время до начала реакции на самку. Концентрации тестостерона в сыворотке

крови измеряли при помощи твердофазного ИФА с использованием тест-системы Тестостерон стероид-ИФА (Алкор-Био, Россия).

**Результаты.** Интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 сократило латентное время попытки достичь самки ( $3,9 \pm 2,7$  и  $5 \pm 1,6$  с). При этом, только интраназальное введение увеличивало количество попыток ( $19,5 \pm 3,0$  против  $14,3 \pm 2,0$  с). Вторая часть эксперимента включала количественное определение тестостерона в сыворотке крови. Существенных различий между уровнем тестостерона у крыс после интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10, и контрольных животных не выявлено ( $11,2 \pm 4,0$  нмоль/мл против  $13,1 \pm 4,0$  против  $14,5 \pm 6,2$  нмоль/мл соответственно).

**Обсуждение.** С момента первых исследований, описывающих ключевую роль кисспептиновой сигнализации в период полового созревания, выяснилось, что кисспептин-продуцирующие нейроны также являются регуляторами обратной связи между стероидными гормонами и нейронами, продуцирующими GnRH. Однако до недавнего времени роль экстрагипоталамического кисспептина была в значительной мере не изучена. Постеродорсальная медиальная область миндалины (MePD), где были обнаружены кисспептин-продуцирующие нейроны, тесно связана с реакциями распознавания феромонов, что позволяет предположить непосредственную роль кисспептина в регуляции полового поведения. Данные иммуногистохимии в отношении кисспептин-продуцирующих нейронов миндалины, позволяют установить, что на них замыкаются вазопрессинергические и дофаминергические входы. Это дает основание предполагать взаимодействие кисспептина с ключевыми нейропептидными и моноаминными регуляторами, вовлеченными в социальное поведение и мотивацию. Данное исследование демонстрирует, что некоторые эффекты

кисспептина, реализуются независимо от уровня половых стероидов.

**Литература**

1. Adekunbi DA, Li XF, Lass G, et al. Kisspeptin neurons in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(3):e12572.
2. Bai Y., Li Y., Lv Y., et al. Complex motivated behaviors for natural rewards following a binge-like regimen of morphine administration: mixed phenotypes of anhedonia and craving after short-term withdrawal. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:23.
3. Clements MK, McDonald TP, Wang R, et al. FMR Famide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. *Biochem Biophys Res Comm.* 2001;284:1189-1193.
4. Pineda R, Plaisier F, Millar RP, Ludwig M. Amygdala Kisspeptin Neurons: Putative Mediators of Olfactory Control of the Gonadotropic Axis. *Neuroendocrinology.* 2017;104:223-238.
5. Stephens SBZ, Kauffman AS. Regulation and Possible Functions of Kisspeptin in the Medial Amygdala. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:191.

**РЕЦИПРОКНОСТЬ ХОЛИНОЦЕПТИВНЫХ БЕЛКОВ В ЭРИТРОЦИТАХ ПЕРИОДА ХОЛОДОВЫХ НАГРУЗОК**

© **В.И. Туханов**

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, vtikhanov@mail.ru

Работами Амурской медицинской академии было показано, что мускариновый и никотиновый компоненты периферического звена холинергии в период холодных нагрузок влияют на выраженность продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) ткани печени, оказывают влияние на выраженность субстратов, обеспечивающих развитие ПОЛ и на приспособительные механизмы, способствующие развитию ПОЛ ткани печени. Проведенные работы позволили сделать заключение об участии холиноцептивных белков ткани печени в процессе формирования ПОЛ. Было высказано мнение о доминировании в этом явлении не-нейрональных холинореактивных структур ткани печени (холинореактивных структур, находящихся вне синапса). Анализ результатов работы с эритроцитами крови экспериментальных животных периода охлаждения и введения фармакологических агентов, возбуждающих либо блокирующих активность холиноцептивных белков (холинореактивных структур) в мембранах эритроцитов, показал, что введение пилокарпина (10 мг/кг) периода 12 дней охлаждения животных увеличивает способность эритроцитов к деформации (увеличение индекса деформации эритроцитов). Введение же атропина (1 мг/кг) уменьшает к 8-му дню охлаждения животных этот показатель при сравнении с животными, подвергавшимися только охлаждению. При определении продуктов ПОЛ (ди-

еновая конъюгация, гидроперекиси, малоновый диальдегид) в мембранах эритроцитов на 3-й и 7-й дни охлаждения животных отмечается факт влияния возбуждения и блокады М-холинореактивных структур мембраны эритроцитов на изменение содержания обозначенных продуктов ПОЛ. При этом отмечается изменение содержания и пальмитиновой кислоты (пальмитиновую кислоту трактуем как маркер изменений содержания жирных кислот в липидах эритроцитов). Результаты проведенных экспериментов к 5-му дню охлаждения животных показали, что введение животным фармакологических агентов, возбуждающих либо блокирующих мускариновый, никотиновый компоненты холинергии, разнонаправленно влияют на содержание продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов. Анализ полученных данных позволил сделать заключение о присутствии реципрокности между М- и Н-холинореактивными структурами в плазматической мембране эритроцитов (феномен реципрокности по Н.А. Лосеву). Факт реципрокности между М- и Н-холинореактивными структурами в мембранах эритроцитов свидетельствует об участии холиноцептивных белков мембран эритроцитов в изменении содержания продуктов ПОЛ периода холодных нагрузок. Эксперименты свидетельствуют о приоритете в этом явлении никотинового компонента холинергии.

**НЕЕСТЕСТВЕННЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГОРМОНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ПРИЧИНА ИХ ЛОКАЛЬНОГО РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

© **А.Л. Ураков<sup>1,2</sup>, О.В. Христофорова<sup>2</sup>, М.Ю. Альес<sup>1</sup>, А.В. Самородов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН», Ижевск, urakoval@live.ru;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Не секрет, что глюкокортикоидные средства (ГКС) способны оказывать местное раздражающее дей-

ствие. Общепринятые представления о фармакодинамике ГКС не позволяют объяснить причину

данных осложнений и указать путь их профилактики. Мы предположили, что неблагоприятные последствия локального применения ГКС могут быть связаны с их неестественными физико-химическими свойствами.

Показано, что при ревматоидном артрите синовиальная жидкость пациентов при локальной температуре 24 °С имеет удельный вес в среднем  $1,019 \pm 0,001$  кг/л ( $p < 0,05$ ,  $n = 15$ ), осмотическую активность  $304,9 \pm 0,58$  мОсмоль/л воды ( $p < 0,05$ ,  $n = 15$ ) и относительную вязкость —  $15,9 \pm 0,28$  отн. ед. ( $p < 0,05$ ,  $n = 15$ ).

В этих же условиях качественный Кеналог (суспензия триамцинолона ацетонида д/ин. (амп.), 40 мг/мл, Bristol-Myers Squibb, Италия), Гидрокортизон-рихтер (микрористаллическая суспензия д/ин. (флак.), 125 мг/25 мг, 5 мл, Gedeon Richter Ltd., Венгрия), Дипроспан (суспензия бетаметазона д/ин. (амп.), 2 мг/5 мг, 1 мл, Schering-Plough, Бельгия) и Флостерон (суспензия бетаметазона д/ин. (амп.), 2 мг/5 мг, 1 мл, KRKA, Словения) имеют более высокие значения удельного веса и осмотической активности. Например, Гидрокортизона-рихтер имеет осмотическую активность  $1415 \pm 0,28$  мОсм/л воды ( $p < 0,05$ ,  $n = 15$ ), что превышает осмотическую активность синовиальной жидкости почти в 5 раз. Кроме этого, современные качественные ГКС обладают в 1,5 раза меньшей относительной вязкостью, чем

синовиальная жидкость у пациентов с ревматоидным артритом.

