

ISSN 1683-4100 (PRINT)

ISSN 2542-1875 (ONLINE)

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

Николай Сергеевич Сапронов, заслуженный деятель науки РФ,
член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор. Институт экспери-
ментальной 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. Северо-Западный
федеральный медицинский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-
Петербург, Россия)

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

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

Николай Андреевич Лосев, заслуженный деятель науки РФ,
д-р мед. наук, профессор. Институт экспериментальной меди-
цины (Санкт-Петербург, Россия)

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD

Deputy Editor

Nikolay S. Sapronov, Honorable Professor
of Russian Federation, Corresponding Member of
RAS, Dr. Med. 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.
Federal Almazov North-West Medical Research
Center (Saint Petersburg, Russia)

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

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

Nikolay A. Losev, Honorable Professor of Russian
Federation, Dr. Med. Sci., professor. Institute of
Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia)

Vasiliy E. Novikov, Dr. Med. Sci., professor.
Smolensk state medical university
(Smolensk, Russia)

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

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 2003 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, биохими-
ков, фармакологов им. И.М. Сеченова

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

*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: Дич Т. А.

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;

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

Электронная версия журнала:

www.elibrary.ru,

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

Журнал зарегистрирован

Государственным комитетом

РФ по печати 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 изда-
ния по каталогу агентства «Роспечать» 15 386.

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Отпечатано ООО «Светлица». 199106, Санкт-Пе-
тербург, Московское шоссе, 25. Усл. печ. л. 11,5.
Формат 60x90 1/8. Тираж 130 экз. Заказ 238.

Подписано в печать 13.09.2017. Цена свободная.

© ООО «Эко-Вектор»

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

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. Днепропетровский государственный медицинский университет (Днепропетровск, Украина)

Игорь Борисович Михайлов, д-р мед. наук, профессор. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский 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, профессор. 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)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Aleksandr Vengerovski, Dr. Med. Sci., professor. 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 (Smolensk, Russia)

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

Vitaliy I. Mamchur, Dr. Med. Sci., professor. Dnipropetrovsk Medical Academy (Dnipropetrovsk, 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, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор. 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)

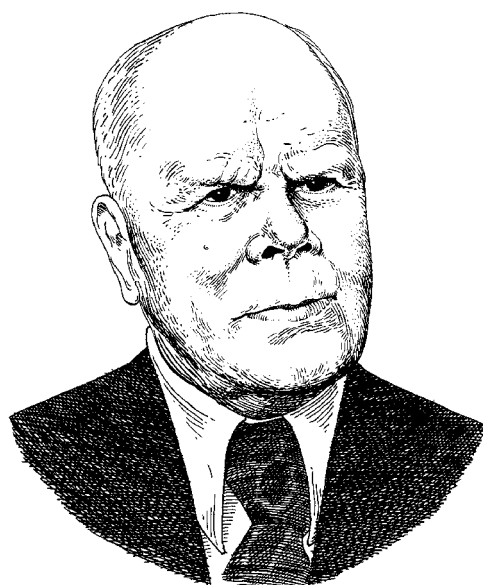
Aleksandr N. Zharkovskiy, Dr. Med. Sci., professor. University of Tartu (Tartu, Estonia)

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

Российская научная конференция

**ФАРМАКОЛОГИЯ
РЕГУЛЯТОРНЫХ
НЕЙРОПЕПТИДОВ**

**посвященная 125-летию академика
С.В. Аничкова**



С.В. Аничков (1892–1981)

Материалы конференции

Санкт-Петербург,
9–11 октября 2017 года

УЧРЕДИТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ

Федеральное агентство научных организаций
Российская академия наук
Министерство здравоохранения РФ
Министерство обороны РФ
Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга
Российское научное общество фармакологов (РНОФ)
Санкт-Петербургское фармакологическое общество
Санкт-Петербургское общество физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова
Институт экспериментальной медицины
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Почетные председатели:
академик РАН Софронов Г.А.,
член-корреспондент РАН Бельских А.Н.

Председатель:
профессор Шабанов П.Д.

Заместители председателя:
член-корреспондент РАН Сапронов Н.С., профессор Лебедев А.А.

Ответственный секретарь:
Тиссен И.Ю.

Члены организационного и программного комитета:

Байрамов А.А., Бурбелло А.Т., Воробьева В.В., Воронина Т.А., Ганапольский В.П., Дмитриев А.В., Зарубина И.В., Иванов М.Б., Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Крауз В.А., Лосев Н.А., Макаров В.Г., Оковитый С.В., Петров А.Н., Пиотровский Л.Б., Пшенкина Н.Н., Пятибрат А.О., Саватеева-Любимова Т.Н., Спасов А.А., Тюренков И.Н., Цикунов С.Г., Цыган В.Н., Шайдаков Е.В., Шпаков А.О.

Локальный организационный комитет

Бычков Е.Р., Бульон В.В., Дробленков А.В., Думпис М.А., Евдокимова Н.Р., Карпова И.В., Крылова Н.Б., Кузнецова Н.Н., Лебедев В.А., Литасова Е.В., Окуневич И.В., Пшеничная А.Г., Родионова О.М., Сафонова А.Ф., Селина Е.Н., Тиссен И.Ю., Хныченко Л.К., Хохлов П.П., Яковлева Е.Е., Якушина Н.Д.

ОСНОВНЫЕ ДАТЫ И РЕЖИМ ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

9 октября

Регистрация, открытие конференции, пленарное заседание (10.00–12.00), симпозиум 1 (12.30–15.00), перерыв (15.00–16.00), симпозиум 2 (16.00–18.30), фуршет (19.00–20.30).

10 октября

Регистрация, симпозиум 3 (10.00–12.30), перерыв на обед (12.30–13.30), симпозиум 4 (13.30–16.00), перерыв (16.00–16.30), симпозиум 5 (17.00–18.45), стендовая сессия (10.00–17.00).

11 октября

Симпозиум 6 (10.00–11.30), симпозиум 7 (12.00–14.30), заключительное заседание с обсуждением стендовых докладов, закрытие конференции (14.45–15.30).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

будут проходить по адресу: Санкт-Петербург, Каменноостровский проспект, д. 69/71, Институт экспериментальной медицины, конференц-зал

соров, как химических, так и физических, сменной работе. Последствия десинхроноза проявляются значительным снижением работоспособности, одной из причин которого является нарушение биоэнергетического обмена.

Целью исследования стало изучение активности ключевого фермента глюконеогенеза фосфоенолпируваткарбоксикиназы (ФЕПКК) при экспериментальном десинхронозе, сопровождающемся фармакоррекцией дельта-сон-индуцирующим пептидом (ДСИП).

Методы. Исследование проводили в условиях дозированной физической нагрузки, т. к. после интенсивных физических нагрузок глюкоза синтезируется из предшественников неуглеводной природы. Активность ФЕПКК определяли в сыворотке крови экспериментальных животных через 7 суток после изменения светового режима.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено, что активность ФЕПКК в сыворотке крови экспериментальных животных, находившихся при постоянном освещении и не получавших фармакоррекции, возрастала на 35 % по сравнению с контрольной группой, находившейся при естественном освещении.

Подобная тенденция наблюдалась у животных, находившихся в условиях световой депривации без фармакологической коррекции.

Применение дельта-сон-индуцирующего пептида вызвало изменение активности фермента противоположной направленности. Так, в группе, находившейся при постоянном освещении, наблюдалось достоверное нарастание активности ФЕПКК на 61 % по сравнению с контролем. В группе, находившейся в условиях темноты, применение ДСИП вызвало снижение активности фермента на 39 % ($p \leq 0,05$).

Заключение. Учитывая известное влияние глюкокортикоидов на активность ФЕПКК, полученные результаты подтверждают участие оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники в адаптации организма при смене светового режима. Интенсивная физическая нагрузка служит провоцирующим фактором для проявления адаптационных возможностей организма, что вызывает изменения регуляции энергетического обмена и обмена энергетических субстратов. Анализ парадоксального ответа изменения активности ФЕПКК на введение ДСИП в разных световых режимах указывает на участие эпифиза в процессах энергообмена клетки.

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА 2-ГО ТИПА РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА, 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА, НА ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ

© **Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, belokoskova.s@yandex.ru

Установлено, что аргинин-вазопрессин (АВП) участвует в регуляции тонуса мозговых сосудов, причем активация различных рецепторов АВП (Avpr1, Avpr2) в этом процессе носит разнонаправленный характер. Активация Avpr1 вызывает вазодилатацию крупных магистральных артерий и снижение регионарного мозгового кровотока (МК) (Kozniowska E., 2008; Chelko S.P. et al., 2013), активация Avpr2 оказывает противоположное влияние (Azuma N. et al., 2003; Koźniowska E., 1990, 1992). Данные о влиянии агониста Avpr2 на МК у постинсультных больных отсутствуют.

Целью работы была характеристика влияния ДДАВП на МК у постинсультных больных. Характеризовали состояние МК у больных с помощью доплерографии сосудов шеи и головы. ДДАВП вводили интраназально в субэндокринных дозах в течение 2–3 недель.

У 9 постинсультных больных с афазиями до терапии были снижены по сравнению с возрастными контрольными значениями средние линейные скорости кровотока (ЛСК) во внутренней и средней мозговых артериях (ВСА, СМА) ($p < 0,05$, $p < 0,05$ со-

ответственно). После терапии ДДАВП средние ЛСК в этих артериях повысились и уже не отличались от контрольных значений ($p > 0,05$). Повышение динамических характеристик кровотока отражало вазоконстрикцию магистральных церебральных артерий, что в соответствии с механизмами ауторегуляции МК вызывает вазодилатацию их мелких ветвей и повышение регионарного церебрального кровотока (Hilz M.J. et al., 2000; Koller A., et al., 2012). Важно отметить, что повышение кровотока наблюдалось в бассейне СМА, то есть в том сосудистом бассейне, в котором у больных развился инсульт. Такое повышение кровотока могло быть первичным, связанным с высвобождением в эндотелии сосудов фактора вазодилатации NO или простаглицлина, или вторичным, обусловленным повышением оксигенации мозга и его метаболизма, а затем увеличением МК (Koźniowska E., 1990, 1992; Yamada K. et al., 1993; Kaufmann J.E. et al., 2003). Оценивали также влияние нейропептида на МК у 20 постинсультных больных, у которых средние ЛСК в магистральных церебральных сосудах до терапии не отличались от возрастных контрольных

значений, и нейропептид не оказывал влияния на показатели МК в этой группе больных. Известно, что одним из свойств нейропептидов является то, что они восстанавливают функции мозга только в случае их отклонения от нормы (Гомазков О.А., 1992). Таким образом, вероятно, ДДАВП не влиял на церебральный кровоток у 20 постинсультных больных в связи с отсутствием у них отчетливых нарушений МК. Известно, что АВП проявляет высокий компенсаторно-восстановительный потенциал, проявляя нейротрофические и нейропротективные, антиапоптотические свойства (Chen J. et al., 2009; Chen J. et al., 2010). Выявленная нами оптимизация АВП церебрального кровотока у постинсультных больных с афазиями, вероятно, яв-

ляется дополнительным механизмом индукции ДДАВП компенсаторно-восстановительных процессов в условиях локального повреждения мозга. Таким образом, вазопрессинергическая система участвует в модуляции мозгового кровотока и вносит вклад в его ауторегуляцию. У больных в резидуальном периоде инсульта АВП путем активации Avpr2 повышает исходно сниженные средние ЛСК в магистральных церебральных артериях и увеличивает регионарный МК в том сосудистом бассейне, в котором у больных развился инсульт. Учитывая полученные результаты, применение агониста Avpr2 может рассматриваться как перспективное направление в коррекции нарушений мозгового кровообращения.

РОЛЬ ВАЗОПРЕССИНА В МОДУЛЯЦИИ РЕАКЦИЙ НА СТРЕСС И В РЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИЙ

© **Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, belokoskova.s@yandex.ru

Постинсультные депрессии (ПД) — самое частое психическое осложнение после инсульта. Развитие ПД обусловлено дефицитом и/или дисбалансом в головном мозге нейромедиаторов моноаминовой природы, нейротрофических факторов, снижением нейрогенеза (Malberg J.E., 2003; Feng C., 2014). Установлено, что аргинин-вазопрессин (АВП) участвует в регуляции реакций на стресс и модуляции эмоций, причем активация рецепторов АВП 1-го и 2-го типов (Avpr1, Avpr2) оказывает разнонаправленное влияние на эти процессы: в условиях острого стресса активация Avpr1 повышает стресс-реактивность, в условиях хронического стресса вызывает гиперактивацию ГГНС, что способствует развитию психопатологии (Bielsky I.F., 2005; Egashira N., 2007; Yang J., 2012); активация Avpr2, напротив, снижает или не влияет на стресс-реактивность (Zelena D. et al., 2006). Данные о влиянии агониста Avpr2 на депрессивные расстройства после инсульта отсутствуют.

Целью работы являлась оценка эффективности агониста Avpr2, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) в лечении ПД. Наличие и выраженность ПД характеризовали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы депрессии Гамильтона. ДДАВП вводили больным интраназально в субэндокринных дозах в течение 3

недель. Агонист Avpr2 был эффективен в лечении умеренно выраженных и легких апатоадинамических депрессий у всех 14 исследованных больных с ПД. Эффект применения ДДАВП был стойкий, поскольку сохранялся на протяжении 0,5–1 года после завершения курсового лечения.

Таким образом, вазопрессинергическая система влияет на стресс-реактивность и участвует в модуляции эмоций. Агонист Avpr2, ДДАВП, у больных с ПД проявляет антидепрессивные свойства, то есть демонстрирует эффекты, противоположные эффектам активации рецепторов АВП 1-го типа. Известно, что ДДАВП повышает катехоламинергическую передачу (Di Michele S., 1998) и регионарный мозговой кровоток (Azuma N., et al., 2003). АВП проявляет нейротрофические, нейропротективные, антиапоптотические свойства (Chen J. et al., 2009; Chen J. et al., 2010). Учитывая данные литературы, редукция ДДАВП депрессивных состояний после инсульта обусловлена снижением активности симпатoadреналовой системы и стресс-лимитирующим эффектом, индукцией нейропептидом стойких структурно-функциональных перестроек в поврежденной ЦНС. Применение агониста Avpr2, ДДАВП, может рассматриваться как новое направление в лечении депрессивных состояний после инсульта.

МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ОРЕКСИГЕННЫХ И ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС

© **Бессолова Ю.Н.**¹, **Яковлев О.А.**², **Лебедев А.А.**^{1,3}, **Бычков Е.Р.**^{1,2,3},
Лебедев В.А.^{1,2,3}, **Привалов К.А.**¹, **Шабанов П.Д.**^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, buchkov@mail.ru;

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

³ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский военный институт войск национальной гвардии» МО РФ, Санкт-Петербург

Посылкой для выполнения работы послужили данные о вовлечении ряда нейрохимических систем в регуляцию нейронных популяций латерального гипоталамуса для пищевого поведения и механизмов эмоционального подкрепления мозга. Нарушение пищевого поведения человека и животных во многом возникает как дисбаланс в механизмах сопряжения appetentной, т. е. эмоционально-мотивационного компонента аппетита, и консуматорной (удовлетворение пищевой потребности) стадий целенаправленного поведения. В результате наблюдается гиперфагия (гипофагия), что в дальнейшем приводит к серьезным эндокринным сдвигам и изменению обмена веществ. Как известно, через латеральный гипоталамус проходит медиальный передний мозговой пучок, имеющий преимущественно дофаминовую природу и играющий ведущую роль в реализации подкрепляющих свойств психотропных средств. Поэтому большое значение для реализации пищевого поведения имеет вовлечение в эффекты нейропептидов грелина и орексина, также мезокортикальных дофаминовых механизмов подкрепления, оценивающих прагматическую важность и вероятность удовлетворения пищевой потребности, санкционирующих образование целесообразных временных связей и создающих основу для формирования пищевой зависимости. Наряду с мезокортиколимбической системой головного мозга, на реализацию орексигенных и подкрепляющих эффектов нейропептидов в значительной степени влияет также экстрагипоталамическая система кортиколиберина, система расширенной миндалины. Включение этой системы реализует в головном мозге повышенную активацию цен-

тральных стресс-зависимых механизмов и тем самым способствует проявлению нейрохимических патогенетических механизмов дисбаланса сопряжения appetentной и консуматорной стадий пищедобывательного поведения и формирования пищевой зависимости. В связи с вышесказанным в работе исследовали структурно-функциональную организацию центра голода и центра награды латерального гипоталамуса, используя стереотаксические методы вживления хронических электродов в латеральный гипоталамус и метод электрической стимуляции подкорковых структур головного мозга. Показано, что при электрической стимуляции одного и того же электрода в латеральном гипоталамусе наблюдается как реакция самораздражения в камере Скиннера, так и орексигенная реакция у сытых крыс в камере для тестирования пищевого поведения. В дальнейшем на основе разработанной методики тестирования орексигенных и подкрепляющих свойств планируется оценка влияния ряда орексигенных нейропептидов и их антагонистов на активность центра голода и центра награды латерального гипоталамуса при стимуляции латерального гипоталамуса, а также оценка результатов фармакологического анализа механизмов сопряжения орексигенных и подкрепляющих эффектов нейропептидов и нейромедиаторов головного мозга у крыс. Реализация работы дает возможность оценить механизмы сопряжения орексигенных и подкрепляющих эффектов нейропептидов при стимуляции латерального гипоталамуса у крыс и тем самым показать нейрохимическую основу дисбаланса appetentной и консуматорной стадий пищедобывательного поведения.