В модельных условиях при температуре 37 °С была изучена динамика значений указанных физико-химических свойств синовиальной жидкости и локальная фармакокинетика качественных ГКС после их введения внутрь жидкости. Оказалось, что суспензия ГКС неравномерно распределяется внутри синовиальной жидкости. Более того, суспензия ГКС постепенно тонет в синовиальной жидкости и медленно перемещается в нижние отделы модельной полости, где затем несколько часов находится на дне и не смешивается с синовиальной жидкостью.

Полученные результаты позволили объяснить причину локального раздражающего действия ГКС на внутрисуставные поверхности и разработать уникальную технологию введения суспензии ЛС внутрь сустава при лечении ревматоидного артрита (RU Patent 2262355). Сущность изобретения заключается в том, что сразу после внутрисуставной инъекции суспензии ЛС предложено многократно с интервалом в 20–30 мин периодически переворачивать тело пациента вокруг своей оси на 180° в лежачем положении со смещением оси сустава в каждом положении относительно горизонтальной плоскости на 45° в противоположные стороны.

## МОРФОЛОГИЯ НЕЙРОНОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ ОРЕКСИН А И ДОФАМИН, В МЕХАНИЗМЕ ФОРМИРУЕМОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

© **А.В. Федоров**<sup>1</sup>, **Е.Ю. Панкрашова**<sup>2</sup>, **А.Д. Лисовский**<sup>2</sup>, **А.В. Дробленков**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [drobленков@mail.ru](mailto:drobленков@mail.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань

Известно, что к развитию алкогольной зависимости предрасполагают устойчивый дефицит дофамина, вырабатываемого в дофаминергических ядрах среднего мозга и гиперпродукция олигопептидов семейства орексинов в дорсальной перифорникальной области каудального гипоталамуса. В результате этих явлений ослабевает электрохимическое возбуждение лимбических центров, составляющих морфологическую основу «подкрепляющей системы» головного мозга. Однако морфологические особенности нейронов этих ядер и их реактивные изменения при формировании алкогольной зависимости до настоящего времени остаются малоизученными.

**Цель исследования** — выявление малоизученных реактивных изменений нейронов перифорникального орексинергического (ПФ) и паранигрального дофаминергического (ПН) ядер ствола мозга, а также изменений морфологического параметра секреции орексина А (основной тип орексина) при алкогольной зависимости, формируемой в перинатальном периоде.

**Методы.** Алкогольную зависимость формировали методом полупринудительной алкоголизации

половозрелых самок 15 % раствором этанола, начиная с 1-го дня их беременности до 17-го дня постнатального развития крысят (средний возраст окончания грудного вскармливания). Исследовали самцов крыс в возрасте 61 сут, представляющих собой потомство алкоголизированных самок. Животные без коррекции составили первую группу ( $n = 5$ ). Крысам 2-й и 3-й групп ( $n = 5$  каждая) с 4-х по 10-е сут ежедневно через нос вводили ноотроп кортексин (представляющий собой комплекс водорастворимых полипептидов) и синтетический антагонист орексина А — анторекс в дозе 1 мкг/1 мкл по 5 мкл в каждую ноздрю. Интактные крысы ( $n = 5$ ) служили контролем.

С целью верификации формирования алкогольной зависимости и ее изменения для данных 4 групп экспериментальных животных (по 10 самцов крыс в группе) в аналогичном раннем пубертатном возрасте определяли индекс предпочтения этанола (отношение объемов поглощенных жидкостей: этанола и воды за 3 сут).

Использованы методики световой микроскопии и количественной морфометрии (подсчет числа не-

измененных/малоизмененных и тенеvidных нейронов в 0,01 мм<sup>2</sup> площади ПФ- и ПН-ядер, вычисление площади тел малоизмененных нейронов, количества клеток-сателлитов и глиоцито-нейронального индекса) при помощи программы Imagescore (Электронный анализ, Россия) в гистологических срезах, окрашенных по Ниссию. Полученные параметры обрабатывали, используя пакет статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) и непараметрического критерия Манна–Уитни, определяемого после установления медианы, верхнего и нижнего квартилей. Установление уровня выработки орексина А производилось на основании визуальной оценки числа гранул протеина в цитоплазме нейронов после их иммуноцитохимического выявления в ПФ-гипоталамическом ядре. Для этого использовали поликлональные кроличьи антитела к орексину А (Clone-clone corp., Китай) для крыс в концентрации 200 мкг/мл, набор «VECTASTAIN ABC», США и хромоген DAB).

**Результаты.** У самцов экспериментальных крыс был зарегистрирован индекс предпочтения этанола (0,8), который становился ниже после терапии обоими препаратами ( $p < 0,001$ ). Морфологическим выражением алкогольной зависимости, формируемой в перинатальном периоде в обоих исследованных ядрах являлись уменьшение размеров и гибель значительной части нейронов, сочетающиеся с усилением компенсаторного влияния клеток макроглии на жизнеспособные нейроны ( $p < 0,001$ ). Эти дегенеративные изменения нейронов в орексинергическом ПФ-ядре были выражены в меньшей степени, чем в ПН-дофаминергическом ( $p < 0,001$ ), и они сочетались с увеличением выработки орексина А. При использовании кортексина для терапии алкогольной зависимости наблюдалось частичное восстановление площади тел нейронов в обоих ядрах ( $p < 0,001$ ), тогда как эффект анторекса на нейроны и реакцию клеток макроглии статистически значимым не был.

## РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОВОГО КЛАССА ЛЕКАРСТВ

© **В.Н. Федоров**<sup>1</sup>, **Н.А. Смирнов**<sup>2</sup>, **А.П. Иванов**<sup>2</sup>, **В.П. Вдовиченко**<sup>3</sup>, **Л.А. Андреева**<sup>4</sup>, **Н.Ф. Мясоедов**<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ИИПЦ «Пептоген», Москва, [peptogen@rambler.ru](mailto:peptogen@rambler.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль;

<sup>3</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;

<sup>4</sup> ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва

Регуляторные пептиды (РП) — это универсальные эндогенные олигопептидные биорегуляторы клеточных функций, переносящие информацию от клетки к клетке. Основная их биологическая роль — интеграция нервной, эндокринной и иммунной систем в единый функциональный континуум. Механизм действия у РП достаточно сложный и определяется двумя типами действия: взаимодействие с мембранными структурами клеток (характерно для многих БАВ) и формирование пептидного каскада (характерно только для РП). Кроме каскадного механизма действия, их основными признаками также являются полифункциональность и способ образования из полипептида-предшественника.

В ЦНС, с одной стороны, пептидный каскад носит, как правило, замкнутый (циклический) характер и после своего возникновения и при соответствующей поддержке может существовать сколь угодно долго. С другой — он способен функционально связывать друг с другом не только рядом лежащие нейроны, но и клетки разных структурных образований. Это определяет то, что именно каскадные процессы лежат в основе формирования сложных функций организма, например, таких как автоматизмы и рабочие навыки.

Именно наличие у РП такого физиологического феномена, как «пептидный каскад», делает перспективным создание на их базе нового класса лекарственных препаратов — аналогов регуляторных пептидов. Пептидный каскад определяет их два уникальных свойства: терапевтическое последствие

(длится до 3–6 мес. с момента отмены препарата) и индивидуальность их лечебного действия («лечим человека, а не болезнь»).

Аналоги РП потенциально обладают также такими свойствами как высокая эффективность в малых и сверхмалых дозах, отсутствие выраженных нежелательных побочных эффектов, низкая токсичность и совместимость с иными лекарственными средствами.

В настоящее время в медицинской практике используется около полутора десятков препаратов (Семакс, Селанк, Ноопепт, Гепон и др.), которые можно отнести к аналогам РП и практически у всех из них клинические эффекты не укладываются в «прокрустово ложе» предложенной классификации.

Как показали исследования Семакса и Селанка, они, способствуя нормальному функционированию каскадных процессов, восстанавливают и их естественную саморегуляцию, нарушенную при развитии патологии. Среднее время восстановления процессов ауторегуляции 10–20 сут (это и средняя продолжительность курса терапии). Далее в зависимости от характера и тяжести заболевания их терапевтическое последствие после отмены самого препарата наблюдается еще в течение 3–6 мес. Поскольку РП восстанавливают работу только тех функциональных систем (пептидных каскадов), которые нарушены у данного конкретного человека в данной конкретной ситуации, то их действие сугубо индивидуально.

## НОВЫЙ МОДЕЛЬНЫЙ ОРГАНИЗМ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ: ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КОСТИСТЫХ РЫБ *Danio rerio*

© П.П. Хохлов, А.А. Блаженко, Э.А. Сексте, А.А. Лебедев, А.С. Девяшин, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [platonkh@list.ru](mailto:platonkh@list.ru)

Представитель костистых рыб *Danio rerio* стал одной из наиболее распространенных модельных организмов в исследованиях в области биологии развития, молекулярной генетики, онкологии, ксикологии и экологического мониторинга. Накопленные за последние десятилетия фактические данные о физиологии, деталях индивидуального развития и полное секвенирование генома, а также новые сведения о геномике костистых рыб вообще, возводят по-новому представить место *Danio rerio* в экспериментальных и сравнительных исследованиях гормональных систем.

**Цель работы** состояла в том, чтобы на основании анализа данных информационных источников и собственных экспериментальных данных оценить как перспективы и возможности, так и границы применимости *Danio rerio* в качестве экспериментального объекта.

**Результаты.** При рассмотрении *Danio rerio* в качестве модельного организма целесообразно рассмотреть, с одной стороны, общие свойства с высшими млекопитающими и человеком и, с другой стороны, особенные и уникальные качества данного вида животных в качестве экспериментальной модели, в частности для исследования гормональных систем. Согласно новым представлениям геномики, происхождение и эволюция костистых рыб связано с дубликацией целых геномов (whole genome

duplication). Это справедливо и для вида *Danio rerio*. Считают, что наличие дублированных геномов определяет фенотипическую устойчивость (phenotypic robustness) и ряд особенностей экспрессии ряда генов, в том числе генов пептидных гормонов и их рецепторов.

Новые возможности применения *Danio rerio* в исследовании гормональных систем сводятся к следующим положениям. 1. Достижения филогеномики и заключение о консервативности гормональных систем позвоночных и ортологичности генов гормонов и их рецепторов пределах класса позвоночных. 2. Достижения в области физиологии поведения *Danio rerio* (бихевиоризм). 3. Расшифровка механизмов ответа на стресс. 4. Подробное знание биологии развития.

**Заключение.** Многочисленные данные говорят, что большинство изученных гормональных систем *Danio rerio* построены по тому же плану, что и у высших позвоночных и человека. Многие изученные гены пептидных гормонов *Danio rerio* представляют собой ортологи соответствующих генов высших млекопитающих и человека. Соответственно, правомочен перенос ряда полученных для *Danio rerio* выводов на человека и традиционных лабораторных животных. Важной особенностью описываемой модели следует считать способ введения препаратов путем инкубации.

## УСЛОВНАЯ РЕАКЦИИ ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА КИСПЕПТИНА-10

© П.А. Чепик, И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, Л.А. Магаррамова, Е.С. Бычков, П.Д. Шабанов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [iljatis@gmail.com](mailto:iljatis@gmail.com)

Кисспептины — нейропептиды мозга, участвующие в реализации полового поведения. Нейроны, содержащие кисспептины, активируют нейроны гипоталамуса, синтезирующие гонадолиберин. Экспрессия кисспептина также обнаружена в структурах лимбической системы. Ранее нами была показана активация половой мотивации у самцов крыс после введения кисспептина-10 без повышения уровня тестостерона, что предполагает его экстрагипоталамическое действие.

**Целью настоящей работы** было изучение возможности выработать условную реакцию предпочтения места кисспептина-10, а также изучить эмоциональное и исследовательское поведение у крыс при интраназальном введении пептида.

**Методы.** Опыты проведены на крысах-самцах Вистар. Были использованы метод условной реакции предпочтения места (УРПМ), тесты «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

**Результаты.** При исследовании выработки УРПМ кисспептина-10 (20 мкг в 20 мкл интраназаль-

но) животные проводили в камере, ассоциированной с введением кисспептина  $78,6 \pm 6,3$  % времени по сравнению с контрольными животными при введении физиологического раствора (51,2 % времени эксперимента,  $p < 0,05$ ). В ОП у животных, получавших кисспептин-10, в 2 раза увеличилась горизонтальная двигательная активность ( $p < 0,05$ ), а также в 3 раза возрастало число обнюхиваний ( $p < 0,05$ ). В ПКЛ показатели достоверно не отличались у животных, получавших кисспептин-10 или физиологический раствор.

**Заключение.** Таким образом, в настоящей работе впервые показано, что повторные интраназальные введения кисспептина-10 вызывают выработку УРПМ у крыс. Это дает основания полагать, что кисспептин-10 способен вызывать активность в системе вознаграждения или же активацию связанных с этой системой областей головного мозга, что в конечном итоге приводит к формированию эмоционально-положительного состояния.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ И ОРЕКСИНОВЫХ МЕХАНИЗМОВ БЕЗУСЛОВНОГО И УСЛОВНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ

© П.Д. Шабанов, С.В. Азаренко, А.А. Лебедев

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, azsergey@yandex.ru

*Целью работы* было изучить значение пептидных систем орексина в регуляции подкрепляющих систем дофаминергических систем головного мозга для реализации механизмов подкрепления и зависимости от психостимуляторов у крыс.

**Методы.** Использовали метод самостимуляции латерального гипоталамуса (безусловное подкрепление) и условную реакцию предпочтения места (условное подкрепление) у крыс Вистар. В качестве фармакологических анализаторов применяли непрямой адреномиметик β-фенилизопропиламина гидрохлорид (ФИПА-ГХ; фенамин 1 мг/кг в/бр) антагонисты орексина SB-408124 и Orexin B<sub>18-28</sub>, которые вводили в боковой желудочек мозга в дозах 0,1, 1 и 10 мкг.