ВЛИЯНИЕ 1- И 1,2-ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА NMDA-ИНДУЦИРОВАННЫЕ СУДОРОГИ

© **Брусина М.А.^{1,2}, Яковлева Е.Е.¹**

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, mashasemen@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» МОН, Санкт-Петербург

Среди 1- и 2-алкилзамещенных имидазол-4,5-дикарбонových кислот (4,5-ИДК) известен целый ряд соединений, обладающих выраженным биологическим действием, в частности влиянием на NMDA-ергическую передачу. В то же время известно, что при взаимодействии соединений этого типа с NMDA-рецепторами важную роль играет их липофильность, связанная с размером и положением радикала в имидазольном цикле.

Ранее на примере 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-1791) нами было показано, что превращение данной кислоты в триэтанол-аммониевую соль (ИЭМ-2181) не только приводит к значительному повышению растворимости препарата в воде, но и меняет направленность фармакологической активности: если ИЭМ-1791 усиливал NMDA-индуцированные судороги (NMDA 170 мг/кг), то ИЭМ-2181 их полностью блокировал.

С целью изучения противосудорожной активности соединений, содержащих два алкильных заместителя в имидазольном цикле, был разработан метод получения 1,2-диалкилзамещенных 4,5-ИДК и проведено сравнительное исследование влияния препаратов ИЭМ-1791, ИЭМ-2181 и их аналогов, содержащих метильную группу в положении 2 имидазольного цикла: 2-метил-1-пропил-4,5-ИДК (ИЭМ-2227) и его триэтанол-аммониевой соли ИЭМ-2236, на модели NMDA-индуцированных судорог, вызванных внутрибрюшинным (в/б) введением NMDA (340 мг/кг) мышам линии СВА.

Показано, что введение кислот ИЭМ-1791 и ИЭМ-2227 в эквимолярных дозах (0,5 ммоль/кг, в/б)

вызывало сокращение латентного периода перед судорожной реакцией по сравнению с контрольной группой, получавшей только раствор NMDA. Интенсивность клонико-тонических судорог при этом была выше, чем в контроле. Однако следует отметить, что степень потенцирующего эффекта в отношении судорожной активности была ниже у препарата ИЭМ-1791. На фоне 100 % частоты судорог в контрольной группе в случае применения ИЭМ-1791 судороги наблюдались у 68 % животных, тогда как в случае ИЭМ-2227 — у 100 % животных. Напротив, введение водорастворимых форм этих соединений — ИЭМ-2181 и ИЭМ-2236 (0,5 ммоль/кг, в/б) не вызывало потенцирующего эффекта в отношении судорожной активности. Латентный период и длительность судорог были продолжительнее, чем в случае применения ИЭМ-1791 и ИЭМ-2227 соответственно. Увеличение длительности судорог связано с их меньшей интенсивностью. Частота возникновения судорог и летальный исход меньше, чем в контрольной группе.

Из представленных данных можно сделать следующие предварительные выводы: введение второго алкильного заместителя в имидазольный цикл приводит к усилению потенцирующего эффекта в отношении судорожной реакции, вызванной введением NMDA. Общее увеличение липофильности молекулы при образовании триэтанол-аммониевых солей, напротив, приводит к снижению у препаратов потенцирующего эффекта в отношении судорожной активности.

ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПЕПТИДОВ СЕЛАНКА, СЕМАКСА, НООПЕПТА И ЦИКЛОПРОЛИЛГЛИЦИНА ОТ ПУТЕЙ ИХ ВВЕДЕНИЯ

© **Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Ковалев Г.И.**

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, msvb2006@yandex.ru

Семакс (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) и селанк (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-

глицил-пролил-диацетат) относятся к ноотропным средствам пептидной природы, проявляющим также нейропротективные и анксиолитические свойства. ЦПГ (цикло-L-пролилглицин) был соз-

дан в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова как аналог пирарцетама на основании гипотезы о его пептидергическом действии, впоследствии там же было обнаружено, что ЦПГ является эндогенным веществом в мозге.

Целью данной работы стало сравнение влияния внутрибрюшинного и интраназального введения семакса (0,6 мг/кг/день), ноопепта (1 мг/кг/день), селанка (0,3 мг/кг/день), циклопролилглицина (ЦПГ) (1 мг/кг/день) на поведение мышей BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте.

Методы. Исследования проводили на самцах мышей линии BALB/c массой 25–30 г. Животным посредством внутрибрюшинного (в/б) и интраназального (и/н) введений в течение 5 дней (субхроническое введение) один раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольная группа) и препарат, растворенный в физиологическом растворе (опытная группа), после чего поведение мышей исследовали в лабиринте.

Результаты. При внутрибрюшинном введении семакса, ноопепта, селанка улучшается исследовательская активность мышей и понижается тре-

возможность, но при интраназальном введении рост эффективности исследовательского поведения проявляется ярче, чем при внутрибрюшинном ($p < 0,05$, t -тест Стьюдента: семакс — 36 % при и/н против 16 % при в/б; ноопепт — 29 % против 2 %; селанк — 27 % против 10 %), и в меньшей степени виден анксиолитический эффект препарата ($p < 0,05$, t -тест Стьюдента: семакс — 57 % при в/б против 40 % при и/н; ноопепт — 53 % против 34 %; селанк — 43 % против 29 %). При внутрибрюшинном и интраназальном введении ЦПГ уменьшалась только тревожность на 20 и 19 %, соответственно.

Выводы. 1. У мышей BALB/c семакс, ноопепт и селанк положительно влияют на исследовательское поведение и снижают тревожность при обоих путях введения. 2. Ноотропный эффект семакса, ноопепта и селанка сильнее проявляется при интраназальном введении по сравнению с внутрибрюшинным, тогда как анксиолитическая активность семакса в большей степени наблюдается при внутрибрюшинном введении. 3. ЦПГ при обоих путях введения проявляет только анксиолитическую активность.

ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ И НЕЙРОТРОФИНОВ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

© *Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.В., Борисов А.В., Филина И.С.*

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград, fibfuv@mail.ru

Ишемические повреждения головного мозга продолжают оставаться одной из важнейших проблем в современном здравоохранении. Наряду с клинической картиной, информативным для понимания истинной тяжести состояния и степени повреждения головного мозга при различных патологиях является определение маркеров поражения нервной ткани — нейронспецифических белков (НСБ), специфичных для нейронов и глиии (NSE, MBP), так как увеличение их содержания в сыворотке крови и ликворе служит маркером выраженности повреждения клеток данной ткани. При тяжелых гипоксически-ишемических поражениях ЦНС развивается некроз клеток, при поражениях меньшей тяжести гибель клеток происходит по типу апоптоза. К наиболее важным физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток относят нейротрофические и ростовые факторы. В основном с уменьшением апоптоза связывают нейротрофическое действие фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и инсулиноподобных факторов роста.

В данной работе для оценки степени поражения головного мозга после поэтапной двусторонней окклю-

зии общих сонных артерий (ОСА), для дополнительной верификации динамики и степени повреждения головного мозга при его ишемии на фоне различного состояния иммунитета определяли уровень НСБ и нейротрофинов: NSE, MBP, BDNF и NGF в сыворотке крови крыс через 3 и 7 дней после окклюзии ОСА.

Установлено, что концентрация белков NSE и MBP на 7-е сутки после ишемического поражения головного мозга была ниже по сравнению со значениями 3-го дня. У животных, получавших церебролизин, прослеживалась положительная динамика восстановления ткани головного мозга и глиии после ишемического повреждения, о чем свидетельствовало достоверное снижение уровня NSE и MBP на 7-е сутки после окклюзии ОСА. NGF и BDNF являются основными нейротрофинами, которые имеют нейротрофическое влияние в отношении нейронов и микроглиии, стимулируют рост аксонов и ветвление дендритов, участвуют в неоангиогенезе у пациентов, перенесших ишемический инсульт, обладают антиапоптозной защитой. На 3-й день ишемического поражения головного мозга имеет место нарушение целостности ГЭБ и процессы репарации только вступают в силу, тогда как к 7-му дню ишемии происходит

частичное восстановление целостности и функции ГЭБ. Очевидно, по этой причине на 3-и сутки сувороточная концентрация NGF и BDNF была выше, чем на 7-е. На фоне применения церебролизина у животных с ишемией головного мозга через 3 и 7 дней концентрация BDNF была ниже таковой, чем в группе ишемизированных животных.

Таким образом, недостаточность мозгового кровообращения, моделируемая поэтапной перевязкой ОСА, вызывает более выраженное повышение содержания NSE, MBP, BDNF и снижение секреции NGF, что свидетельствует о поражении ЦНС. Применение церебролизина способствует нивелированию данных нарушений.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО ВИБРАЦИОННОГО СТРЕССА НА УРОВНИ СЕРОТОНИНА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

© Воробьева В.В.¹, Хоробрых В.Г.²

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск,

v.vorobeva@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Киров

Согласно клинико-неврологическим исследованиям рабочие, контактирующие с вибрационно-шумовым фактором, жалуются на головные боли, головокружения, шаткость походки, вегетативно-сосудистые пароксизмы с тахикардиями, витальным страхом и обильными потоотделениями, нарушения сна, повышенную утомляемость, снижение внимания и концентрации. Подобные симптомы свидетельствуют о нарушении функции ряда анализаторов (вестибулярного, зрительного, глазодвигательного), но лежащие в их основе центральные нейрогуморальные механизмы, в частности роль моноаминергических систем, изучены недостаточно.

Целью работы явилось изучение изменений содержания серотонина (5-окситриптами, 5-ОТ) и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в некоторых отделах мозга крыс-самцов массой 250–280 г в ответ на острый вибрационный стресс, воспроизводимый воздействием общей вертикальной вибрации на протяжении 45 мин однократно на вибростенде УВ 70/200 с частотой 44 Гц, амплитудой 1,5 мм, виброускорением 1,2 м/с², шумовой нагрузкой 60 Дб (тест-вибрация). Количественный анализ содержания 5-ОТ и 5-ОИУК в теменной области, *striatum*, гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, мозжечке и продолговатом мозге крыс проводился модифицированным спектрофлуориметрическим методом (Юденфренд С., Снидер С., 1965) количественного определения катехоламинов и серотонина.

Результаты. Вибрация вызывала увеличение уровня 5-ОИУК в большинстве изучаемых областей мозга, сопровождающееся повышением содержания 5-ОТ. Однако выраженность изменений

значительно варьировала в различных отделах. Наименьшие сдвиги уровней 5-оксииндолуксусной кислоты отмечались в среднем в продолговатом мозге, где сосредоточены тела серотонинергических нейронов, а наиболее значимые — в гиппокампе и гипоталамусе. В частности, в гиппокампе уровень 5-ОТ увеличился на 51,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с фоновыми значениями и превысил рост уровня 5-ОИУК. В гипоталамусе резкое, на 80,3 % ($p < 0,05$), увеличение содержания 5-ОИУК сопровождалось снижением величины 5-ОТ, вероятно, вследствие возросшей утилизации последнего. Возможно, что активизация серотонинергических нейронов гиппокампа и гипоталамуса стимулирует выработку АКТГ и кортикостероидов в ответ на развитие стрессорной реакции, а сдвиги 5-ОТ и 5-ОИУК представляют собой составляющую комплекса реакций адаптивного характера в ответ на вибрационный стресс, обеспечивая медиаторные, модуляторные и гормональные функции. В таламусе превалировали процессы утилизации 5-ОТ, на что указывало увеличение индекса 5-ОИУК/5-ОТ — косвенного показателя степени метаболизма и утилизации 5-ОТ в ткани мозга, в мозжечке уровни серотонина достоверно ($p < 0,05$) повышались на 44,4 %.

Заключение. Так как серотонин оказывает преимущественно тормозное влияние на нейроны мозга, достоверное увеличение его содержания в мозжечке может объяснить отмечаемые при вибрации нарушения глазодвигательных реакций вследствие возможного угнетения активности клеток Пуркинью, являющихся необходимым звеном обратной связи в системе контроля вертикального вестибуло-окулярного рефлекса.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА КРЫС НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИБРАЦИОННО-ШУМОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© **Воробьева В.В.¹, Хоробрых В.Г.²**

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск,

v.vorobeva@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров

Показано, что с увеличением времени контакта человека с вибрацией (накоплением стажевой дозы), психоэмоциональное состояние больных с вибрационной болезнью ухудшается, развивается ипохондрическая сосредоточенность, дизадаптация, тревожность, депрессивные тенденции, регистрируется низкоамплитудная ЭЭГ с преобладанием волн альфа-диапазона с нерегулярным, дезорганизованным и деформированным спектром, очаги патологической активности, нарушение корково-подкорковых взаимосвязей на диэнцефальном уровне, расстройство гомеостатических механизмов ретикулярной формации. Несмотря на многочисленные исследования, вопросы функциональных изменений в основных структурах ЦНС изучены недостаточно, почти отсутствуют характеристики патоморфологических изменений в головном мозге при длительном воздействии вибрации.

Целью работы явилось изучение изменений содержания серотонина (5-окситриптамиин, 5-ОТ) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в различных отделах мозга самцов белых крыс Вистар массой 250–280 г, подвергавшихся вначале воздействию общей вертикальной вибрации на протяжении 56 дней по 2 ч в день на вибростенде УВ 70/200 с частотой 8 Гц, амплитудой 1,5 мм, виброускорением 1,2 м/с², шумовой нагрузкой 60 Дб, а затем дополнительного острого 45-минутного воздействия (тест-вибрация). Количественный анализ содержания 5-ОТ и 5-ОИУК в теменной области, *striatum*, гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, мозжечке и продолговатом мозге крыс проводился модифицированным спектрофлуориметрическим методом (Юденфренд С., Снидер С., 1965) количественного определения катехоламинов и серотонина.

Результаты. У животных, подвергнувшихся длительному действию вибрации, изменился исход-

ный фон состояния серотонинергической системы по сравнению с контрольной группой. В коре отмечалось достоверное увеличение содержания 5-ОТ, а в хвостатом ядре и гипоталамусе уровень 5-ОТ был понижен, вероятно, вследствие усиления его утилизации, так как концентрация 5-ОИУК по сравнению с соответствующим фоном у контрольных животных была выше. В таламусе и мосту индекс соотношения 5-ОИУТ/5-ОТ на фоне длительной вибрации был выше, что свидетельствовало о некоторой активации метаболизма 5-ОТ в этих отделах мозга. В гипоталамусе и таламусе крыс опытной группы тест-вибрация вызывала повышение содержания 5-ОТ, в то же время — резкое уменьшение уровня 5-ОТ в гиппокампе. В мозжечке, напротив, отмечалось увеличение 5-ОТ на 66,8 % ($p < 0,05$), в продолговатом мозге — на 27,2 % по сравнению с показателями контрольной группы. О замедлении процессов катаболизма 5-ОТ в стриатуме свидетельствовало достоверное (на 28 и 26,8 %) уменьшение содержания 5-ОИУК. Гистологически обнаружено снижение общего числа нейронов, в то время как количество гиперхромных нейронов и клеток астроглии на единицу площади увеличивалось на фоне параваскулярного отека ткани.