**Результаты.** Исследования показали, что при системном введении ФИПА-ГХ (1 мг/кг в/бр) на 32 % повышал частоту нажатий педали в камере Скиннера (то есть число нажатий педали за 10 мин) при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Напротив, оба антагониста орексина (SB-408124 и Orexin B<sub>18-28</sub>) в дозах 0,1, 1 и 10 мкг, введенных в боковой желудочек мозга, достоверно не меняли основных показателей при регистрации реакции самостимуляции в камере Скиннера (как числа нажатий на педаль, так и порогов реакции самостимуляции). В то же время, антагонисты орексина в дозах 1 и 10 мкг, но не 0,1 мкг, введенные внутрижелудочно вместе с ФИПА-ГХ, снижали его активирующие эффекты на самостимуляцию латерального гипоталамуса. Следовательно, пороговой дозой действия обоих антагонистов орексина следует считать дозу в 1 мкг/мкл при введении в боковой желудочек мозга. В опытах с УРПМ ФИПА-ГХ (1 мг/кг) при внутрибрюшинном введении значительно повышал

время нахождения животного в отсеке, ассоциированном с введением препарата. На фоне блокады рецепторов орексина его антагонистами (SB-408124 и Orexin B<sub>18-28</sub>) в дозах 1 мкг и 10 мкг (действующие дозы, по данным предыдущих экспериментов) эффект ФИПА-ГХ либо не проявлялся (SB-408124 1 и 10 мкг и Orexin B<sub>18-28</sub> 10 мкг), либо проявлялся в меньшей степени после введения Orexin B<sub>18-28</sub> 1 мкг. В любом случае отмечен функциональный антагонизм между психоактивирующим действием ФИПА-ГХ и антагонистами орексина в тесте на выработку УРПМ у крыс. Физиологический раствор, вводимый в качестве активного клонтоля, не вызывал выработки предпочтения. В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного УРПМ оба антагониста орексина SB-408124 и Orexin B<sub>18-28</sub> в дозе 1 мкг при введении в желудочки мозга уменьшали экспрессию УРПМ, а в дозе 10 мкг полностью ее блокировали, то есть после их введения животные не проявляли предпочтения той или иной камеры. Важно отметить, что у обоих антагонистов орексина (SB-408124 и Orexin B<sub>18-28</sub>) не проявлялось антиамфетаминовое действие в тестах на выработку и экспрессию УРПМ, если они были применены в дозе 0,1 мкг/кп. Следовательно, и в этих опытах было подтверждено, что пороговой (работающей) дозой антагонистов орексина является доза 1 мкг/мкл.

**Заключение.** Сделан вывод, что антагонисты орексина могут направленно влиять на дофаминергические механизмы центрального действия психостимуляторов. В связи с этим они могут рассматриваться как возможные перспективные средства профилактики и лечения вызванных стрессом и окружающими стимулами среды приема аддиктивных средств.

## УЧАСТИЕ СИСТЕМЫ СТРУКТУР РАСШИРЕННОЙ МИНДАЛИНЫ В ЭМОЦИОГЕННЫХ ЭФФЕКТАХ РАЗНЫХ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ НАРКОГЕНОВ

© П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, aalebedev-iem@rambler.ru

В исследованиях на крысах с использованием самостимуляции латерального гипоталамуса и условной реакции предпочтения места показано, что блокада рецепторов CRF, дофамина, GABA и опиоидов, а также входящих ионных токов Na<sup>+</sup> в нейронах центрального отдела миндалевидного комплекса, ядра ложа конечной полоски и медиального отдела прилежащего ядра устраняет либо существенно уменьшает подкрепляющие эффекты разных наркотиков (β-фенилизопропиламина, фентанила, пентобарбитала и лей-энкефалина). Для реализации безусловных механизмов подкрепления (самостимуляция),

активируемых разными наркотиками (психостимуляторами, препаратами опиоидной группы, гипнosedативными средствами и опиоидными нейропептидами), наиболее значимы рецепторы CRF, дофамина и GABA, локализованные преимущественно в структурах расширенной миндалины. Центральный отдел миндалевидного комплекса и постельное ядро оказывают управляющее влияние на гипоталамус, которое имеет преимущественно CRF-, GABA- и дофаминергическую природу. Через D<sub>1</sub>-рецепторы дофамина реализуется прямое положительное (активирующее) действие на латеральный гипоталамус.

Блокада  $D_2$ -рецепторов прилежащего ядра препятствует реализации подкрепляющих свойств наркотиков преимущественно стимулирующей направленности. При этом блокада  $D_1$ -рецепторов прилежащего ядра SCH-23390 препятствует проявлению безусловных и условных подкрепляющих свойств преимущественно опиатов и опиоидов. Блокада  $GABA_A$  рецепторов прилежащего ядра бикакулином препятствует проявлению первичных и вторичных подкрепляющих свойств (УРПМ) наркотиков

психостимулирующей направленности (амфетамин), не влияя на эффекты опиатов и опиоидов (фентанил и лей-энкефалин). Фармакологический анализ доказывает, что наиболее важны для коррекции подкрепления, активируемого разными наркотиками, рецепторы CRF, дофамина и GABA, следовательно, именно их нужно рассматривать как перспективные мишени для воздействия на подкрепляющие механизмы мозга с целью уменьшения наркотического действия изучаемых психотропных средств.

## АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ G-БЕЛОК-СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ИХ ОРТОСТЕРИЧЕСКИМ РЕГУЛЯТОРАМ

© **А.О. Шпаков**

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, alex\_shpakov@list.ru

Рецепторы, сопряженные с гетеротримерными G-белками (GPCR), являются наиболее распространенным классом гормональных рецепторов, которые опосредуют регуляторное влияние на клетку пептидных и белковых гормонов, моноаминов, ростовых факторов, липидов, нуклеотидов. Их характерной особенностью является наличие семи трансмембранных доменов, которые образуют трансмембранный канал, во внутренней полости которого в большинстве GPCR располагается ортостерический сайт, с которым с высокой аффинностью связываются гормональные регуляторы. В ряде GPCR ортостерический сайт может быть сформирован сегментами внеклеточных петель, образующих внешний вход в трансмембранный канал, а в рецепторах гликопротеиновых гипофизарных гормонов и релаксина ортостерический сайт локализован в значительном по размеру внеклеточном домене (эктодоме). Специфическое связывание рецептора с эндогенным ортостерическим агонистом или с его синтетическим аналогом обеспечивает стабилизацию сразу нескольких активных конформаций, в каждой из которых рецептор вызывает активацию различных типов гетеротримерных G-белков и регуляторных белков  $\beta$ -аррестинов. Результатом этого становится стимуляция активности большого числа внутриклеточных каскадов, активирующих ферменты, генераторы вторичных посредников — аденилатциклазу, фосфоинозитид-специфичную фосфолипазу  $C\beta$ , фосфатидилинозитол-3-киназу, а также ионные каналы и транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию генов. В GPCR, наряду с ортостерическим сайтом, имеются один или несколько аллостерических сайтов. Они могут быть локализованы как во внеклеточных и цитоплазматических петлях рецептора, имеющих, как правило, гидрофильную природу, так и во внутренней

полости и на внешней поверхности гидрофобного трансмембранного канала. Связывание лигандов с аллостерическими сайтами GPCR является высокоспецифичным, но при этом осуществляется с более низким сродством в сравнении с ортостерическим сайтом. Аллостерические сайты вариативны по структуре даже в близкородственных рецепторах, что является основой специфичности их лигандов в отношении определенного подтипа или изоформы GPCR. По функциональной активности эндогенные аллостерические регуляторы могут функционировать как полные агонисты, частичные (инверсионные) агонисты, нейтральные антагонисты, положительные и негативные модуляторы. Они способны в умеренной степени повышать или, напротив, снижать базальную и стимулированную ортостерическим агонистом активность рецептора. При этом они селективно регулируют GPCR-зависимые внутриклеточные сигнальные каскады, влияя на функциональное взаимодействие рецептора с определенным типом гетеротримерного G-белка ( $G_s$ ,  $G_{i/o}$ ,  $G_{q/11}$  или  $G_{12/13}$ ) или  $\beta$ -аррестина. Функции эндогенных аллостерических регуляторов могут выполнять катионы некоторых металлов, липиды и их производные, некоторые аминокислоты и метаболиты. В настоящее время ведется разработка аллостерических регуляторов на основе низкомолекулярных, в основном гидрофобных, соединений, а также пептидов, являющихся производными структуры GPCR. Особую группу аллостерических регуляторов представляют гетероциклические соединения на основе тиенопиримидина, являющиеся агонистами или антагонистами аллостерических сайтов, локализованных в трансмембранных доменах рецепторов гипофизарных гликопротеиновых гормонов.

Работа поддержана Российским научным фондом, проект № 19-75-20122.

## МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БЕЛКА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ 1 ПРЕПАРАТАМИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

© **А.В. Шулькин, И.В. Черных, Н.М. Попова, Е.Н. Якушева**

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, [alekseyshulkun@rambler.ru](mailto:alekseyshulkun@rambler.ru)

В исследовании было оценено влияние половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) и препаратов, изменяющих уровни полового гормона (финастерид и комбинация этинилэстрадиола и гестодена) на функционирование белка множественной лекарственной устойчивости 1 (гликопротеина-P, Pgp, ABCB1).

**Методы.** В качестве экспериментальной модели *in vitro* использовали линию клеток Caco-2. Активность Pgp оценивали по транспорту фексофенадина в трансвелл-системе. Клетки предварительно преинкубировали с фексофенадином и тестируемыми веществами в течение 30 мин. Продолжительность эксперимента составила 3 ч.

В качестве экспериментальной модели *in vivo* использовали кроликов породы шиншилла. Активность Pgp анализировали по фармакокинетике его маркерного субстрата фексофенадина. Экспрессию Pgp оценивали иммуногистохимически. Эстрадиол вводили в дозах 0,5 и 2,0 мг/кролик в течение 28 дней с 14 сут после овариоэктомии, прогестерон — в дозах 2,0 и 15,0 мг/кролик в течение 28 дней с 14 сут после овариоэктомии, тестостерон — в дозах 12,0 и 24,0 мг/кг в течение 21 дня, финастерид — в дозе 0,225 мг/кг в течение 14 дней и комбинацию этинилэстрадиола в дозе 6,5 мкг/кг и гестодена в дозе 6,5 мкг/кг — в течение 21 дня.

**Результаты.** Эксперименты *in vitro* показали, что эстрадиол (0,01 мкМ, 0,1 мкМ, 1,0 мкМ), прогестерон (0,01 мкМ, 0,1 мкМ, 1,0 мкМ) и тестостерон (0,01 мкМ, 0,1 мкМ, 1,0 мкМ) не влияли на активность Pgp. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии прямого влияния изучаемых веществ на исследуемый белок.

В экспериментах *in vivo* выявлено, что тестостерон ингибировал активность и синтез Pgp, вследствие угнетения синтеза конститутивного андростанового рецептора (CAR), эстрадиол и прогестерон увеличивали активность и синтез изучаемого белка-транспортера, причем эстрадиол оказывал активизирующее действие в более низких концентрациях, чем прогестерон, посредством влияния на эстрогеновый рецептор альфа (ER $\alpha$ ) и CAR.

Полученные данные свидетельствуют о возможном опосредованном влиянии других лекарственных веществ, изменяющих гормональный фон, на активность Pgp, что было подтверждено в экспериментах с финастеридом и комбинацией этинилэстрадиола и гестодена.

Финастерид (0,01 мкМ, 0,5 мкМ, 1,0 мкМ) и комбинация этинилэстрадиола (0,05 мкМ) и гестодена (0,5 мкМ) *in vitro* не влияли на активность и экспрессию Pgp.

В то же время в опытах *in vivo* выявлено, что финастерид активировал Pgp за счет подавления перехода тестостерона в дигидротестостерон вследствие блокады альфа-редуктазы, а комбинация этинилэстрадиола и гестодена уменьшала активность и синтез белка-транспортера за счет снижения концентрации эстрадиола.

**Заключение.** В исследовании показано, что эстрадиол, прогестерон и финастерид стимулируют функционирование белка множественной лекарственной устойчивости 1, а тестостерон и комбинация этинилэстрадиола и гестодена ее ингибируют.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 18-415-623001.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УЧАСТИЯ ГРЕЛИНА В ПРОЯВЛЕНИИ ИГРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС

© **Н.Д. Якушина, К.Е. Грамота, И.Ю. Тиссен, П.П. Хохлов, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [aalebedev-iem@rambler.ru](mailto:aalebedev-iem@rambler.ru)

**Целью исследования** было изучение влияния активации и блокады рецепторов грелина на проявление импульсивного компонента игровой зависимости и содержания эндогенного дезацил-грелина (ДАГ) в лимбических структурах головного мозга у крыс. Рабочей гипотезой было допущение, что грелин участвует в формировании аддиктивных форм поведения и злоупотребления веществами на фоне стрессорных факторов или сигналов внешней среды.

**Методы.** Крыс Вистар в течение 3 недель обучали побежкам в трехлучевом лабиринте. В рукаве 1 каж-

дая побежка подкреплялась 1 семенем подсолнечника, в рукаве 2 — каждая вторая побежка подкреплялась 2 семенами, в рукаве 3 — каждая третья побежка подкреплялась 3 семенами. В качестве фармакологических веществ использовали грелин и его антагонист [D-Lys<sup>3</sup>]-GHRP-6, которые вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл. После семидневного введения пептидных препаратов крыс декапитировали и выделяли структуры мозга (миндалины, гиппокамп и гипоталамус). С помощью высокочувствительного иммуноферментного анализа оценивали содержание ДАГ.

**Результаты.** В поведенческих опытах показано, что введение грелина повышает число побегов в рукав с низкой вероятностью, но большей величиной подкрепления, в то время как [D-Lys<sup>3</sup>]-GHRP-6 высокой (100 %) вероятностью, но меньшей величиной подкрепления. Концентрация ДАГ в структурах мозга контрольных крыс варьировала: в миндалине она была в 1,5 раза, а в гипоталамусе — в 3 раза выше, чем в гиппокампе.

После курса введения грелина содержание ДАГ повышалось в гиппокампе в 1,5 раза и снижалось в гипоталамусе в 2 раза. D-Lys<sup>3</sup>-GHRP-6 значимо (в 3 раза) снижал содержание ДАГ только в гипоталамусе.

**Заключение.** Сделан вывод, что система пептидов грелина участвует в игровом поведении, влияя в основном на импульсивный компонент игровой зависимости.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ И ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНОГО NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА — ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© *Е.Е. Яковлева, С.П. Фокша, М.А. Брусина, Л.Г. Кубарская, Е.Р. Бычков, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [eeiakovleva@mail.ru](mailto:eeiakovleva@mail.ru)

Глутаматные NMDA-рецепторы являются критически важными молекулами, обеспечивающими физиологическое функционирование нервной системы и модулирующими нейротрансмиссию, а их дисфункция играет значимую роль в развитии ключевых патологических состояний в неврологии.

**Целью исследования** являлось изучение противосудорожной и противопаркинсонической активности новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбонновых кислот.

**Методы.** Эксперименты выполнены на белых мышах-самцах массой 18–22 г. Производные имидазол-4,5-дикарбонновой кислоты (ИДК) (ИЭМ-2258 и ИЭМ-2248) растворяли в дистиллированной воде, доводили с помощью 0,5 н NaOH до pH = 7,0 и вводили в боковые желудочки мозга бодрствующей мыши в дозах 0,1–0,5 мкмоль в 5 мкл за 15–20 мин до NMDA, применяемого в качестве конвульсанта (5 мкг/5 мкл в боковые желудочки мозга животного). Регистрировали интенсивность, продолжительность судорог и частоту летальных исходов после введения NMDA в каждой экспериментальной группе. Противопаркинсоническую активность оценивали на неселективной модели экстрапирамидных нарушений, вызванных резерпином (2,5 мг/кг внутрибрюшинно в суспензии с Твин-80). Исследуемые вещества вводили через 30 мин после резерпина, а через 2 ч оценивали степень выраженности олигокинезии (в тесте «открытое поле»), птоза и гипотермии.