Заключение. Таким образом, длительное вибрационно-шумовое воздействие вызывает морфофункциональные изменения мозга, очевидно, лежащие в основе профессиональной нейросенсорной тугоухости, и дисфункцию вегетативной регуляции церебрального уровня. Полученные данные соотносятся с тем, что уже в первые месяцы вибрационного воздействия доказано повышение концентрации специфического белка нервной ткани S-100В как биомаркера структурно-функционального повреждения ткани мозга.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТЫ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

© **Воронина Т.А.**

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, tavoronina@mail.ru

В последние годы увеличивается число людей, деятельность которых связана с работой в чрезвычайных и осложненных ситуациях: военнослужа-

щие, работники МВД, ФСБ, МЧС, спасатели, спортсмены, альпинисты и др. Кроме того, усиливается воздействие на человека различных экстремаль-

ных ситуаций, которые возникают при природных катаклизмах, и разрушающих факторов в результате деятельности человека. В экстремальных ситуациях часто возникают нарушение адекватности реагирования, страх, тревога, напряжение, немотивированная агрессивность, нарушения сна, памяти и другие сдвиги психического и физического состояния.

Стрессорные эндогенные и экзогенные факторы (эмоциональный стресс, травма, гипоксия, физические и умственные перегрузки, воспаление, ишемия и др.) запускают сложные взаимосвязанные молекулярные процессы, которые участвуют в выживании и гибели клетки. В этой системе ключевое место занимают свободнорадикальные процессы, которые запускают дегенерацию и гибель клетки и являются универсальной причиной прогрессирующего накопления повреждений в живых системах. Активные формы кислорода (АФК) образуются в организме как продукты многочисленных биохимических реакций и вызывают множественные повреждающие эффекты, деградацию и гибель белков, липидов, нуклеиновых кислот.

АФК вызывают повреждение мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков, участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ядерных и митохондриальных генов, влияют на внутриклеточный уровень кальция, запускают каскад, ведущий к апоптозу, и т. д.

Оксидативный стресс возникает при дисбалансе прооксидантной и антиоксидантной систем, а эндогенная система антиоксидантной защиты при патологии, особенно при нейродегенерации, работает неэффективно. Образование СР повышается при действии эндогенных и экзогенных прооксидантных факторов, снижении антиоксидантной защиты, при различных экстремальных воздействиях и заболеваниях, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией, уменьшенной энергетиче-

ской продукцией, усиленной эксайтотоксичностью, при воздействии генетических факторов и т. д.

Мозг — наиболее уязвимый орган для развития окислительного стресса, поскольку в нем высокая скорость метаболических процессов, низкая скорость деления клеток, высокое содержание липидов (более 50 % сухого вещества мозга), в некоторых областях высокое содержание железа и меди. Мозг, несмотря на свой небольшой вес, потребляет около 30 % кислорода и имеет повышенную чувствительность к гипоксии, нарушениям микроциркуляции, изменению энергетического баланса и др.

Рассматривается более 100 состояний и заболеваний, при которых важным патогенетическим фактором являются СР, и среди них первое место занимают патологические состояния и заболевания мозга, в том числе возникающие при воздействии экстремальных факторов.

Эндогенными средствами антиоксидантной защиты являются некоторые ферменты и витамины: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, бета-каротин, альфа-токоферол, витамин С, мочевиная кислота, мелатонин, хелатные агенты и др. При экстремальных состояниях с целью повышения антиоксидантной защиты применяются препараты с антиоксидантным действием: альфа-токоферол и его новые аналоги (раксофеласт и MDL-74180DA), 2-амино-хроман — U-78517F (производное альфа-токоферола), альфа-липоевая кислота (эндогенный антиоксидант), селен-железо, идебенон, гинко Билоба (EGb 761), нейрострол (растительный препарат), эксифон (алдон), сабелузол, хелатирующие агенты, тенилсетам, деферипрон, лазабемид, меклофеноксат, фосфотидилсерин, тирилазад месилат, мелатонин, селективные блокаторы NO, селен-органические соединения (эбселен), дибунол (ионол), пробукол, мексидол и другие.

МЕСТО ФЕНОТРОПИЛА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

© **Востриков В.В., Шабанов П.Д.**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru

В открытое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное клиническое исследование включили 60 мужчин в возрасте от 39 до 41 года с зависимостью от алкоголя, перенесших синдром отмены алкоголя средней степени тяжести и находящихся в постабстинентном периоде. Верификация алкогольной зависимости основывалась на характерной клинической картине, анамнестических данных, психологических тестах. Рандомизацию больных проводили методом случайной выборки из кон-

тингента с субклиническим/клиническим уровнем тревоги, выделяя:

- группу плацебо-терапии (плацебо-группа, 20 чел.);
- группу, получающую фенотропил в дозе 100 мг (фенотропил-100, 20 чел.);
- группу, получающую фенотропил в дозе 200 мг (фенотропил-200, 20 чел.).

Психологическое состояние больных в динамике оценивали с использованием пакета стандартных психологических тестов: тест Л.И. Вассермана (невротизация), тест Спилбергера (тревожность),

тест Гамильтона (депрессия), тест САН (самочувствие, активность, настроение), степень влечения к алкоголю. Фенотропил вводили *per os* 2 раза в сутки (утро-день) курсом в 14 дней. Частота, дозировка и временные условия введения плацебо (идентичная желатиновая капсула с крахмалом) соблюдались те же, что и в исследуемой группе.

При психологическом обследовании больных выявлен средний уровень невротизации, значимо снижающийся к 14-му дню в группе фенотропил-200 (на 36 %, $p < 0,001$), в группах плацебо-терапии и фенотропил-100 снижение было практически равнозначным.

Ситуативная тревожность находилась на среднем уровне и к 14-му дню стабилизировалась в пределах среднего уровня во всех группах. Высокий уровень личностной тревожности к 14-му дню равнозначно во всех группах снижается до среднего уровня.

Исходный уровень настроения находился в пределах малого депрессивного эпизода и равнозначно достоверно ($p < 0,001$) снижался к концу наблюдения во всех группах до малого депрессивного эпизода.

Больные изначально имели хорошие самочувствие и настроение, средний уровень активности. К 14-му дню уровень самочувствия повышался в группах, получающих фенотропил (на 8–10 %),

в плацебо-группе снижался на 5 %. Уровень активности к концу исследования равнозначно повышался у получавших фенотропил-200 (на 12 %) и плацебо (на 11 %), в группе фенотропил-100 снижался на 1 %. Уровень настроения к 14-му дню значимо повышался в группе фенотропил-200 (на 15 %, $p < 0,05$) и равнозначно повышался на 3 % в группах фенотропил-100 и плацебо-группе.

Степень влечения к алкоголю во всех группах находилась на среднем уровне. К 14-му дню снижение было равнозначное в группах, получающих фенотропил (на 20–21 %), в плацебо-группе — на 15 %.

В период клинического изучения эффективности и переносимости фенотропила у пациентов каких-либо побочных явлений при приеме препарата не отмечено. Регистрируемые в 42 % случаев появление бодрости и активности (не требовали фармакологического вмешательства) после приема препарата, особенно в дозе 200 мг, через 1,5–2 ч и длящиеся в течение 4–5 часов объясняются индивидуальной чувствительностью, выраженностью заболевания и/или характером запойного состояния. Отмечено дозозависимое действие препарата. Учитывая полученные данные, рекомендуется проводить курсовой прием препарата в дозе 200 мг в сутки на фоне обязательной стандартной поддерживающей терапии и преимущественно в восстановительном (реабилитационном) периоде.

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Ганопольский В.П.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, ganvp@mail.ru

Цель исследования — определить эффективность применения нейропептида кортексина для недопинговой коррекции иммунологического и биохимического статуса спортсменов высокого класса в натуральных исследованиях.

Методы. Исследования проводились с участием 14 спортсменов мужчин-биатлонистов высокого класса (сборная Санкт-Петербурга) в ходе тренировочно-соревновательного процесса. Проводилась регистрация прямых показателей результативности, биохимическое и иммунологическое исследование до и после курсового введения кортексина и плацебо. Приготовление препарата для интраназального введения осуществлялось растворением непосредственно перед применением 10 мг лиофилизированного порошка для инъекций, в 4 мл дистиллированной воды или физиологического раствора. В течение 10 дней контрольной группе интраназально закапывался физиологиче-

ский раствор; основной группе вводился в течение 10 дней нейропептидный препарат кортексин в дозе 0,5–2 мг. Тренировочно — соревновательный процесс в обеих группах на протяжении всего исследования осуществлялся по общему плану.

Результаты. В ходе проведенного исследования установлено, что применение кортексина приводит к повышению устойчивости организма биатлонистов к профессиональным нагрузкам — динамика показателей биохимических процессов в экспериментальной группе имеет выраженную положительную (адаптирующую) динамику по сравнению с контрольной группой. Также при исследовании выявлено, что у лиц экспериментальной группы концентрация лактатдегидрогеназы в крови достоверно и значимо снизилась, что свидетельствует о развитии адаптации организма атлетов к физическим нагрузкам. Введение кортексина спортсменам в ходе тренировочно-соревновательного процесса

приводило к достоверному снижению уровня малонового диальдегида и увеличению содержания восстановленного глутатиона, что свидетельствует об угнетении процессов перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной системы организма в результате действия данного препарата. Было показано, что введение кортексина позволило нормализовать активность кислороднезависимых систем бактерицидности фагоцитов у биатлони-

стов, определяемых по лизосомально-катионному тесту. Исследование проведено с соблюдением всех требований биомедицинской этики.

Заключение. В ходе проведенного исследования установлено, что применение кортексина по разработанной схеме позитивно отражается на работоспособности, результативности и функциональном состоянии спортсменов высокого класса.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОФЕИНСОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ УТОМЛЕНИИ

© *Ганопольский В.П., Болахан В.Н., Базылева Л.В.*

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, ganvp@mail.ru

Одним из вариантов сохранения высокого уровня работоспособности в условиях интенсивного действия различных экстремальных эколого-профессиональных факторов является фармакологическая коррекция функционального состояния организма. Преимуществом фармакологической коррекции является относительная дешевизна, простота применения, быстрота наступления желаемого результата и достаточная эффективность.

Цель работы: сохранение работоспособности людей, подверженных повышенным умственным и психоэмоциональным нагрузкам при длительной операторской работе, с использованием кофеинсодержащего комплекса (жевательной резинки).

Методы. В ходе выполнения исследования изучалось влияние кофеинсодержащего комплекса на показатели функционального состояния организма человека и уровень его операторской работоспособности.

В исследовании участвовало 18 добровольцев-операторов сенсомоторного профиля (практически здоровых лиц мужского пола в возрасте 25–45 лет). Исследования проводились в условиях суточных дежурств слепым методом на двух группах добровольцев-операторов дежурных смен. Первая группа (9 чел.) получала энергетическую жевательную резинку, содержащую тонизирующий комплекс на основе кофеина (100 мг); вторая, контрольная (9 чел.) — жевательную резинку, не содержащую тонизирующий комплекс.

Определялись физиологические, психофизиологические и психологические характеристики, обеспечивающие эффективное выполнение профессиональных обязанностей, а также регистрировались изменения показателей с целью недопущения срыва профессиональной деятельности.

Комплексное обследование добровольцев-операторов проводилось за один час перед заступлением на дежурство и сразу после окончания де-

журной смены. Прием тонизирующего комплекса осуществлялся двукратно: в 16.00 и 5.00. За 15 мин до приема жевательной резинки и через 45 мин после приема непосредственно на рабочем месте оценивалось субъективное состояние и показатели сердечно-сосудистой системы операторов.

Функциональное состояние добровольцев оценивалось по следующим показателям: физиологическим (показатели сердечно-сосудистой системы: частота сердечных сокращений, артериальное давление крови, вариационная пульсометрия); психофизиологическим (определение реакции на движущийся объект, определение времени простой зрительно-моторной реакции, определение инкрементного порога критической частоты слияния световых мельканий) и психологическим показателям (показатели субъективной оценки — самочувствие, активность, настроение, жалобы, тест Спилбергера–Ханина, методика структурированного интервью).

Эффективность операторской деятельности определялась по прямым показателям операторской работоспособности (время выполнения задач по предназначению, количество ошибочных действий и итоговая экспертная оценка руководителя дежурной смены).

Применялись следующие методы математико-статистического анализа: описательные статистики (для обоснования закона распределения и описания выборки); критерий углового преобразования Фишера (для сравнения долей); критерии Манна–Уитни, Вилкоксона (для парного сравнения выборок малого объема либо отклоняющихся от нормального закона распределения).

Результаты. На основании проведенного исследования и анализа полученных экспериментальных данных выявлено, что при длительном несении дежурства в условиях утомления (состояния монотонии) применение кофеинсодержащего комплекса

может приводить к незначительному улучшению субъективного статуса на фоне снижения значений вегетативных показателей сердечно-сосудистой системы (тонуса периферических сосудов).

Вывод. Ожидаемого (достоверного) позитивного эффекта от приема кофеинсодержащего комплекса во время суточного дежурства на фоне утомления операторов не выявлено.

ПЕПТИДНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ КАК СРЕДСТВО ПОВЫШЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ-БИАТЛОНИСТОВ

© *Ганапольский В.П.¹, Мауренков Э.М.¹, Селизарова Н.О.²*

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, ganvp@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

В ходе данного исследования проводилась апробация интраназального способа введения пептидного биорегулятора кортексина с целью ускорения механизмов восстановления организма спортсмена и достижения оптимального психоэмоционального состояния в ходе тренировочно-соревновательного процесса.

Методы. Изучение уровня работоспособности человека при курсовом введении отечественного нейропептидного препарата кортексина исследовали при участии спортсменов-биатлонистов (уровень мастерства кандидаты и мастера спорта). Оценка уровня специальной подготовленности, психофизиологического и биохимического статусов спортсменов определялась до и после курсового введения кортексина и плацебо. Приготовление препарата для интраназального введения осуществлялось путем растворения непосредственно перед применением 10 мг лиофилизированного порошка для инъекций, в 4 мл дистиллированной воды или физиологического раствора. В течение 10 дней контрольной группе интраназально закапывался физиологический раствор; основной группе вводился в течение 10 дней кортексин в дозе 0,5–2 мг. Учебно-тренировочный процесс в обеих группах на протяжении всего исследования осуществлялся по одному плану.

Результаты. Курсовое применение кортексина положительно влияло на уровень физической работоспособности и психофизиологическое состояние спортсменов. В предварительном исследовании психофизиологические и гемодинамические показатели спортсменов обеих групп достоверно друг от друга не отличались и свидетельствовали

о хорошем функциональном состоянии и работоспособности. В контрольной группе в ходе исследований за соревновательный период интегральная количественная оценка работоспособности увеличилась на 2,9 %. По сравнению с контрольной группой у спортсменов, принимавших кортексин, все исследованные показатели свидетельствовали о более высоком уровне функционального состояния организма. Достоверно в 1,6 раза улучшилась точность реакции по показателям теста реакции на движущийся объект, что особенно важно в прицельных видах спорта. Интегральный показатель работоспособности спортсменов основной группы увеличился на 5,5 %. Полученные данные подтверждаются прямыми показателями работоспособности спортсменов основной группы: существенно увеличилась точность стрельбы, скорость прохождения дистанции, снизилось количество промахов при стрельбе, сократилось время прохождения штрафных кругов, существенно улучшился итоговый результат гонки. Исследование проведено с соблюдением всех требований биомедицинской этики.

Заключение. Благодаря интраназальному применению кортексина, а также учитывая его фармакологическое действие, данный способ может быть рекомендован как метод достижения оптимального психоэмоционального состояния и высоких результатов у спортсменов в ходе тренировочно-соревновательного процесса. Данный эффект курсового применения кортексина, по-видимому, связан с активацией метаболизма организма спортсменов, в частности, антиоксидантной системы организма.

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОПЕПТИДНЫХ СРЕДСТВ

© *Ганопольский В.П., Шабанов П.Д.*

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, ganvp@mail.ru

Разработан способ профилактики и коррекции нарушений, обусловленных воздействием на организм стрессов и других неблагоприятных факторов окружающей среды. Данный способ может рассматриваться как комплексное мероприятие с использованием фармакологических средств, предназначенное для повышения работоспособности при воздействии интенсивных физических нагрузок и достижения оптимального психоэмоционального состояния и высоких результатов у спортсменов.