**Результаты.** В диапазоне доз от 0,1 до 0,5 мкмоль исследуемые производные ИДК проявляли противосудорожную активность различной степени выраженности. Введение ИЭМ-2258 в дозах

0,2–0,3 мкмоль в 2 раза снижало процент летальных исходов, вызванных судорогами. На фоне введения ИЭМ-2258 в дозе 0,4 мкмоль летальные исходы отсутствовали, а продолжительность судорог уменьшалась в 2,6 раз, по сравнению с дозой 0,3 мкмоль. Помимо этого, при введении ИЭМ-2258 в данном диапазоне доз отмечен седативный и миорелаксирующий эффекты. ИЭМ-2248 также проявляло противосудорожную активность в данном тесте, уменьшая в дозе 0,1 мкмоль процент смертности животных в 6 раз, а в дозе 0,2 мкмоль в 100 % случаев предотвращая летальные исходы и полностью защищая животных от наступления судорог с сопутствующим проявлением седативного и миорелаксирующего эффектов. На резерпиновой модели выраженную противопаркинсоническую активность проявило ИЭМ-2258 в дозе 0,4 мкмоль, введение которого достоверно, по сравнению с контрольной группой, получавшей только резерпин, увеличивало количество пересеченных квадратов в наружном и внутреннем секторах «открытого поля» (на 14,5 и 4,3 соответственно), а также на 2 °С повышало температуру тела мышей и уменьшало выраженность птоза.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об установленной дозозависимой противосудорожной и противопаркинсонической активности новых антагонистов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбонновых кислот, что указывает на перспективность разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных средств с нейро- и психотропными свойствами среди соединений данного класса.

## АНТИКОНВУЛЬСАНТНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ КУМАРИНОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© *Е.Е. Яковлева<sup>1</sup>, Г.П. Косякова<sup>1</sup>, Л.В. Мызников<sup>1</sup>, Д.С. Быков<sup>2</sup>, А.Д. Жемчужников<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, [eeiakovleva@mail.ru](mailto:eeiakovleva@mail.ru);

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Более 50 млн людей в мире имеют диагноз «эпилепсия», который обусловлен наличием патологической

стойкой предрасположенности головного мозга к повторным неспровоцированным приступам

и проявляется чрезмерным снижением судорожного порога. Кроме того, существуют судорожные приступы не эпилептического генеза, спровоцированные факторами различной природы и развивающиеся после черепно-мозговой травмы, на фоне лихорадки и иных патологических состояний. Применяемые в клинической практике противосудорожные средства представляют собой большую группу химических веществ, обладающих способностью подавлять или предупреждать судороги, вызванные разными судорожными агентами. Однако, по данным различных авторов, ремиссию и длительное отсутствие приступов в настоящее время удается получить лишь у 70–80 % пациентов. Такой процент эффективности существующей противоэпилептической терапии свидетельствует об актуальности новейших разработок в области фармакотерапии судорожных состояний.

*Целью работы* являлось изучение новых противосудорожных средств среди производных с кумариновым гетероциклом.

**Методы.** Эксперименты выполнены на белых мышах-самцах массой 18–25 г. Судороги индуцировали внутрибрюшинным введением раствора никотина основания 14 мг/кг ( $LD_{50}$  для никотина). Исследуемые соединения (LVM78, LVM92, LVM96, LVM98, LVM99) вводили внутрибрюшинно за 20 мин до инъекции никотина. Контрольные животные получали дистиллированную воду в эквивалентном объеме. Оценивали наличие и выраженность тремора, феномена Штрауба (напряженный вытянутый хвост), стадии «дикого бега» и клонико-тонических судорог. Также регистрировали продолжительность судорог и процент животных, погибших после судорог. Отдельно с помощью теста удерживания на перевернутой сетчатой платформе отмечали миорелаксирующую активность исследуемых веществ.

**Результаты.** Показано, что никотин в дозе 14 мг/кг ( $LD_{50}$ ) при внутрибрюшинном введении вызывал клонико-тонические судороги у 100 % мышей и в 50 % случаев приводил к гибели животных. Соединения LVM92, LVM96 и LVM98 проявили противосудорожную активность в дозе 5 мг/кг, на 100 % защищая животных от гибели после введения никотина. Для данных соединений показана также умеренная миорелаксирующая активность: внутрибрюшинное введение данных веществ приводило к снижению мышечного тонуса, выражавшемуся в значимом затруднении удержания мышами на перевернутой сетчатой платформе. Продолжительность никотиновых судорог достоверно уменьшалась в 1,7 раза при введении вещества LVM96 и в 1,5 раза при введении веществ LVM92 и LVM98, по сравнению с группой контроля. Соединение LVM78 в тесте никотиновых судорог в дозе 5 мг/кг антиконвульсантных свойств не проявляло. Введение соединения LVM99 приводило к уменьшению суммарной продолжительности судорог в тестируемой группе, что, однако, может быть связано с увеличением летальности животных (в 2 раза по сравнению с контролем) в первые минуты после введения никотина, выявленном на фоне применения данного соединения в дозе 5 мг/кг.

**Заключение.** Таким образом, в тесте никотиновых судорог установлено, что производные с кумариновым гетероциклом — соединения LVM92, LVM96 и LVM98 — проявляют выраженное противосудорожное действие, механизм которого, по видимому, заключается в блокаде центральных Н-холинорецепторов, что свидетельствует о перспективности дальнейшего поиска и разработки потенциальных противосудорожных средств среди соединений данного класса.

## ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ НООПЕПТОМ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕТЧАТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ ЕЕ СОСУДОВ

© *Е.Н. Якушева*<sup>1</sup>, *А.В. Колесников*<sup>1</sup>, *А.В. Шулькин*<sup>1</sup>, *В.С. Кудрин*<sup>2</sup>, *Р.У. Островская*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e.yakusheva@rzgmu.ru;

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

Перспективными лекарственными средствами в комплексной фармакотерапии тромбоза сосудов сетчатки могут являться нейропротекторы, которые повышают переносимость гипоксии нейронами сетчатки и уменьшают выраженность повреждения, вызываемого реперфузией. Ноопепт — этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина — дипептидный лекарственный препарат, обладающий ноотропной, антиамнестической и нейропротекторной активностью.

*Цель исследования* — изучение влияния ноопепта на нейромедиаторный состав сетчатки при экспериментальном тромбозе ее сосудов.

**Методы.** Работа выполнена на половозрелых кроликах-самцах Шиншилла массой 2,5–3 кг. Моделирование тромбоза сосудов сетчатки (ишемизация)

осуществлялось следующим образом: кроликам внутривенно вводили фотосенсибилизатор бенгальский розовый (Sigma-Aldrich, США) в дозе 40 мг/кг массы, затем транспупиллярно облучали белым светом височную сосудистую аркаду в месте перегиба сосудов через край диска зрительного нерва в течение 10 мин. Животные были разделены на следующие группы: интактные животные (без моделирования патологии, пассивный контроль) ( $n = 9$ ); кролики через 6 ч ( $n = 14$ ), 12 ч ( $n = 10$ ), 3 сут ( $n = 8$ ), 5 сут ( $n = 11$ ) и 14 сут ( $n = 9$ ) после ишемизации и введения воды (активный контроль); животные через 6 ч ( $n = 8$ ), 12 ч ( $n = 8$ ), 3 сут ( $n = 8$ ), 5 сут ( $n = 8$ ) и 14 сут ( $n = 8$ ) после ишемизации