Задачей, которую решает предлагаемый способ, является ускорение восстановления организма человека (спортсмена), достижение оптимального психоэмоционального состояния в ходе тренировочно-соревновательного процесса за счет снижения скорости перекисного окисления липидов в крови при одновременном снижении психического воздействия препарата на организм.

Эта задача достигается за счет того, что перед фармакологическим воздействием проводят психотерапевтическое воздействие, а в качестве ноотропного препарата используют нейропептидный препарат кортексин, введение которого осуществляют интраназально в три этапа, при этом во время первого этапа вводят кортексин в течение 10 дней в дозе 0,5–2 мг за 30–40 минут до начала учебно-тренировочного процесса, а во время второго и третьего этапов вводят кортексин также в течение 10 дней на каждом этапе в дозе 0,25–1 мг спустя 1,5–2 часа после завершения тренировочного процесса.

На первом этапе у спортсменов совместно с приемом лекарственного средства формируют установку для достижения высоких спортивных результатов. Во время второго этапа производят непосредственно фармакологическое воздействие на организм спортсмена применением кортексина. Третий этап заключается в закреплении полученных результатов в посттренировочном периоде у спортсменов применением кортексина.

Курсовое применение кортексина положительно влияло на психофизиологическое состояние

спортсменов: в фоновом исследовании психофизиологические и гемодинамические показатели достоверно друг от друга не отличались и свидетельствовали о хорошем функциональном состоянии и работоспособности спортсменов. В контрольной группе в соревновательный период достоверно улучшилась устойчивость к гипоксии по данным пробы Генча, функциональное состояние отдельных групп нейронов коркового отдела (в тесте критической частоты слияния световых мельканий на желтый цвет), отмечается снижение диастолического давления, незначительное урежение частоты сердечных сокращений и небольшое повышение физической работоспособности, что в целом указывает на некоторое повышение функциональных резервов организма. Интегральная количественная оценка профессиональной работоспособности спортсменов достоверно увеличилась на 8,9 %.

Полученные данные подтверждаются прямыми показателями работоспособности — у спортсменов экспериментальной группы достоверно увеличилась точность стрельбы, скорость прохождения дистанции, снизилось количество промахов при стрельбе, сократилось время прохождения штрафных кругов, существенно улучшился итоговый результат гонки.

Таким образом, благодаря трехэтапному применению кортексина, а также учитывая его фармакологическое действие, данный способ может быть рекомендован как метод достижения оптимального психоэмоционального состояния и высоких результатов у спортсменов в ходе тренировочно-соревновательного процесса. Данный эффект курсового применения кортексина, по-видимому, связан с активацией метаболических процессов в организме спортсменов, в частности антиоксидантной системы организма, а также психотерапевтическим эффектом.

Патент РФ на изобретение № 2469730, заявка № 2011110987, дата приоритета 23.03.11, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 20.12.2012.

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНО ВЫЗВАННОГО СДВИГА ПО ТИРЕОИДНОМУ СТАТУСУ НА ТЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© Глушаков Р.И.¹, Соболев И.В.², Тапильская Н.И.¹, Прошин С.Н.³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, glushakovruslan@gmail.com;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург;

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

Эпителиальный рак яичников (РЯ) составляет до 80–90 % злокачественных опухолей яичников, занимая 5–6-е место среди самых распространенных опухолей у женщин и лидирующую позицию по смертности среди опухолей женской репродуктивной системы. Большинство случаев РЯ выявляется на поздних стадиях в связи с неспецифической симптоматикой, внутренней локализацией, а также несоответствием данной нозологической формы требованиям популяционного скрининга, что не позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях, к тому же комплексное лечение распространенных форм РЯ является неудовлетворительным.

Цель: изучение влияния медикаментозно измененного тиреоидного статуса (гипо- и гипертиреоза) на течение опухолевого процесса на модели перевиваемого рака яичников.

Методы. Во всех экспериментах после предварительного пассажа РЯ 7–9 крысам на 5–7-й день после внутрибрюшинной перевивки РЯ от одной крысы брали асцитическую жидкость и перевивали

лабораторным животным экспериментальных групп внутрибрюшинно по 0,5 мл асцитной жидкости, разведенной физиологическим раствором и содержащей не менее 1×10^7 клеток. После внутрибрюшинной перевивки опухоли все лабораторные животные (по 45 особей в каждом эксперименте) были рандомизированы на 3 равные группы.

Результаты. Средняя продолжительность жизни и медианы продолжительности жизни были сопоставимы в каждой исследуемой группе. СПЖ беспородных крыс с перевиваемой культурой РЯ была достоверно выше в группе индуцированного гипотиреоза и составила $17,7 \pm 4,1$ сут (МПЖ — $17,6 \pm 3,8$), что обеспечило прирост выживаемости 83,3–95,5 % по сравнению с контролем. В группе индуцированного гипертиреоза, несмотря на сокращение СПЖ и МПЖ, достоверных различий не получено.

Выводы. Индукция лекарственного гипотиреоза на модели перевиваемого РЯ приводит к увеличению выживаемости лабораторных животных.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СТРЕСС РЕАКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ (ГГАС) У ПРИМАТОВ: УВЕЛИЧЕНИЕ ТОНУСА ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ АССОЦИИРОВАНО С ВЫРАЖЕННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ В РЕАКЦИИ ГГАС, ДЕПРЕССИВНОПОДОБНЫМ И ТРЕВОЖНО-БЕСПОКОЙНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

© Гончарова Н.Д.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Сочи-Адлер, с. Веселое, ndgoncharova@mail.ru

Адаптация к стрессовому воздействию имеет первостепенное значение для жизни и здоровья позвоночных, включая отряд приматов, а гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система (ГГАС) является одним из ее механизмов. Ряд клинических и экспериментальных данных указывали на учаще-

ние при депрессивно-тревожных состояниях и старении случаев нарушений адаптационных процессов, ассоциированных с повреждениями в ГГАС и в ряде случаев с расстройствами в секреции аргинина-вазопрессина (АВП). Однако большинство исследований такого рода были выполнены на грызунах и но-

силы противоречивый характер. Целью настоящего исследования явилось изучение индивидуальных различий в реакции ГГАС на острое стрессовое воздействие (ОСВ) и ее вазопрессинергической регуляции на модели молодых и старых обезьян, которые различались по их поведенческим ответам на стрессовое воздействие. В экспериментах использовали 14 молодых и 14 старых физически здоровых самок макак резус (*Macaca mulatta*), половина из которых демонстрировала здоровое стандартное поведение (SB), а другая половина — аномальное депрессивноподобное или тревожно-беспокойное поведение (DAB). У всех животных оценивали реакцию ГГАС на ОСВ (2-часовое нежесткое ограничение подвижности), внутривенное введение кортиколиберина (КРГ), АВП и антагониста вазопрессинергических V1b рецепторов (Nesivaptan, Нидерланды) в послеполуденное время. Выявлено, что старые животные с DAB по сравнению со старыми животными со SB в ответ на ОСВ или введение АВП отвечали более высокими уровнями АКТГ, более низкими концентрациями кортикостероидов в плазме крови и более высокими значениями молярного соотношения кортизол/дегидроэпиандростерон сульфат, которое принято рассматривать в качестве важного биомаркера старения. Секреция АКТГ в ответ на введение АВП старым животным с DAB

драматически снижалась в результате предварительного введения антагониста V1b рецепторов. Кроме того, при старении были зарегистрированы разнонаправленные изменения в реакции АКТГ на ОСВ — снижение у животных со SB и повышение у животных с DAB по сравнению с молодыми животными аналогичного поведения. Хотя у молодых животных не было отмечено существенных межгрупповых различий в реакции ГГАС на ОСВ, у них были выявлены значимые межгрупповые различия в реакции АКТГ на тесты с АВП и КРГ с более высокой реакцией АКТГ у животных с DAB. При старении реакция АКТГ на КРГ не изменялась у всех животных, оставаясь более высокой у старых животных с DAB по сравнению со старыми животными со SB. В то же время при старении были зарегистрированы разнонаправленные изменения в реакции АКТГ на введение АВП, сходные с реакцией АКТГ на ОСВ — снижение у животных со SB и повышение у животных с DAB. Таким образом, полученные результаты дают основание полагать, что при старении у животных с DAB развиваются максимальные дисфункции ГГАС, ассоциированные с увеличением тонуса вазопрессинергической системы в регуляции стресс-реактивности ГГАС.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 15-04-07896.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© *Губарева Л.И., Козуб И.Э., Вороненко И.Н.*

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» МОН РФ, Ставрополь, l-gubareva@mail.ru

В постнатальном онтогенезе в реакцию на химическое загрязнение окружающей среды включаются не только системы, обеспечивающие срочную адаптацию — ГГАС и ЦНС, но и система гипоталамус–гипофиз–сетчатая зона коры надпочечников и половые железы, непосредственно участвующие в процессах репродукции вида и поддержания численности популяции (Губарева Л.И., 2001). С учетом этого представляло интерес изучение адаптационных перестроек у женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях химического загрязнения окружающей среды.

Методы. Обследовано 355 женщин фертильного возраста, проживающих в разных экологических условиях среды г. Ставрополя. Возраст небеременных женщин варьировал от 17 до 40 лет, составляя в среднем $27,4 \pm 1,2$ года. Было сформировано 4 группы женщин: 1-я группа — практически здоровые (контрольная группа); 2-я группа — женщины с нарушением овариально-менструального цикла (ОМЦ); 3-я группа — беременные, с нормальным течением

беременности (контрольная группа); 4-я группа — беременные с отягощенным акушерским анамнезом. В 4-ю группу вошли как первобеременные женщины с нарушением ОМЦ в анамнезе, так и повторнобеременные, имеющие в анамнезе от 1 до 3 самопроизвольных выкидышей в сроках от 5 до 24 недель и случаи неразвивающейся беременности в сроках от 5–6 до 18–19 недель. У всех женщин проводилось исследование гормонов: лютеотропного гормона (ЛГ), фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл), эстрадиола (Э), прогестерона (П), тестостерона (Т), кортизола (К), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови, определяли соотношение Т/Э. Уровень К, Э, Т, Прл, П определяли иммунологическим методом, ХГЧ — методом хемилюминисцентного иммуноанализа. Результаты исследования обрабатывали статистически.

Результаты. Установлено, что по мере увеличения времени воздействия химических факторов среды (NO_2 , SO_2 , H_2S) подпороговой дозы у небере-

менных женщин наблюдали нарастающее снижение уровня Э и П и повышение уровня адаптивных гормонов — К, Т, Т/Э и ПРЛ, что приводит к нарушению ОМЦ. У беременных женщин, проживающих в химически загрязненном районе, по сравнению с беременными женщинами контрольной группы отмечали значимое снижение уровня Э, П, ПРЛ ($p < 0,01$), снижение уровня ХГЧ, наряду с повышением уровня К, Т в крови и Т/Э ($p < 0,01$).

Заключение. Таким образом, хроническое воздействие химических факторов среды низкой интенсивности приводит к активированию ГАКС у женщин фертильного возраста и возникновению гормонального дисбаланса, детерминирующего появление гиперкортицизма и гиперандрогении, лежащих в основе нарушений ОМЦ, течения беременности, угрозы ее прерывания и привычного невынашивания.

СТРУКТУРА НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

© *Гусейнова Ф.М.^{1,2}, Ниаури Д.А.¹*

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, Санкт-Петербург, fainochka09@mail.ru;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербурга

Туберкулез женских половых органов осложняется бесплодием в 40–80 % клинических наблюдений и рассматривается преимущественно в связи с трубно-перитонеальным фактором. Использование современной противотуберкулезной полихимиотерапии в сочетании с патогенетическими методами лечения позволяет восстановить фертильность только в 19–30 % случаев.

Цель: изучить причины нарушения репродуктивной функции женщин с туберкулезом половых органов.

Методы. В исследование включены 89 женщин с верифицированным генитальным туберкулезом, получившие комплексную этиотропную терапию за 6 месяцев до настоящего обследования. Средний возраст составил $32,43 \pm 0,73$ года. Бесплодие длительностью от 1 года до 27 лет выявлялось у 77,86 % больных. Всем больным выполнялась лапароскопия, хромогидротубация, гистероскопия с биопсией эндометрия. Обработка операционного материала для гистологического исследования осуществлялась по общепринятой методике. Гормональное исследование проводили в динамике менструального цикла с определением содержания ФСГ, ЛГ, АМ, Ингибина В, эстрадиола, тестостерона,

пролактина, прогестерона в периферической крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. По результатам хромогидротубации окклюзия маточных труб выявлена у 32,58 % обследованных. Спаечный процесс в области малого таза III и IV ст. (классификация R-AFS, 1988) выявлен у 72,7 %.

Показатели гонадотропных гормонов, тестостерона и пролактина находились в пределах референсных значений для исследуемой фазы менструального цикла и возраста обследованных. У 11 (39,2 %) женщин определен ановуляторный менструальный цикл. Показатель АМГ был меньше единицы у 11 женщин (39,2 %), у 7 (23,3 %) — был также снижен уровень Ингибина В.

По результатам гистероскопии признаки хронического эндометрита обнаружены у 51,47 % женщин, диагноз подтвержден во всех случаях гистологически.

Вывод. На основании полученных данных у больных генитальным туберкулезом наряду с трубно-перитонеальным фактором бесплодия при восстановлении фертильности следует учитывать роль возможных гормональных изменений, состояние овариального резерва и последствия специфической инфекции на уровне эндометрия.

УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ (СОД) ПЛАЗМЫ — ВОЗМОЖНЫЙ КРИТЕРИЙ АДАПТОГЕННОГО ЭФФЕКТА Δ-ПЕПТИДА СНА

© *Дагаев С.Г., Кубарская Л.Г., Кашуро В.А.*

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Известно, что Δ-пептид сна, выбранный в этом исследовании модельным соединением, входящий наряду с аминокислотой глицином в состав аптеч-

ного препарата «Дельтаран», эффективность которого была показана в многочисленных трудах отечественных ученых в период конца XX — начала

XXI века на моделях окислительного и холодового стресса, повышенной физической нагрузки, способствует эффективной «преадаптации к действию неблагоприятных факторов».

Цель настоящего исследования: поиск периферического маркера, связанного с введением Δ-пептида.

Методы. После верификации на соответствие аминокислотной последовательности Δ-пептиду сна с помощью белкового сиквенатора PPSQ-33A самцам и самкам (в группе $n = 6$) белых лабораторных крыс интраназально вводили «Дельтаран» в дозе 150 мг/кг в течение пяти дней. Изучали содержание общего белка и липидов плазмы (ОЛ), фосфолипидов (ФЛ), диеновых и триеновых конъюгатов (ДК, ТК) плазмы и мембран эритроцитов, активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) плазмы и суспензии эритроцитов.

Результаты. Было выявлено значимое увеличение ($P < 0,05$) относительно уровня контрольных групп содержания общего белка в плазме самцов на 14,8 % и ОЛ в плазме самок на 20,2 %. Изменение липидного обмена у самок заключалось в снижении доли ФЛ в общем пуле липидов плазмы на 21,3 %

и одновременной тенденции к снижению представленности продуктов перекисидации липидов в виде ДК и ТК. Активность СОД плазмы была значимо ($p < 0,05$) повышена у самцов на 28,6 %, а у самок на 21,1 % относительно уровня контрольных групп. Было выявлено отсутствие изменений липидного состава мембран эритроцитов, их фракционного состава, а также изменение активности каталазы плазмы и эритроцитов. Уровень ОЛ плазмы и соотношение их фракций у самцов, общего белка у самок не отличался от значений контрольных групп.

В результате проведенных исследований было выявлено преимущественное влияние курса введения Δ-пептида на белковый обмен у самцов и на липидный — у самок, что авторы связывают, учитывая тот факт, что появление этого регуляторного олигопептида связано с медленноволновой стадией сна, в которую предположительно происходит интенсификация процессов анаболизма, с исходным состоянием гормонального фона животных.

Заключение. По данным проведенного исследования, на роль маркера, не зависящего от гендерных особенностей организма, может претендовать повышенный уровень активности СОД.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕПТИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ

© *Деркач К.В., Шпаков А.О.*

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

Гипоталамическая лептиновая система играет определяющую роль в регуляции аппетита, периферического метаболизма и инсулиновой чувствительности, вследствие чего нарушения в этой системе ведут к ожирению и другим метаболическим расстройствам. Активатор этой системы лептин вырабатывается адипоцитами и затем поступает в мозг через гематоэнцефалический барьер. В гипоталамических нейронах лептин специфично связывается с лептиновыми рецепторами OBRb, вызывая активацию тирозинкиназы JAK2, которая осуществляет тирозинное фосфорилирование цитоплазматических доменов OBRb, что ведет к активации фосфатидилинозитол-3-киназы и транскрипционных факторов STAT3 и STAT5. Снижение активности рецепторов OBRb и нижележащих звеньев лептиновой системы приводит к центральной лептиновой резистентности и нарушает функциональное взаимодействие с другими сигнальными системами гипоталамуса. Вследствие этого разработка новых подходов для эффективного восстановления гипоталамической лептиновой системы является одним из перспективных подходов для лечения и профи-

лактики метаболических расстройств. Среди таких подходов можно выделить следующие: 1) использование укороченных аналогов лептина с повышенной проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер; 2) применение интраназального способа введения лептина и его аналогов, позволяющего доставлять их непосредственно к мишеням их регуляторного действия; 3) использование селективных ингибиторов фосфатаз, в первую очередь протеинфосфотирозинфосфатазы 1B, вызывающих усиление передачи лептинового сигнала; 4) применение совместной терапии лептином и активаторами других гипоталамических сигнальных систем, которые функционально взаимодействуют с лептиновой системой. Определенный интерес представляют также поиск и разработка низкомолекулярных шаперонов, которые способны проникать внутрь гипоталамических нейронов, взаимодействовать там с «незрелыми» формами OBRb, стабилизировать их биологически активную конформацию и обеспечить их транслокацию в плазматическую мембрану.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 16-15-10388).

К ВОПРОСУ О ВЫЯВЛЕНИИ ВТОРИЧНЫХ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

© **Евсеев П.Ю., Елькин А.В., Кондакова М.Н., Климко Н.Н.**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, ftiziotorax@szgmu.ru, Clmycosis@szgmu.ru

Одним из приоритетных направлений противотуберкулезной службы РФ является повышение эффективности диспансерного наблюдения больных туберкулезом. По данным литературы (Denning D.W. et al., 2011), у 22 % пациентов с полостными изменениями в течение 5 лет развивается хронический аспергиллез легких, который в большинстве случаев заканчивается оперативным вмешательством и инвалидизацией больных.

Целью исследования явилась оптимизация лечения пациентов с деструктивными посттуберкулезными изменениями в легких путем своевременного выявления микотического поражения.

Методы. За период с 2016 по 2017 г. обследованы 11 пациентов с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких на базе ГПТД г. Санкт-Петербурга, получавших антибактериальную терапию не менее 8 месяцев. В анализируемую группу вошли 8 (72,7 %) мужчин и 3 (27,3 %) женщины. Больным выполнялись общие методы исследования на туберкулез, дополнительно проводилось: микроскопическое и бактериологическое исследование БАЛ при ФБС на наличие микроми-

цетов, ИФА крови с определением титра антимикотических IgG.

Результаты. Из 11 пациентов микроскопические грибы были выявлены у 5 больных (45,5 %): 2 случая *Aspergillus fumigatus*, 1 — *Aspergillus niger*, 1 — *Penicillium* spp. и 1 — сочетание *Aspergillus fumigatus* и *Fusarium* spp. Во всех случаях (100 %) микромицеты верифицированы культуральным методом; из них дважды (40 %) септированный мицелий был обнаружен при простой микроскопии. У 4 (80 %) пациентов наличие микромицетов в БАЛ подтверждалось обнаружением антимикотических IgG в периферической крови в диагностическом титре (> 1 : 100), причем давность заболевания туберкулезом у всех четверых составляла менее 5 лет.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте обсеменения посттуберкулезных полостных формирований в легких микромицетами, что с учетом вероятности геморрагических осложнений требует совершенствования тактики хирургического лечения после проведения курса консервативной терапии.

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ОСНОВЕ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70

© **Екимова И.В., Плаксина Д.В., Ницинская Л.Е., Пази М.Б., Пастухов Ю.Ф.**

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

Болезнь Паркинсона (БП) широко распространена во всем мире и до сих пор остается неизлечимым заболеванием. Причины неизлечимости — поздняя постановка диагноза и несоответствие традиционного лечения современному представлению о молекулярных механизмах патогенеза БП. Поэтому на сегодняшний день отсутствуют лекарственные препараты, способные предотвратить или ослабить процесс нейродегенерации при БП. В настоящее время в качестве основного звена патогенеза спорадической и наследственной форм БП рассматривается нарушение метаболизма и конформации белка α -синуклеина, ведущее к накоплению и агрегации в определенных группах нейронов головного мозга

белка α -синуклеина с образованием специфических внутриклеточных включений (Jones et al., 2014). Функционирующая в клетках шаперонная система белков теплового шока семейства HSP70 (Hsc70, Hsp70, Grp78) осуществляет фундаментальный процесс фолдинга и рефолдинга белков и является первой линией защиты от фатальных последствий неправильной укладки α -синуклеина (Hartl et al., 2011). Однако при БП снижена экспрессия генов *hsp70* и содержание некоторых шаперонов в черной субстанции (ЧС) (Simunovic et al., 2009). Эти данные позволили нам высказать гипотезу: уменьшение содержания шаперонов в нейронах ЧС может быть одной из причин, ускоряющей нейродегенерацию в nigrostriat-

ной системе при БП; экспрессия HSP70 требуется для защиты нейронов при БП.

Для подтверждения гипотезы использованы созданные в лаборатории модели протеасомной дисфункции nigrostriатной системы у крыс, которые воспроизводят нейропатологические, нейродегенеративные и поведенческие характеристики БП, присущие доклинической и клинической стадиям. Впервые показано, что снижение экспрессии Hsp70 в нейронах ЧС с помощью технологии микроРНК или ингибитора экспрессии HSPs кверцетина в модели доклинической стадии БП сопряжено с прогрессирующей гибелью дофамин (ДА)-ергических нейронов в ЧС и их аксонов в стриатуме, угасанием механизмов пластичности мозга и появлением признаков моторного дефицита (Екимова и др., 2016). Получены экспериментальные подтверждения того, что увеличение содержания шаперонов

в головном мозге, в том числе и в нейронах ЧС, с помощью интраназального введения рекомбинантного белка Hsp70 или глюкозрегулируемого белка Grp78 ослабляет процесс нейродегенерации и нейровоспаления в nigrostriатной системе и устраняет моторные симптомы, характерные для модели клинической стадии БП у крыс (Пастухов и др., 2014). Таким образом, мы показали, что Hsp70 и Grp78 оказывают нейропротективный эффект в модели БП у крыс и есть надежда, что создание на их основе лекарственных препаратов позволит существенно замедлить процесс нейродегенерации при БП и других синуклеопатий.

Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 14-04-00478) и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2017 годы (№ Гос. рег. 01201351570, Инв. № 3). Морфологические исследования выполнены на базе ЦКП ЭФБ РАН.

РЕАКЦИЯ ОРЕКСИНОВОЙ СИСТЕМЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛИНЫ В ОТВЕТ НА ИНТРАНАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ОРЕКСИНА А И АНТАГОНИСТА ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ SB-408124

© Запорожченко Д.Н.¹, Хохлов П.П.¹, Тиссен И.Ю.¹, Бычков Е.Р.^{1,2,3}, Сексте Э.А.¹, Лебедев А.А.^{1,3}, Шабанов П.Д.^{1,2}

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

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

³ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский военный институт войск национальной гвардии» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель работы состояла в количественной оценке реакции орексиновой системы центрального ядра миндалины в ответ на интраназальное введение агониста и антагониста орексиновых рецепторов.

Методы. Экспериментальное исследование проводили на лабораторных крысах линии Wistar, предоставленных питомником «Рапполово». Животных содержали в стандартных условиях лабораторного вивария. Ситуацию психоэмоционального стресса создавали путем экспозиции группы животных тигровому питону. Фармакологические препараты вводили животным интраназально ежедневно в течение 7 дней в дозах 10 мкг (орексин А) и 20 мкг (антагонист рецепторов орексина SB-408124). Через 5 мин после последнего введения животных декапитировали, выделяли структуры мозга, в том числе центральное ядро миндалины. Получили гомогенат структур миндалины при t° жидкого азота с помощью криогенной мельницы Cryonill 200 (Retsch, Германия). Гомогенаты суспендировали в ЗФР, в образцах определяли концентрацию орексина А на единицу общего белка (мкг/мг) с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (Peninsula labs, США).

Результаты. Психоэмоциональный стресс приводил к статистически значимому повышению уровня орексина А ($0,66 \pm 0,10$ мкг/мг) по сравнению с животными контрольной группы ($0,40 \pm 0,05$ мкг/мг). Курсовое в течение 7 дней введение орексина А приводило к значимому снижению уровня орексина А ($0,40 \pm 0,05$ мкг/мг) по отношению к животным, испытывавшим психоэмоциональный стресс. Введение антагониста рецептора орексина SB-408124 также приводило к значимому снижению уровня орексина в центральном ядре миндалины до уровня $0,40 \pm 0,07$ мкг/мг. В результате введения как агониста, так и антагониста рецепторов орексина А уровень эндогенного орексина А в центральном ядре миндалины снижается на фоне стресса приблизительно до уровня контрольной группы.

Заключение. Воздействие экспериментального психоэмоционального стресса у крыс приводило к резкому (до 50 %) возрастанию уровня эндогенного орексина А в структуре миндалины. Интраназальное введение препарата орексина А и антагониста рецепторов орексина SB-408124 эффективно снижало уровень эндогенного орексина А в структуре миндалины на фоне психоэмоционального стресса.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОРТАГЕНА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

© Зарубина И.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург,
I.V.Zarubina@inbox.ru

Перспективное направление нейропротекции, направленной на уменьшение степени выраженности отдаленных последствий ишемии мозга, связано с применением нейроспецифических пептидов, обладающих высокой биодоступностью и широким спектром фармакологических эффектов.

Цель работы — исследование эффективности кортагена на фоне ишемического прекондиционирования у животных с различной устойчивостью к гипоксическому фактору.

Методы. Для разделения крыс по устойчивости к гипоксии их поднимали в барокамере на высоту 11 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Животные, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 10 мин, считались высокоустойчивыми (ВУ), 5 мин — низкоустойчивыми (НУ). Ишемическое прекондиционирование создавали трехкратной окклюзией общих сонных артерий (по 5 мин) сосудистыми зажимами с интервалом реперфузии 15 мин, через 1 ч после чего моделировали хроническую ишемию мозга перевязкой сонных артерий. Растворенную в физиологическом растворе субстанцию кортагена 0,25 мг/кг (ЗАО «Герофарм», Санкт-Петербург) вводили крысам внутривенно сразу после окклюзии сонных артерий и далее один раз в сутки в течение 7 дней.

Результаты. После моделирования хронической ишемии мозга отмечали количество животных с легкой и тяжелой неврологической симптоматикой, которую оценивали с помощью шкалы stroke-index McGrow по сумме соответствующих баллов. Неврологические нарушения были более выражены

в группе НУ крыс. У животных, получавших кортаген, в постишемическом периоде отсутствовали параличи конечностей, увеличивалась скорость движений, уменьшалась слабость конечностей и количество маневренных движений. На фоне кортагена снижалось количество животных, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине, а значит, у них возрастал мышечный тонус. У ВУ к гипоксии животных возрастала локомоторная и ориентировочно-исследовательская активность, восстанавливалась эмоциональная компонента поведения. В обеих группах животных снижался уровень тревожности у животных, что свидетельствует о наличии у кортагена анксиогенных свойств. Кортаген проявлял антидепрессивное действие, увеличивая у ВУ и НУ крыс время активного плавания в тесте Порсолта на фоне уменьшения продолжительности пассивного плавания и неподвижности животных. Введение кортагена облегчало выработку условной реакции пассивного избегания, повышало утраченную вследствие ишемии мозга обучаемость и сохраняло памятный след.

Заключение. Следовательно, введение кортагена на фоне ишемического прекондиционирования предупреждает дезинтеграцию отдельных компонентов целостной поведенческой реакции и способствует восстановлению структуры индивидуального поведения ВУ и НУ к гипоксии особей. Нейропротекторное действие кортагена определяет возможность его использования для повышения эффективности терапии хронического ишемического повреждения головного мозга при развитии ишемии в ранние сроки после кратковременных ишемических эпизодов.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОРТЕКСИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

© Зарубина И.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург,
I.V.Zarubina@inbox.ru

Целью исследования явилось изучение коррекции кортексином нарушений головного мозга у высокоустойчивых (ВУ) и низкоустойчивых (НУ) к гипоксии животных при хронической ишемии головного мозга.

Методы. После окклюзии общих сонных артерий на протяжении 7 суток в группе НУ крыс регистрировали наибольшее число животных с тяжелой

неврологической симптоматикой. В группе ВУ крыс преобладали нарушения легкой и средней степени тяжести. Введение животным ежедневно на протяжении 7 суток кортексина (1 мг/кг, в/бр, ЗАО «Герофарм», Санкт-Петербург) уменьшало число погибших крыс и снижало у выживших проявления неврологического дефицита. У животных в пост-ишемическом периоде отсутствовали параличи

конечностей, увеличивалась скорость движений, уменьшалась слабость конечностей и количество маневренных движений, парезы наблюдались лишь в группе НУ крыс. На фоне кортексина снижалось количество животных, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине, что свидетельствует о возрастании у них мышечного тонуса.

Результаты. В постишемическом периоде у крыс обеих групп снижалась спонтанная двигательная активность. НУ крысы были заторможены. ВУ животные сохраняли элементы горизонтальной и вертикальной активности на фоне повышенной возбудимости и аутоагрессии, которые на 7-е сутки после окклюзии общих сонных артерий сменялись состоянием заторможенности. Животные обеих групп утрачивали способность к исследовательской активности. На протяжении всего периода наблюдений у НУ крыс снижались вегетативные проявления эмоциональности. У ВУ животных, напротив, уровень эмоциональности возрастал. Животные обеих групп проявляли высокую степень тревоги, что было более выраженным у НУ животных. Окклюзия общих сонных артерий приводила к значительному уменьшению латентного периода выполнения условного рефлекса пассивного избегания у ВУ крыс и особенно у НУ животных, что свидетельствует о нарушении памяти и способности к обучению животных. На фоне действия кортексина у ВУ и НУ животных в равной степени увеличивалась локомоторная активность, тестируемая в установке «открытое поле». В тесте «чужак–резидент»

кортексин активировал индивидуальное поведение крыс. В то же время показатели двигательной активности не достигали уровня в группе контрольных ложноперирированных крыс. Сопряженно с локомоторной активностью животных на фоне действия кортексина возрастала и ориентировочно-исследовательская активность, что указывает на восстановление целостной поведенческой реакции животных. Паттерны эмоциональной компоненты поведенческих реакций на фоне кортексина не изменялись у ВУ животных, но в группе НУ крыс эмоциональная активность возрастала по сравнению с нелечеными животными. Введение кортексина снижало в постишемическом периоде уровень тревожности различных по устойчивости к гипоксии животных, что подтверждает наличие у препарата анксиолитических свойств. Применение кортексина не оказывало влияния на паттерны депрессивного поведения у ВУ и НУ к гипоксии животных. Введение в течение 7 суток ишемизированным крысам кортексина облегчало выработку условного рефлекса по сравнению с нелечеными животными, повышало утраченную вследствие ишемии мозга обучаемость и сохраняло памятный след.

Заключение. Таким образом, введение кортексина на протяжении 7 суток постишемического периода предупреждает дезинтеграцию отдельных компонентов целостной поведенческой реакции и способствует восстановлению структуры индивидуального поведения у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии особей.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ НООПЕПТА У РАЗЛИЧНЫХ ПО УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© Зарубина И.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург,
I.V.Zarubina@inbox.ru

В патогенезе хронической ишемии головного мозга окислительный стресс играет роль активно-го механизма деструкции мембран и гибели нейронов. При этом индивидуально типологические особенности животных коррелируют с их метаболическим статусом, в том числе с интенсивностью свободнорадикальных процессов. Это является основанием для поиска новых фармакологических средств, способных корректировать уровень свободнорадикальных метаболитов в мозге особей с различной устойчивостью к ишемической гипоксии.

Целью работы явилось изучение антиоксидантных эффектов ноопепта у высокоустойчивых (ВУ) и низкоустойчивых (НУ) к гипоксии животных при хронической ишемии головного мозга.