и лечения Ноопептом. Ноопепт вводили в виде субстанции, растворенной в воде для инъекций, сразу после моделирования тромбоза сосудов сетчатки в дозе 0,5 мг/кг массы внутривенно, а затем три раза в день внутрь в дозе 10 мг/кг массы на протяжении всего эксперимента (препарат «Ноопепт», «ОТС PHARM»). Животным серии активного контроля аналогично вводили воду для инъекций в эквивалентном объеме. Эвтаназию осуществляли методом воздушной эмболии через 6 ч, 12 ч, 3 сут, 5 сут и 14 сут после ишемизации. Выделенный из патологического очага образец сетчатки измельчали в гомогенизаторе в 1 мл 0,1 н HClO<sub>4</sub>. Содержание γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), аспартата, таурина, глицина определяли методом ВЭЖХ согласно модифицированной методике с использованием колонки Hypersil ODS5 mkM, 4,6 × 250 мм. Регистрацию продуктов разделения проводили на флуоресцентном детекторе Agilent 1100, США, при длине волны возбуждения 230 нм и длине

волны эмиссии 392 нм. Содержание серотонина и его метаболита — 5-оксииндолуксусной кислоты, дофамина и его метаболитов — 3,4-диоксифенилуксусной кислоты, гомованилиновой кислоты, 3-метокситирамина определяли с помощью метода ВЭЖХ (ионная хроматография) с электрохимической детекцией на хроматографе LC304T (BAS, West Lafayette, США). Полученные результаты обрабатывали с помощью программ StatSoft Statistica 7.0 и «Биостат».

**Результаты.** В настоящем исследовании установлено, что при моделировании тромбоза сосудов сетчатки происходит нарушение баланса нейромедиаторов сетчатки: повышение уровней аспартата, ГАМК, глицина, снижение содержания дофамина и таурина. Системное введение ноопепта при данной патологии сопровождается нормализацией уровней ГАМК, глицина, аспартата и повышением содержания дофамина, что обосновывает возможность применения препарата в качестве ретинопротектора.

## СПИСОК АВТОРОВ

- А**  
Абасова К. Г. 8  
Аболмасов Н. Н. 61  
Абросимов М. Е. 8, 19, 37, 39, 57  
Аврова Н. Ф. 30  
Адамова П. Е. 8  
Азаренко С. В. 79  
Альес М. Ю. 75  
Андреева Л. А. 77  
Антонов В. Г. 54  
Ахмед М. Р. 16
- Б**  
Бабков Д. А. 48  
Багатурия Г. О. 66  
Базиян Е. В. 8, 28, 64, 65  
Байрамов А. А. 9, 10, 20, 26, 72, 73  
Балашова Н. Н. 28  
Басова Н. Е. 25  
Бахтюков А. А. 11, 25  
Баюнова Л. В. 30  
Безнос О. В. 48  
Безсонова Е. Н. 48  
Беленький А. Э. 27  
Белокоскова С. Г. 58  
Беляева К. Л. 71  
Бессолова Ю. Н. 32, 33, 42  
Блаженко А. А. 12, 23, 78  
Бобков П. С. 26  
Бондарева В. М. 25  
Брусина М. А. 13, 61, 82  
Бузник Г. В. 13, 14  
Буценко Ю. В. 15  
Быков Д. С. 82  
Бычков Е. Р. 8, 12, 16, 17, 19, 23, 32, 33, 35, 38, 40, 42, 57, 78, 79, 82
- В**  
Васильева Е. В. 13  
Ващенко В. И. 18  
Вдовиченко В. П. 77  
Вильянинов В. Н. 18  
Ветлугин Е. А. 8, 19, 37, 57  
Власов Т. Д. 70  
Воронина М. А. 19  
Воронкина И. В. 8
- Г**  
Гаврилов Н. А. 20, 73  
Гайнетдинов Р. Р. 35  
Ганапольский В. П. 54  
Ганзенко М. А. 10, 20, 72  
Глушаков Р. И. 15, 35, 55, 66  
Гмиро В. Е. 21  
Гольгина Е. С. 51, 52  
Гончарова Н. Д. 21  
Грамота К. Е. 40, 81
- Гудашева Т. А. 43  
Гуревич Е. В. 16
- Д**  
Дарьин Д. В. 11  
Девяшин А. С. 12, 23, 78  
Деркач К. В. 11, 24, 25  
Диденко Н. В. 52  
Домнина А. П. 64  
Дробленков А. В. 9, 17, 20, 26, 76
- Е**  
Евлахова Е. А. 51  
Евстафьева Н. А. 51  
Евсеев А. В. 27  
Евсеева М. А. 27  
Еремеев Р. О. 48  
Ефимов Н. С. 17, 32, 33, 42  
Ефремов А. М. 48
- З**  
Забродин О. Н. 29  
Зайцева Н. С. 28  
Зарянова Е. В. 48  
Захарова И. О. 30  
Зеленер А. О. 10, 20, 73  
Зорина И. И. 30  
Зубов А. С. 31
- Ж**  
Жесткова Н. В. 28  
Жемчужников А. Д. 82  
Жуков И. С. 35
- И**  
Иванков А. С. 57  
Иванов А. П. 77  
Иванова В. П. 31  
Иванова Л. Г. 21  
Ильин В. В. 61
- К**  
Казакова С. Б. 53  
Казуров И. В. 40  
Караев А. Г. 31  
Карпенко М. Н. 31  
Карпова И. В. 17, 32, 33, 35, 42  
Каронова Т. Л. 70  
Качанов Д. А. 54  
Каширин А. О. 36  
Клочков В. Г. 48  
Князева А. А. 46  
Ковалев Г. И. 13  
Колесников А. В. 83  
Колик Л. Г. 43  
Кондрахин Е. А. 13  
Конкова К. Г. 19  
Константинопольский М. А. 43  
Косякова Г. П. 37, 38, 39, 40, 46, 47, 82

- Краскова А. С. 74  
Краснова И. Н. 16  
Крутецкая З. И. 54  
Крутецкая Н. И. 54  
Крылова И. Б. 41  
Крюков А. Е. 17, 38  
Кубарская Л. Г. 35, 82  
Кудрин В. С. 83  
Кузнецова Н. Н. 42  
Курбанов Р. А. 66,
- Л**  
Лебедев А. А. 8, 12, 16, 17, 19, 23, 32, 33, 36, 37, 39, 40, 42, 50, 57, 74, 78, 79, 81  
Лебедев В. А. 23, 36, 38  
Ливарский А. П. 29  
Лизунов А. В. 46, 47  
Лисовский А. Д. 9, 26, 76  
Литасова Е. В. 61  
Лозинская М. А. 48  
Лосенкова С. О. 49  
Любимов А. В. 50  
Любимов Д. С. 51
- М**  
Магаррамова Л. А. 74, 78  
Маградзе Р. Н. 9, 26  
МаксUTOва А. И. 48  
Маркова А. А. 38  
Масалова О. О. 53  
Мартусевич А. К. 51, 52, 71  
Мартынова Е. С. 18  
Матыцин В. О. 54  
Мельницкая А. В. 54  
Минченко А. А. 55  
Мокренко Е. В. 56  
Морозкина С. Н. 65  
Мортолог Л. В. 29  
Москалев А. Р. 8, 19, 37, 57  
Мызников Л. В. 82  
Мясоедов Н. Ф. 77
- Н**  
Никитина А. А. 58  
Никитина И. Л. 9, 10  
Николаев Д. Н. 13, 58, 61  
Николаев С. В. 16  
Новак В. Д. 37  
Новиков В. Е. 49, 61  
Новоселова Н. Ю. 59
- О**  
Ованесов К. Б. 60  
Оганян Т. Э. 21  
Окуневич И. В. 47, 63  
Островская Р. У. 83
- П**  
Панкрашова Е. Ю. 76  
Пестерева Н. С. 31  
Переверзев В. А. 27  
Перетягин С. П. 51
- Петросян М. А. 8, 28, 64, 65  
Пиотровский Л. Б. 13, 47, 58, 61, 82  
Пожилова Е. В. 61  
Полукеев В. А. 36  
Полянских Л. С. 8, 28, 64, 65  
Попковский Н. А. 26  
Попова Н. М. 81  
Прошин С. Н. 12, 35, 66  
Пшеничная А. Г. 8, 19, 36, 40, 57  
Пюрвеев С. С. 17, 38
- Р**  
Разыграев А. В. 28, 65, 66  
Раптанова В. А. 26  
Рейхардт Б. А. 67, 68  
Родионова О. М. 36, 69, 70
- С**  
Савельева Л. П. 18  
Салькина М. А. 48  
Самородов А. В. 75  
Самсонов Д. В. 70  
Сапронов Н. С. 63  
Сафонова А. Ф. 36, 69, 70  
Сексте Э. А. 78  
Селиверстов М. Ю. 48  
Селина Е. Н. 69  
Семин Д. А. 72  
Сердюк С. Е. 21  
Сизякина Л. П. 28  
Симаненкова А. В. 70  
Смирнов Н. А. 77  
Соловьева А. Г. 51, 52, 71  
Сосин Д. В. 27  
Сосонюк С. Е. 48  
Сороколетова Е. Ф. 18  
Сорокоумов В. Н. 11, 25  
Сташина Е. В. 72, 73  
Страшнов В. И. 29  
Сурменев Д. В. 27
- Т**  
Тапильская Н. И. 15  
Тимкина Н. В. 70  
Тимошенко Н. В. 21  
Тиссен И. Ю. 8, 12, 19, 35, 40, 50, 57, 74, 78, 81  
Тиханов В. И. 75  
Тузуркаева А. Ш. 16  
Тужилкин А. Н. 51  
Тумасова Ж. Н. 28  
Тютюнник Т. В. 31
- У**  
Улитина И. В. 51  
Ураков А. Л. 75
- Ч**  
Чепик П. А. 78  
Черных Н. М. 81  
Чернявский Е. А. 55  
Чеснокова Н. Б. 48  
Чефу С. Г. 70  
Чигарова О. А. 21
- Х**  
Хохлов П. П. 8, 12, 19, 35, 50, 74, 78, 81  
Христофорова О. В. 75

<b>Ф</b>		Шаляпин П. В.	37, 40
Федоров А. В.	76	Шпаков А. О.	11, 24, 25, 30, 80
Федоров В. Н.	77	Шпилевая О. С.	70
Федотова А. С.	52	<b>Щ</b>	
Филатова Ю. Б.	19	Щулькин А. В.	81, 83
Фокша С. П.	82	<b>Ю</b>	
<b>Ц</b>		Юхлина Ю. Н.	10
Цикунов С. Г.	58	<b>Я</b>	
Цымляков М. Д.	48	Якушева Е. Н.	81, 83
<b>Ш</b>		Якушина Н. Д.	81
Шабанов П. Д.	8, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 32, 33, 35, 42, 47, 50, 57, 68, 74, 78, 79, 81, 82	Яковлева А. А.	70
		Яковлева Е. Е.	82

## НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее — «Договор») являются публичной офертой, в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии», зарегистрированной Государственным комитетом Российской Федерации по печати (свидетельство о регистрации № 77-16900 от 20 ноября 2003 года), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и Автором и/или Авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

### ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется рекомендациями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. <http://www.icmje.org/recommendations/>).

В журнале «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» печатаются ранее не опубликованные обзорно-теоретические и экспериментальные работы на русском и английском языках по профилю Журнала.

Представляя рукопись, Автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень сходной работы.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными.

Редакция не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации.

Автор должен уведомить Редакцию в случае, если статья содержит уже опубликованные материалы, и в обязательном порядке включить в статью ссылки на них. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой рукописи, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати рукописи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также работы, выполненные с нарушением Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

**Публикация статьи возможна только после получения положительных рецензий.**

**Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.**

### АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях.

1) Редакции передается исключительное право на первую публикацию авторских материалов, а также право на рецензирование, научное и литературное редактирование авторских материалов, на осуществление их перевода на иностранные языки, оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РИНЦ и Базах данных, распространение Журнала/авторских материалов и их переводных версий в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях предоставления доступа к публикации любого заинтересованного лица, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке.

2) Территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет.

3) Срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала и его переводной версии в сети Интернет.

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц.

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, а также передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору.

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получе-

ния справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет.

8) При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

10) Исключительные авторские права на переводы авторских материалов на иностранные языки, осуществленные редакцией, принадлежат редакции.

## ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и сопроводительных документов Редакции. Редакция вправе в одностороннем порядке изменять условия Договора и корректировать его положения, публикуя уведомления об изменениях в Журнале (в Правилах для авторов Журнала), а также на сайте Журнала.

## ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом рекомендаций по ведению, отчетности, редактированию и публикации научных работ в медицинских журналах. (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/RCF>.

**I. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции [pdshabanov@mail.ru](mailto:pdshabanov@mail.ru) или через online-форму <http://www.journals.eco-vector.com/index.php/RCF>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**1.1. Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать

через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

**1.2. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

**1.3. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

**II. Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

### 2.1. Русскоязычные метаданные

- **Название статьи.**
- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).
- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме** статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **УДК** (Универсальная десятичная классификация). Перед названием статьи необходимо поставить индекс УДК, с помощью которого можно определить раздел науки.

### 2.2. Англоязычные метаданные

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** Ф. И. О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так

же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Background, Goals, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

**2.3. Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: **введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.**

Курсивом выделяются все термины на латинском языке (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например,  $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

**2.4. Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

**2.5. Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью на русском и английском языках. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте.

**2.6. Сокращения.** Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и показатели точности оценки (стандартная ошибка либо доверительный интервал). Статистическую значимость различий данных представленных в таблицах рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

**2.7. Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

**2.8. Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до **30**, в обзорах — до **60** источников. Желательно цитировать публикации последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводят в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал

не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием отечественного журнала ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;
- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

**ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕАНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)**

Если статья написана **на латинице** (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована **в оригинальном виде**:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner- og jusstudenter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана **НЕ на латинице** — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ**, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи **нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА**, то нужно **ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ** всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ( [...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию

следует приводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, далее — выходные данные: год;том(номер):страницы. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). **В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется.** Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.114>.

**Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ**

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201058491-103>.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. <https://doi.org/10.1056/nejmsb020632>.

**КНИГИ И МОНОГРАФИИ**

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

## МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе // Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. – Саратов, 2014. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoj pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 Nov 13-14; Saratov. Saratov 2014. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5<sup>th</sup> Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

## ТЕЗИСЫ В МАТЕРИАЛАХ КОНФЕРЕНЦИИ

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

## ДИССЕРТАЦИИ

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

## ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

**2.9. Информация об авторах.** Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком \*) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

**2.10. Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли про-

токол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

## СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf или \*.jpg).

В число обязательных документов входит сопроводительное письмо, подписанное всеми авторами статьи (или несколько писем, в совокупности содержащие подписи всех авторов рукописи). Сопроводительное письмо должно:

- быть создано на официальном бланке учреждения с указанием контактных данных и руководителя;
- содержать подписи всех авторов рукописи (в случае, когда авторы рукописи работают в разных учреждениях, городах, странах, можно представить несколько сопроводительных писем; при этом в редакции журнала должны оказаться подписи ВСЕХ АВТОРОВ рукописи);
- быть заверено у руководителя подразделения и учреждения (не обязательно).

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, проходят двойное слепое рецензирование. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой одобрения считается дата получения Редакцией окончательного варианта рукописи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

## АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60, 648-83-68 e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com).