Методы. Интактные животные с различной устойчивостью к гипоксии различались по метаболическим характеристикам, и в головном мозге НУ к гипоксии животных уровень продуктов перекисного окисления липидов был выше, а активность антиоксидантных систем ниже, чем в мозге ВУ. Подобные различия могут иметь решающее значение в условиях ишемии мозга, поскольку ее исход во многом зависит от предшествующего состояния процессов липопероксидации в здоровом мозге.

Результаты. Окклюзия общих сонных артерий сопровождалась выраженным накоплением в тканях головного мозга животных первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением активности антиоксидантных систем (АОС). Эти изменения были наиболее выра-

жены на 3-и сутки после окклюзии общих сонных артерий, сохранялись в течение 7 суток наблюдений и были более значимы у НУ животных. На фоне действия ноопепта, вводимого на протяжении 7 суток (0,5 мг/кг, в/бр), в мозге животных обеих групп достоверно снижалось содержание диеновых и кетотриеновых конъюгатов, малонового диальдегида, что может быть обусловлено уменьшением генерации липидных перекисей вследствие активации АОС. Действительно, введение ноопепта приводило к увеличению активности супероксиддисмутазы в мозге животных обеих групп. Об уменьшении образования липидных радикалов на фоне действия препарата свидетельствует и увеличение жирорастворимых антиоксидантов. При этом увеличение содержания восстановленного глутатиона, защищающего от окисления тиоловые группы белков, сопровождалось увеличением содержания SH-групп. Ранее нами показано, что на фоне действия антигипоксических средств метаболического типа действия показатели процессов ПОЛ и АОС

в головном мозге НУ к гипоксии животных достоверно не отличаются от значений у ВУ, что способствует увеличению доли ВУ животных в общей популяции. Ноопепт не оказывает подобного действия на метаболические показатели в головном мозге НУ к гипоксии крыс. На фоне действия препарата уровень продуктов ПОЛ и активность АОС достоверно отличалась от значений в группе ложнооперированных животных с соответствующей индивидуальной устойчивостью к гипоксии.

Заключение. Таким образом, при выборе средств фармакологической коррекции последствий хронической ишемии головного мозга необходимо учитывать индивидуальную устойчивость организма к гипоксии, которая определяет степень тяжести постишемических функционально-метаболических изменений. Выраженные антиоксидантные свойства действия ноопепта определяют его использование для повышения эффективности нейропротективной терапии хронического ишемического повреждения головного мозга.

СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ТРЕКРЕЗАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ У КРЫС

© *Зарубина И.В.¹, Мокренко Е.В.^{1,2}*

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, I.V.Zarubina@inbox.ru;

²ГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск

В работе сравнивали противовоспалительное и антиоксидантное действие доксазозина (0,5 мг), трекрезана (25 мг/кг) и полиоксидония (0,75 мг/кг) при моделировании гиперплазии предстательной железы, осложненной воспалением у крыс. При экспериментальном простатите, вызванном введением формальдегида в ткань предстательной железы на фоне ее гиперплазии, индуцированной сулпиридом (40 мг/кг/сут, 25 дней), трекрезан и полиоксидоний при курсовом применении (5 дней) выявили противовоспалительный эффект, заключающийся в улучшении морфологии предстательной железы и повышении показателей фагоцитоза и Т-клеточного иммунитета. Доксазозин не проявлял противовоспалительного эффекта, но на 18 % уменьшал объем предстательной железы (трекрезан на 21 %, полиоксидоний на 31 %). Без воспаления у крыс с гиперплазией предстательной железы доксазозин уменьшал ее объем на 26 %, трекрезан на 33 %, полиоксидоний на 44 %.

На фоне действия полиоксидония и трекрезана, в отличие от действия доксазозина, у животных с гиперплазией предстательной железы и ее воспалением в ткани железы снижалось количество и размеры сосочков эпителия железок, криброзных структур, амилоидных телец и уменьшалась выраженность воспалительной реакции в железе. Метаболическое действие всех препаратов заключалось в снижении в ткани железы содержания гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и увеличении активности супероксиддисмутазы, каталазы и содержания восстановленного глутатиона. Сделан вывод, что у крыс с гиперплазией предстательной железы, осложненной воспалением, трекрезан оказывает более выраженное метаболическое и противовоспалительное действие, чем полиоксидоний и доксазозин.

СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ЛЕПТИНА НА АКТИВНОСТЬ ЛЕПТИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС И ЕГО ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОМ ФОСФОТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ 1В

© **Захарова И.О.¹, Деркач К.В.¹, Сорокоумов В.А.², Зорина И.И.¹, Романова И.В.¹, Шпаков А.О.¹**

¹ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, irinaz6969@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, Санкт-Петербург

Лептин, действуя на гипоталамические нейроны, специфично связывается с лептиновыми рецепторами OBRb и активирует сигнальные каскады, в том числе 3-фосфоинозитидный путь, через который осуществляется активация серин/треониновой Akt-киназы. Эта активация лежит в основе регуляторного влияния лептина на выживаемость нейронов, на пищевое поведение и метаболические процессы на периферии. Нарушение активации Akt-киназы и других зависимых от лептина эффекторных белков приводит к гиперфагии, ожирению, эндокринным дисфункциям. Для предотвращения этого необходимо повышать активность гипоталамической лептиновой системы, для чего могут быть применены центральное введение лептина и ингибиторы протеинфосфотиразинфосфатазы 1В (PTP1B), негативного регулятора лептинового сигналинга. Целью работы было изучить влияние интраназально вводимого лептина (ИВЛ) (2 мкг, 30 мин) на активность гипоталамической лептиновой системы у здоровых крыс (К), крыс с ожирением, которое вызывали высокожировой/высокоуглеводной диетой (ОЖ),

и крыс с ожирением, которых обрабатывали этил-3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилатом (7 суток, 20 мг/кг/сут), ингибитором PTP1B (ОЖИ). Обработка ИВЛ крыс с ожирением повышала фосфорилирование Akt-киназы по Ser⁴⁷³ и Thr³⁰⁸ и соотношение фосфо-Akt/общ-Akt в большей степени, чем в контроле, что коррелирует с увеличением (+39 %) числа OBRb в группе ОЖ. Повышение числа рецепторов в гипоталамусе может быть компенсаторной реакцией на снижение уровня лептина в ЦНС при ожирении вследствие нарушения его транспорта в мозг. В группе ОЖИ чувствительность к ИВЛ превосходила таковую в группе ОЖ, о чем свидетельствует значительное повышение фосфорилирования Akt по Thr³⁰⁸ и соотношения фосфо-Akt/общ-Akt. Таким образом, ИВЛ эффективно стимулирует гипоталамическую лептиновую систему, в том числе при ожирении, и его эффект усиливается при обработке крыс ингибитором PTP1B.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 16-15-10388).

МУКОЗАЛЬНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ГРИППОЗНЫМ ВЕКТОРОМ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМ ЛАТЕНТНО-АССОЦИИРОВАННЫЙ БЕЛОК HSPX, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

© **Заболотных Н.В.¹, Виноградова Т.И.¹, Витовская М.Л.¹, Бузицкая Ж.В.², Шурыгина А.-П.С.², Стукова М.А.²**

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, zabol-natal@yandex.ru;

²ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ, Санкт-Петербург

При разработке вакцинных препаратов, способных формировать протективный иммунный ответ клеточного типа, одним из перспективных направлений считается включение в состав вакцин белков различных фаз жизненного цикла микобактерий, в том числе латентно-ассоциированных белков, к которым относится белок теплового шока HspX.

Цель работы: оценка результативности использования рекомбинантных штаммов вируса гриппа А, экспрессирующих микобактериальные белки TB10.4 и HspX, для профилактики туберкулеза легких.

Методы. В схеме гомологичной вакцинации мышей C57/black/6 иммунизировали гриппозным вектором Flu/TB10.4 и бивалентной композицией [Flu/

TB10.4 + Flu/HspX] интраназально двукратно с интервалом 3 недели. В схеме «прайм-буст» вакцинации — бивалентной композицией [Flu/TB10.4 + Flu/HspX] интраназально однократно через 5,5 месяца после вакцинации БЦЖ. Экспериментальный туберкулез (ТБ) моделировали внутривенным введением *M. tuberculosis* Erdman через 3 недели после второй иммунизации. Эффективность вакцинации определяли по бактериовыделению (КОЕ) и пораженности легких через 6 недель после заражения в сравнении с животными, вакцинированными БЦЖ.

Результаты исследования показали, что в схеме гомологичной вакцинации Flu/TB10.4 не оказал значимого защитного действия на течение ТБ инфекции (индекс защиты легких +0,26 Ig КОЕ). Включение в состав композиции Flu/HspX привело к усилению протективного эффекта вакцинации до уровня БЦЖ по индексам защиты легких и селезенки (+0,64 и +0,93 Ig КОЕ), задержке распростра-

ности туберкулезного воспаления в легких, а также к большей активации лимфоидной составляющей клеточной воспалительной реакции. В схеме «прайм-буст» бустирование [Flu/TB10.4 + Flu/HspX] способствовало снижению обсемененности легких МБТ при сравнении с мышами, вакцинированными только БЦЖ, на 0,55 и 0,62 Ig КОЕ соответственно, к большей задержке распространенности специфического воспаления в легких, перестройке клеточного состава гранулем и усилению перибронхиальной лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Выводы. Протективный потенциал смеси вакцинных кандидатов Flu/TB10.4 и Flu/HspX на уровне БЦЖ в схеме гомологичной вакцинации и значимое усиление этой композицией защитного эффекта в схеме «прайм-буст» демонстрируют перспективность использования белка HspX в составе вакцинных кандидатов для профилактической иммунизации при туберкулезной инфекции.

К НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМАМ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕГО И ЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ЭФФЕКТОВ ДАЛАРГИНА

© **Забродин О.Н., Страшнов В.И.**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Даларгин (Д) — гексапептид, синтетический аналог лейцин-энкефалина — ЛЭК. В подробных исследованиях Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР у Д были выявлены стресс-лимитирующие, цитопротективные, противошоковые и заживляющие свойства. Протективные эффекты Д проявлялись у белых крыс в уменьшении зоны некроза при развитии острого инфаркта миокарда и летальности (Слепушкин В.Д. и др., 1986), в предупреждении развития язв двенадцатиперстной кишки (ДПК) в эксперименте (Виноградов В.А., Полонский В.М., 1986). Описанные эффекты Д блокировались введением налоксона. Их связывают с преимущественным действием Д на опиатные рецепторы. Д в эксперименте оказывает гастропротективный эффект в отношении гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных средств (Животова Е.Ю. и др., 2009).

В стрессорных ситуациях повреждающее действие на клетки и ткани оказывает гиперактивация симпатической нервной системы (СНС). Школой С.В. Аничкова показано, что раздражение рефлексогенных зон и интерорецепторов в эксперименте приводит к развитию нейрогенной дистрофии внутренних органов, предупреждавшейся введением симпатолитиков (октадин, орнид). В отношении активности СНС Д проявляет модулирующее действие (Алекминская Л.А. и др., 1986). Перечис-

ленные выше протективные эффекты Д уместно связать с тем, что Д, подобно ЛЭК, обладает симпатолитическим действием, т. к. под влиянием ЛЭК происходит уменьшение высвобождения норадреналина (НА) из симпатических окончаний (Хендерсон Г. и др., 1982). Симпатолитический эффект Д объясним его действием на опиатные рецепторы синаптических везикул в симпатических окончаниях и предупреждением высвобождения из них НА.

Наряду с со стресс-лимитирующим, цитопротективным действием, у Д выявлена способность стимулировать в эксперименте репаративную регенерацию тканей — заживление полнослойной кожной раны спины, формирование костной мозоли после перелома большеберцовой кости (Спевак С.Е. и др., 1986) и заживление язв ДПК у людей (Смагин и др., 1986). Эти факты соответствуют данным о стимуляции с помощью Д пролиферативных процессов в различных клеточных популяциях (Панькова Т.Д., Тимошин С.С., 1990), а также способности Д усиливать синтез ДНК в СОЖ белых крыс (Животова Е.Ю. и др., 2009). Заживляющие эффекты Д возможно связать с его модулирующим влиянием на СНС, поскольку СНС стимулирует репаративную регенерацию в миокарде (Кобкова И.Д., 1965), печени (Вундер и др., 1976), СОЖ (Забродин О.Н., 1970), роговице (Бекаури Н.В. и др., 1973), симпатическую реиннервацию (Спевак С.Е. и др., 1986).

ПЕПТИДНЫЙ НЕЙРОПРОТЕКТОР «СЕМАКС», КАК КОРРЕКТОР ПОСТСТРЕССОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЯХ

© *Иннокентьев А.А., Флейшман М.Ю.*

ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Хабаровск, alexei-92@yandex.ru

В доступной литературе сведения о характере влияния глипролинов на активность зон ядрышкообразующих районов (ЯОР), отражающую процессы синтеза ДНК в покровных эпителиях, отсутствуют. Полученные результаты могут дополнить и расширить сведения о влиянии глипролинов на тканевой гомеостаз.

Целью данного исследования было изучить влияние глипролинсодержащего препарата СЕМАКС на активность зон ЯОР эпителиальных тканей тонкой и толстой кишки белых крыс, подвергнутых черепно-мозговой травме.

Методы. Был поставлен эксперимент с целью изучить влияние глипролинсодержащего препарата СЕМАКС на активность зон ЯОР эпителиальных тканей белых крыс на модели закрытой черепно-мозговой травмы. Сформировано 3 группы по 8 особей в каждой. В первый день эксперимента вторая и третья группы были подвергнуты смоделированной закрытой ЧМТ легкой степени тяжести. В последующие 5 дней 3-я группа получала СЕМАКС внутривентрикулярно в дозе 1 мг/кг. Животные 1-й и 2-й групп получали эквивалентное количество 0,9 % раствора натрия хлорида. На 6-й день животные выводились из эксперимента. Оценка морфометрических показателей зон ядрышкового организатора проводилась с помощью компьютерного

программного обеспечения после окраски азотно-кислым серебром.

Результаты. На фоне посттравматического стресса угнеталась активность зон ЯОР эпителия тонкой кишки, о чем свидетельствует изменение соотношения фракций ядер в группе, подвергнутой травматическому стрессу без введения препарата СЕМАКС, относительно контроля. Введение препарата СЕМАКС оказывало стимулирующее действие на угнетенную стрессом активность зон ЯОР эпителиоцитов тонкой кишки белых крыс. В образцах толстой кишки крыс, подвергнутых травматическому стрессу без введения препарата СЕМАКС, показатель средней площади суммы ядрышек не имел достоверных отличий по сравнению с контролем. При введении препарата СЕМАКС, на фоне посттравматического стресса, наблюдалось усиление активности зон ЯОР эпителия толстой кишки.

Выводы. 1. Посттравматический стресс угнетает активность зон ЯОР эпителия тонкой кишки, в толстой кишке достоверные изменения отсутствовали. 2. Глипролинсодержащий препарат СЕМАКС предупреждает угнетение активности зон ЯОР эпителия тонкой кишки, вызванное посттравматическим стрессом. 3. Глипролинсодержащий препарат СЕМАКС стимулирует активность зон ЯОР эпителия толстой кишки в посттравматический период.

КОЛИЧЕСТВО И ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ К БЕЛКАМ СЕМЕЙСТВА КИССПЕПТИНОВ У НЕЙРОНОВ АРКУАТНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ГИПОГОНАДИЗМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© *Кайдалова Ю.Л., Дробленков А.В.*

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

Рецепторный аппарат к белкам семейства кисспептинов (РК), инициирующих синтез гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), является предметом исследовательского интереса и в наиболее крупной каудальной части аркуатных ядер гипоталамуса не исследован. Также неисследованной является и реакция РК в модели неонатального гипогонадизма.

Цель исследования — установить количество и локализацию РК у нейронов медиального аркуатного ядра гипоталамуса (МАЯ) у взрослых здоровых крыс и при моделировании гипогонадизма после рождения.

Методы. Для моделирования мужского гипогонадизма у 4 новорожденных самцов крыс Вистар в возрасте 2–3 дней после анестезии удаляли одну

гонаду, благодаря чему было индуцировано устойчивое снижение выработки тестостерона, тормозящее постнатальную дифференцировку нейронов ЦНС. Контролем служили интактные животные (4 крысы). В возрасте 4 месяцев и 10 дней всех крыс умерщвляли. Гистологически исследовали каудальную часть МАЯ на уровне bregma — 3,6 мм. Для выявления КР использовали поликлональные кроличьи антитела, KISS1R (Cloud-Clone Corp., Китай) в концентрации 200 мг/мл. Вторичные биотинилированные антитела применяли из набора VECTASTAIN ABC, США. После проявления связанных антигенов диаминобензидином ядра клеток докрашивали гематоксилином Карацци.

Результаты. Подавляющее число нейронов каудальной части МАЯ гипоталамуса у здоровых крыс не содержат КР или экспрессируют их в некоторых небольших участках плазматической мембраны их

клеточного тела. Единичные нейроны заключают в цитоплазме и плазмолемме своих тел и отростков огромное число КР, причем наибольшее число рецепторов заключается в плазмолемме. Выраженные различия в интенсивности, особенностях распределения КР и строения этих двух типов нейронов позволяют предположить, что многочисленные клетки с низким содержанием рецепторов осуществляют синтез регуляторных пептидов, тогда как другой тип клеток с высоким содержанием КР являются нейронами, продуцирующими ГнРГ.

Заключение. РК нейронов гипоталамуса чувствительны к уровню плазменного тестостерона. Их число значительно убывает в цитоплазме тела и отростков гонадолиберинового нейронов, а также сокращается от низкого до очень низкого количества в плазмолемме тел регуляторных кисспептиновых клеток.

ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА И ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО СТАТУСА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

© *Канунникова Н.П.¹, Семенович Д.С.¹, Башун Н.З.¹, Лукиенко Е.П.², Тутко О.В.², Мойсеенок А.Г.²*

¹Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, Гродно;

²Институт биохимии биологически активных соединений НАНБ, Беларусь, Гродно, БЛК, n.kanunnikova@grsu.by

Церебролизин является комплексом нейропептидов, успешно применяемым для лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, улучшения памяти и внимания, регуляции мозгового метаболизма. Нами было изучено влияние церебролизина (2,5 мл/кг, *per os*, ежедневно в течение 7 дней) на нарушения энергетического метаболизма и тиол-дисульфидного статуса на фоне экспериментального нейровоспаления, обусловленного введением крысам бактериального липополисахарида (ЛПС, 0,4 мг/кг, в/бр, за 24 ч до декапитации).

О состоянии тиол-дисульфидного статуса судили на основании измерения содержания окисленной (GSSG) и восстановленной (GSH) форм глутатиона, а также тиоловых и дисульфидных групп в больших полушариях головного мозга крыс. Нарушения энергетического метаболизма в ткани мозга изучали по изменениям активности ферментов цикла трикарбоновых кислот — сукцинатдегидрогеназы и оксоглутаратдегидрогеназы (ОГДГ), а также активности ферментов ГАМК-шунта.

Введение ЛПС привело к повышению уровня GSSG в больших полушариях мозга, что может быть следствием усиленного окисления глутатиона при воспалении, обусловленном действием ЛПС. В больших полушариях мозга при действии ЛПС наблюдалось снижение активности только ОГДГ, что, возможно, отражает небольшое ослабление процессов энергетического метаболизма.

Введение церебролизина в течение 7 дней привело к значительному повышению содержания GSH и GSSG, увеличению суммы GSH + GSSG, а также снижению уровня дисульфидных групп в больших полушариях мозга. Активность ферментов энергетического метаболизма и ГАМК-шунта в мозге при действии церебролизина изменилась незначительно. При действии церебролизина на фоне ЛПС содержание GSH и GSSG, соотношение GSH/GSSG оставались повышенными, а уровень дисульфидных групп — пониженным. По-видимому, церебролизин способствует поддержанию тиол-дисульфидного статуса в головном мозге в условиях экспериментальной модели нейровоспаления.

ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА УРОВЕНЬ И ОБМЕН МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ МЫШЕЙ ВЫСОКО- И НИЗКОАГРЕССИВНЫХ ЛИНИЙ

© Карпова И.В.¹, Бычков Е.Р.^{1,2}, Марышева В.В.², Михеев В.В.², Шабанов П.Д.^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, bychkov@mail.ru;

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

Целью исследования было сравнение действия окситоцина на поведение и уровень моноаминов головного мозга у агрессивных самцов-изолянтов исходно низкоагрессивной линии C57Bl/6 с аналогичными показателями высокоагрессивных белых беспородных мышей.

Методы. В опытах на изолированных самцах мышей низкоагрессивной линии C57Bl/6 и высокоагрессивных белых беспородных мышей исследовали влияние окситоцина на агрессивное поведение и активность моноаминергических систем левого и правого полушарий головного мозга. После длительной социальной изоляции для дальнейшего исследования отбирали самцов мышей, проявлявших агрессию в тесте резидент-интродер. Окситоцин (5 МЕ/мл, 20 мкл) вводили интраназально. Контрольные животные получали эквивалентное количество физиологического раствора. Методом ВЭЖХ в коре больших полушарий, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме левой и правой сторон мозга определяли концентрации дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов диоксифенилуксусной, гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот.

Результаты. Среди самцов-изолянтов линии C57Bl/6 доля агрессивных особей составила 56,5%, а среди белых беспородных мышей — 87,5%. Исследованные линии также различались по латентному периоду первой атаки: агрессивные мыши C57Bl/6 атаковали в среднем через 113,1 + 23,5 секунды, в то время как у белых беспородных мышей атака следовала через 35,3 + 14,7 секунды ($P < 0,01$). У агрессивных самцов-изолянтов линии C57Bl/6, получавших интраназально физиологический раствор, содержание серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в гиппокампе было достоверно выше справа. У C57Bl/6 окситоцин снижал проявление агрессии, вы-

званной длительной социальной изоляцией ($P < 0,05$), но абсолютной способностью купировать данный вид поведения не обладал. Под его влиянием снижался уровень дофамина в левой коре ($P = 0,054$), а также содержание серотонина в правом гиппокампе ($P < 0,05$) и в левом стриатуме ($P < 0,05$). Кроме того, применение окситоцина у C57Bl/6 нивелировало выявленную асимметрию уровня серотонина и 5-оксииндолуксусной кислот в гиппокампе. В то же время возникала асимметрия содержания дофамина в коре головного мозга с преобладанием этого медиатора в правом полушарии ($P < 0,05$). У самцов-изолянтов высокоагрессивных белых беспородных мышей влияние окситоцина на поведение не проявлялось. Однако и у этих животных окситоцин вызывал определенные изменения моноаминергических систем головного мозга. Под действием окситоцина исчезала исходная правосторонняя асимметрия уровня метаболитов дофамина в стриатуме и левосторонняя асимметрия по уровню серотонина в коре. Окситоцин вызывал повышение содержания 5-гидроксиуксусной кислоты в правом стриатуме ($P < 0,05$) и норадреналина — в левом гиппокампе ($P < 0,05$). Кроме того, у белых беспородных мышей под влиянием окситоцина возникла асимметрия с преобладанием норадреналина в правом обонятельном бугорке ($P < 0,05$).

Заключение. Можно предположить, что относительно слабые изменения состояния серотонинергической и дофаминергической систем на фоне высокой реактивности норадренергической системы являются особенностью реакции головного мозга высокоагрессивных животных на окситоцин. Полученные данные обсуждаются в плане латерализации нейромедиаторных систем, отвечающих за внутривидовую агрессию, вызванную длительной социальной изоляцией.

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА ГРЕЛИНА НА СОДЕРЖАНИЕ И ОБМЕН МОНОАМИНОВ В СИММЕТРИЧНЫХ ЗОНАХ МОЗГА КРЫС

© Карпова И.В., Бычков Е.Р., Тиссен И.Ю., Виноградов П.М., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

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

Способность регуляторного нейропептида грелина взаимодействовать с дофаминергическими и серотонинергическими системами мозга интенсивно изучается. Показано, что данное взаимодей-

ствии в гипоталамусе способно приводить к энергетическим сдвигам в организме, в мезолимбической и nigrostriatной системах — к изменениям в подкрепляющих системах мозга, а в гиппокампе — к процессам, влияющим на обучение и память. Однако различия реактивности правых и левых моноаминергических систем на симметричные регуляторные воздействия до сих пор исследованы недостаточно. Данная работа посвящена изучению хронической блокады грелиновых рецепторов GHS-R1A на состояние симметричных моноаминергических систем головного мозга крыс.

Методы. Опыты проведены на самцах крыс линии Вистар, содержащихся при свободном доступе к пище и воде. С помощью пипеточного дозатора крысам интраназально вводили раствор [D-Lys3]-GHRP-6 — селективного антагониста грелиновых рецепторов GHS-R1A (1 мкг/мл, по 10 мкл в каждую ноздрю). Контрольные животные получали эквивалентный объем физиологического раствора. Через 90 минут после введения препаратов крыс декапировали. Из левой и правой половины мозга извлекали гипоталамус, обонятельный бугорок, стриатум и гиппокамп. Образцы ткани гомогенизировали в 150 мкл 0,1 N HCl и центрифугировали при 15 000 г в течение 20 минут. Методом ВЭЖХ на хроматографе Beckman Coulter с амперометрическим детектором в супернатантах определяли содержание следующих веществ: норадреналина (НА), дофамина (ДА), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), серотонина (5-ГТ) и гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК). Полученные результаты обрабатывали по *t*-критерию Стьюдента с использованием стандартного пакета статистических программ GraphPad Prism 5.0.

Результаты. У контрольных крыс стриатум был единственной структурой мозга, где обнаружилось асимметричное распределение моноаминов. В данной области мозга отмечено достоверное преобладание уровня 5-ГИУК слева ($P < 0,05$). Аналогичная тенденция проявлялась в отношении содержания в стриатуме ДОФУК (метаболита ДА) ($P = 0,0597$). В остальных исследованных областях мозга содержание моноаминов и их метаболитов у контрольных крыс было симметричным. При интраназальном введении [D-Lys3]-GHRP-6 асимметрия по уровню 5-ГИУК в стриатуме исчезала. В остальных структурах мозга под действием [D-Lys3]-GHRP-6 сохранялось симметричное содержание моноаминов и их метаболитов. При этом воздействие [D-Lys3]-GHRP-6 вызывало достоверные изменения показателей моноаминергических систем только с одной стороны. Так, под влиянием [D-Lys3]-GHRP-6 достоверно увеличивалось соотношение 5-ГИУК/5-ГТ в правом обонятельном бугорке ($P < 0,05$), а содержание 5-ГИУК, ДОФУК и ГВК — в правом стриатуме. В гиппокампе, напротив, наблюдались левосторонние эффекты. Под действием [D-Lys3]-GHRP-6 в левом гиппокампе повышался уровень 5-ГТ ($P < 0,05$) и уменьшалось соотношение 5-ГИУК/5-ГТ ($P < 0,01$), что свидетельствует о левостороннем снижении уровня метаболизма 5-ГТ в данной структуре мозга. В гипоталамусе состояние моноаминергических систем под влиянием препарата не изменялось.

Выводы. Интраназальное введение [D-Lys3]-GHRP-6 изменяет состояние серотонинергической системы в левом гиппокампе, правом стриатуме и правом обонятельном бугорке. Активность ДА-ергической системы изменяется только в правом стриатуме.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НОВОГО АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА, СОДЕРЖАЩЕГО ОЛИГОАРГИНИНОВЫЙ ВЕКТОР

© *Кашкин В.А.*^{1,2}, *Шекунова Е.В.*^{1,2}, *Титов М.И.*³, *Елисеев И.И.*³, *Макарова М.Н.*¹, *Макаров В.Г.*¹

¹НПО «Дом фармации», Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г. п. Кузьмоловский, kashkinv@doclinika.ru;

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

³ООО «КСР»

Синтетические соединения пептидной структуры перспективные вещества с точки зрения изучения их анальгетической активности, так как они являются структурными аналогами эндогенных пептидов, обладающих выраженным анальгетическим эффектом. Поскольку эндогенные пептиды быстро инактивируются в организме, одним из направлений в создании лекарственных препаратов на основе пептидов является синтез соединений, устойчивых к действию пептидаз.

Модификация структуры пептидов путем включения олигоаргининов в структуру позволяет обеспечить доставку пептидов внутрь клетки и увеличить их стабильность путем блокады действия эндопротеаз.

Целью исследования было изучение безопасности и фармакологической активности нового тридекапептида (ТДП), содержащего олигоаргининовый вектор, созданного на основе тетрапептида (ТП) Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂.

Результаты. Показано, что ТДП обладает анальгетической активностью в тесте уксуснокислых корчей у мышей как при внутривенном (в диапазоне доз от 0,22 до 2 мг/кг), так и при внутрижелудочном способе введения (1–10 мг/кг). Немодифицированный ТП обладал анальгетической активностью только при внутривенном способе введения (в диапазоне доз от 0,05 до 1,62 мг/кг). На модели хронической боли у крыс (перевязка седалищного нерва) было установлено, что ТДП при внутрижелудочном введении в течение 7 дней в диапазоне доз от 1 до 30 мг/кг эффективно снижал выраженность тактильной аллодинии, без развития толерантности к анальгетическому эффекту.

При изучении токсических свойств нового пептида было показано, что ЛД₅₀ при внутривенном

введении составляет у мышей 2,16 мг/кг (самцы) и 1,89 мг/кг (самки), при внутрижелудочном введении — 594,0 мг/кг (самцы) и 539,0 мг/кг (самки). Таким образом, терапевтический индекс ТДП при внутрижелудочном способе введения значительно превышает таковой, рассчитанный для внутривенного способа введения. Показана безопасность многократного применения препарата на основе ТДП при изучении его токсических эффектов на крысах и карликовых свиньях при внутрижелудочном и пероральном введении соответственно.

Заключение. Результаты исследования показали, что новый содержащий олигоаргининовый вектор пептид может рассматриваться как перспективный анальгетик для перорального применения.

ДИПЕПТИДНЫЙ АНАЛОГ ХЦК-4, ГБ-115, В СРАВНЕНИИ С СЕМАКСОМ И СЕЛАНКОМ КАК ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА БЕНЗОДИАЗЕПИНАМ ПРИ КУПИРОВАНИИ ПРИЗНАКОВ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИАТОВ

© Константинопольский М.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, makonstant.24@mail.ru

Введение. Нейропептиды, присутствующие в ЦНС, их различные аналоги представляют собой разнообразный по химической структуре и функциям класс фармакологических агентов. Отдельные немногочисленные их представители уже нашли применение в клинической практике, в частности, в терапии неврологических нарушений. Среди них гептапептиды семакс [5] и селанк [9], обладающие ноотропной, нейропротективной и анксиолитической активностью (разработаны в Институте молекулярной генетики РАН). Тем не менее эти и ряд других аналогов физиологически активных нейропептидов к настоящему времени не находят экспериментально и патогенетически обоснованного применения в наркологической практике в качестве лекарственных средств профилактики и лечения состояний зависимости. Традиционные антидепрессанты и анксиолитики, используемые для купирования признаков зависимости от опиатов, имеют существенные побочные эффекты, их позитивное действие носит временный, паллиативный характер, не затрагивает патогенез заболевания. Известно, что анксиолитики, производные бензодиазепинов (БД), даже при непродолжительном применении (не более 1 месяца) и превышении рекомендуемых дозировок способны вызывать состояния психической и физической зависимости, среди прочих побочных эффектов следует выделить атаксию, миорелаксацию, седацию и амнезию [10]. Сочетанное злоупотребление опиоидами и БД сравнительно часто встречаемый клинический

феномен [7], экспериментальные данные указывают на возможное сходство механизмов, опосредующих развитие состояния зависимости от опиатов и БД [11]. Тем не менее обусловленное клинической картиной назначение БД связано с необходимостью купировать состояния тревоги, страха, эмоционального напряжения у зависимых от опиатов больных. Экспериментальное изучение возможности применения в наркологической практике безопасных анксиолитиков пептидной природы является актуальным направлением в психофармакологии и экспериментальной наркологии. Одним из представителей новых оригинальных анксиолитиков является дипептидный ретроаналог холецистокинин-4 (ХЦК-4), соединение ГБ-115 (Ph|CH₂-5-CO-Gly-L-Trp-NH₂), эффективный как при системном, так и при интрагастральном способе введения [8]. Дипептид ГБ-115 был ранее сконструирован в Отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» [2].

Цель работы: исследовать влияние нейропептидов, обладающих анксиолитической активностью, ГБ-115, Селанка, Семакса в сравнении с эталонным анксиолитиком бензодиазепинового ряда, феназепамом, на поведенческой модели зависимости от опиатов с оценкой отдельных признаков и суммарного индекса (СИ) синдрома отмены (СО) морфина у крыс.

Методы. У беспородных белых крыс-самцов, согласно стандартной процедуре [3, 4] при системном введении вырабатывали зависимость от морфина в течение 5 дней, для провокации

синдрома отмены (СО) использовали налоксона гидрохлорид (1 мг/кг), который вводили за 15 мин до тестирования животных в «открытом поле» (ОП), при этом регистрировали 5 общих (включая груминг и двигательную активность) и 16 специфических поведенческих, неврологических и вегетативных показателей СО. Выраженность последнего определяли по величине суммарного индекса (СИ) СО, рассчитанного на основании альтернативной оценки специфических признаков. Изменения порогов тактильной чувствительности у контрольных и морфинзависимых животных регистрировали в тесте von Frey (Ugo Basile); оценку влияния пептида ГБ-115 на формирование зависимости от морфина проводили в тесте условнорефлекторного «предпочтения места», *place preference* (CPP), эффект пептида в отношении выраженности реакции тревоги и страха — в тесте приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) в затемненном помещении, влияние ГБ-115 на болевые пороги оценивали в иммерсионном tail flick тесте. Для приготовления соответствующих водных растворов пептидов использовали субстанции Семакса (аналог АКГ4-10, в дозах 0,05–0,5 мг/кг) и аналога тафцина гептапептида Селанка (в дозе 0,3 мг/кг), аналога холецистокинина-4 триптофансодержащего дипептида ГБ-115 (исследовали в дозах 0,1–0,4 мг/кг). Растворы пептидов готовили *ex tempore* и вводили внутривентриально, однократно, за 30 мин до тестирования, или ежедневно в течение 5 дней. Эффекты пептидов сравнивали с действием анксиолитика феназепама, вводимого интрагастрально в дозе 0,5 мг/кг [6]. Контрольные животные получали инъекции дистиллированной воды, крысы группы «активного контроля» — инъекции морфина гидрохлорида по принятой схеме и налоксона перед тестированием в ОП. В каждой группе было по 8–10 крыс. Для статистического анализа использовали критерии Манна–Уитни *U*-тест и ANOVA.

Результаты. Изученные нейропептиды устраняли отдельные признаки СО морфина и заметно снижали выраженность СИ СО. Селанк уменьшал значение СИ СО на 39,6–38,9 % ($P < 0,01$) при однократном и субхроническом введении соответственно и восстанавливал уровень тактильной чувствительности до значений 31,0–12,8 % (группа активного контроля 4,2 %, $P < 0,05$). Семакс, вводимый в дозе 0,05 мг/кг, снижал значение СИ СО соответственно на 36,4–30,0 % ($P < 0,05$) при тех же способах введения. Семакс частично восстанавливал тактильную чувствительность до уровня 24,7 %, при субхроническом введении в сравнении с группой активного контроля — 7,59 %, $P < 0,009$. ГБ-115 уменьшал выраженность СО при однократном введении, в зависимости от дозы, на 37,7–46,4 % ($P < 0,05$). При субхроническом введении в течение 5 дней в дозах (0,1–0,4 мг/кг) дипептид уменьшал выраженность СИ СО на 29,8–35,7 %, $P < 0,05$. Важным свойством ГБ-115 было снижение толерантности к морфину по анальгетическому эффекту в тесте

tail flick. На 5-й день эксперимента, при совместном применении ГБ-115 с морфином, при тестировании через 30 и 45 минут после введения опиата регистрировали статистически значимое повышение болевых порогов на 49 и 22 % по сравнению с группой «морфин хрон+нал» и контрольной группой (введение растворителя), соответственно ($P < 0,05$). В отдельной серии экспериментов изучали анальгетическую активность пептида ГБ-115. Показано, что пептид, вводимый в дозах 0,1–0,4 мг/кг, умеренно, на 30–50 % повышал болевые пороги у крыс, однако значительно усиливал анальгетический эффект морфина (2,0 мг/кг) при сочетанном введении с последним (ГБ-115 в дозе 0,1 мг/кг), при этом в одной из серий экспериментов — максимально, на 100 %. В тесте CPP, ГБ-115, вводимый в дозе 0,1 мг/кг, однократно или ежедневно, не влиял на выработку и выраженность реакции «предпочтения места», подкрепляемую морфином, на 7–14-й день эксперимента. Вместе с тем ГБ-115 устранял аверсивную реакцию крыс на инъекцию растворителя и посадку в камеру, что было хорошо заметно при сравнении с контрольной группой животных. Следует отметить, что анксиолитические свойства ГБ-115 сохранялись при его введении зависимым от морфина животным, в этой ситуации пептид значимо увеличивал время пребывания животных в открытых рукавах лабиринта в сравнении с группой «активный контроль, морфин».

Анксиолитик феназепам снижал величину СИ СО на 32,1 % ($P < 0,05$) и частично восстанавливал тактильную чувствительность до уровня 12,7 % ($P < 0,05$) относительно исходных значений, но только при субхроническом введении. В отличие от исследуемых пептидов феназепам значимо снижал суммарную двигательную активность в ОП (5 мин наблюдения) на 56,9 % ($P < 0,01$) у морфинзависимых животных.

В целом действие нейропептидов характеризовалось отсутствием дополнительных побочных эффектов у этих животных, их влияние развивалось после однократного или субхронического введения в малых анксиолитических дозах. В отличие от феназепама нейропептиды не обладали седативным действием в ОП в отношении ДА, напротив, усиливали локомоцию на первых минутах пребывания животных в ОП.

Заключение. ГБ-115, вероятно, взаимодействует с морфином, воздействуя на центральные ХЦК-1 рецепторы с последующим модулирующим влиянием на отдельные звенья опиоидной рецепторной системы мозга. Центральные эффекты Селанка и Семакса могут быть опосредованы BDNF системой, имеющей широкое представительство в разных структурах мозга, в том числе связанных с «системой награды» и с антиноцицептивной системой мозга, с вероятным вовлечением AMPA-рецепторов в механизмы нейропротекции нейронов под влиянием исследуемых нейропептидов [1].

Представленные экспериментальные данные указывают на существенные преимущества изученных нейропептидов, в частности ретроаналога ХЦК-4 дипептида ГБ-115, в сравнении с феназепамом в аспекте их возможного применения в качестве средств купирования симптомов физической зависимости от опиатов.

Литература

1. Григорьев В.В., Андреева Л.А., Замойский В.Л., и др. Действие пептидного лекарственного препарата Семакс на токи АМРА-рецепторов клеток Пуркинье мозжечка крыс // Докл. Акад. наук. – 2015. – Т. 460. – № 5. – С. 601–602.
2. Гудашева Т.А., Кирьянова Е.П., Колик Л.Г., и др. Дизайн и синтез дипептидных аналогов холецистокинина-4 с анксиолитической и анксиогенной активностью // Биоорганич. химия. – 2007. – Т. 33. – № 4. – С. 413–420.
3. Константинопольский М.А., Пирожков С.В., Соловьева А.Г., и др. Синдром отмены и перекисное окисление липидов при хроническом введении крысам наркотических анальгетиков // Эксперим. и клин. фармакол. – 1992. – Т. 55. – № 1. – С. 21–24.
4. Константинопольский М.А., Чернякова И.В. Афобазол снижает выраженность синдрома отмены морфина в эксперименте // Эксперим. и клин. фармакол. – 2011. – Т. 74. – № 10. – С. 12–16.
5. Левицкая Н.Г., Виленский Д.А., Себенцова Е.А., и др. Влияние семакса на эмоциональное состояние белых крыс в норме и на фоне действия холецистокинина тетрапептида // Известия РАН, сер. биол. – 2010. – № 2. – С. 231–237.
6. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам. 25 лет в медицинской практике. Глава 1. Экспериментальная фармакология феназепама. – М.: Наука, 2007. – С. 25–90.
7. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* 2012;1(125-1-2):8-18. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.07.004.
8. Kolik LG, Konstantinopolsky MA, Rybina IV, et al. Anxiolytic activity of dipeptide GB-115 after oral administration. *Bull Exp Biol Med.* 2013;155(2): 200-203.
9. Kozlovskaya MM, Kozlovskii II, Valdman EA, Seredenin SB. Selank and short peptides of the tuftsin family in the regulation of adaptive behavior in stress. *Neurosci Behav Physiol.* 2003;33(9):853-860.
10. Levounis P, Zerbo E, Aggarwal R. (Eds). Pocket guide to addiction assessment and treatment. Part II. Benzodiazepines. 2016:81-96 p.
11. Stein MD, Kanabar M, Anderson BJ, et al. Reasons for benzodiazepine use among persons seeking opioid detoxification. *J Subst Abuse Treat.* 2016;68:57-61. doi: 10.1016/j.jsat.2016.06.008.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОВЫХ СИСТЕМ МОЗГА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОЙ ПСИХОГЕННОЙ ТРАВМЫ У КРЫС

© Крицкая Д.В., Карпенко М.Н., Безнин Г.В., Цикунов С.Г.

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

Тяжелая психическая травма у людей приводит к различным заболеваниям, в частности к посттравматическим стрессовым расстройствам (ПТСР). Ранее нами на модели ПТСР у крыс, индуцированной психогенной травмой реальной угрозы собственной жизни в результате переживания ситуации смерти одного из партнеров от действий тигрового питона, показаны длительно сохраняющиеся расстройства депрессивного, агрессивного и исследовательского поведения у переживших стресс животных (Цикунов и др., 2016). Цель данного исследования: в условиях описанной выше модели ПТСР определить динамику изменений уровней моноаминов в гиппокампе, гипоталамусе и стриатуме на 1-й, 3-й, 10-й и 50-й дни после перенесенного витального стресса. Исследования показали. На протяжении 1-х суток после нанесения витального стресса обнаруживалось повышение уровня кортикостерона относительно группы

интактных животных. Выявлено повышение уровня норадреналина в стриатуме на 3-й и 10-е сутки после нанесения стресса относительно 1-х суток и интактной группы (контроль), а также в гиппокампе на 10-е сутки относительно 1-х суток и контроля. В гиппокампе наблюдалось снижение содержания дофамина на 1-е, 3-й и 10-е сутки относительно контроля при неизменном уровне содержания 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (3,4-ДФФУК), а также отношения 3,4-ДФФУК к дофамину, что указывает на сохранение исходной активности моноаминоксидазы. В гипоталамусе в уровне содержания дофамина и отношении уровня содержания 3,4-ДФФУК к дофамину различия не выявлялись, но при этом содержание 3,4-ДФФУК было сниженным относительно контроля на 1-е сутки, и относительно первых суток на 10-е. В стриатуме на 3-й сутки регистрировался повышенный уровень дофамина

в сравнении с интактными животными и первыми сутками после стресса. На 10-е сутки наблюдалось восстановление уровня дофамина, при этом содержание 3,4-ДФУК и его отношение к дофамину сохранялись без изменений. Однако на 50-е сутки отношение 3,4-ДФУК к дофамину оказывалось ниже, чем у интактной группы. В то же время различий в содержании серотонина и 5-гидроксииндо-

лилуксусной кислоты на 1-е, 3-и и 10-е сутки после стресса в стриатуме не выявлено. Таким образом, на модели ПТСР, вызванной витальным стрессом, выявлены длительно сохраняющиеся спонтанные перестройки активности нрадренергической и дофаминергической систем и дисбаланс моноаминовых систем мозга, что может лежать в основе расстройств поведения при ПТСР.

ИЗМЕНЕНИЯ МОНОАМИНОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА КРЫС ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

© **Крицкая Д.В., Карпенко М.Н., Цикунов С.Г.**

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

Пациенты, перенесшие тяжелые инфекции, часто имеют когнитивные нарушения и отклонения в поведении, сохраняющиеся в течение многих лет. Так, легкая форма когнитивных нарушений сепсисассоциированной энцефалопатии может ограничиваться неадекватностью поведения, нарушениями в эмоциональной сфере, сферах мышления, памяти, внимания; тяжелое течение сопровождаются делирием, психомоторное возбуждение и угнетение сознания. В основе таких нарушений может лежать дисбаланс нейромедиаторных систем мозга. В данном исследовании у крыс, получивших однократную интраперитонеальную септическую дозу липополисахарида, был измерен уровень кортикостерона в крови и содержания моноаминов в гиппокампе (ГК), стриатуме (СТ) и гипоталамусе (ГТ) на различных сроках после воздействия. Исследования показали, что в крови крыс на 1-е, 3-и, 10-е и 50-е сутки различий в содержании кортикостерона не выявлялось. Содержание норадреналина в ГТ не изменялось. В ГК уровень был повышенным на 10-е сутки относительно интактной группы, а также на 1-е и 3-и сутки после стресса, в СТ на 3-и и на 10-е сутки был выше, чем в интактной группе, и на 1-е сутки после стресса.

В ГК содержание 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и ее отношения к дофамину оставались неизменными, при этом на 3-и сутки снижалось содержание дофамина, к 10-м происходило восстановление. В ГТ различий не обнаруживалось в содержании дофамина и отношении ДОФУК к нему, содержание гомованилиновой кислоты и ДОФУК на 10-е сутки после стресса было выше относительно интактной группы, 1-х и 3-х суток после стресса. Отношение ДОФУК к дофамину оставалось неизменным на ранних сроках, однако на 50-е сутки оказывалось сниженным по сравнению с интактной группой, уровень ДОФУК был повышен на 3-и сутки относительно 1-х, а дофамина на 10-е сутки относительно 1-х. В СТ на 3-и сутки повышалось содержание серотонина относительно 1-х суток после стресса, различий в уровнях 5-оксииндолилуксусной кислоты не выявлялось. В ГТ на 10-е сутки относительно 1-х, 3-х и интактной группы оказывался повышенным уровень 5-оксииндолилуксусной кислоты. Таким образом, на протяжении 1,5 месяца после септического шока в гиппокампе, стриатуме и гипоталамусе крыс выявляется дисбаланс активности моноаминов, что может лежать в основе нарушений поведения.

КОРРЕКЦИЯ ЭНЕРГОДЕФИЦИТА В КАРДИОМИОЦИТАХ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

© **Крылова И.Б., Бульон В.В., Селина Е.Н., Родионова О.М.**

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

Энергодефицит является одним из наиболее значимых следствий острой ишемии миокарда, приводящих к структурно-функциональным нарушениям в кардиомиоцитах и в конечном счете к их гибели. Важная задача профилактики и терапии острого инфаркта миокарда — сохранение энергообеспечения ишемизированных клеток для про-

лонгации периода обратимых изменений в зоне ишемического повреждения. Для ее решения перспективным может быть использование регуляторов эндогенных механизмов защиты и адаптации миокарда к недостатку кислорода. Одним из таких механизмов является активация АТФ-зависимых K^+ -каналов митохондрий (миток_{АТФ}-каналы), кото-

рые играют ключевую роль в поддержании структурной целостности и функциональной активности митохондрий при ишемии. Второй механизм связан с увеличением роли гликолитического пути образования энергии при ограничении поступления кислорода в результате нарушения коронарного кровоснабжения. Однако быстрое истощение углеводных субстратов гликолиза ограничивает его возможность регуляции энергетического баланса. Стимуляция ресинтеза гликогена может рассматриваться как возможный путь обеспечения кардиомиоцитов гликолитической фракцией АТФ.

К числу природных соединений, участвующих в энергетической защите миокарда при ишемии, можно отнести пиримидиновый нуклеозид уридин и его фосфонуклеотиды. Известно, что эти соединения обладают высокой метаболической активностью: участвуют в синтезе РНК, ДНК, белков и образовании β -аланина — предшественника ацетил СоА, могут превращаться в уридиндифосфоглюкозу, которая является субстратом для синтеза гликогена. Установлено, что уридиндифосфат (УДФ) оказывает активирующее действие на митоК_{АТФ}-каналы.

Целью настоящей работы было изучение возможности коррекции энергетического обеспечения кардиомиоцитов с помощью уридин-5-монофосфата (УМФ) при острой ишемии миокарда у крыс.

Методы. В опытах *in vivo* на крысах самцах линии Вистар (300–350 г) воспроизводили модель острого инфаркта миокарда путем окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА). УМФ вводили внутривенно в дозе 30 мг/кг за 5 мин до ишемии. Ложнооперированным (наложение лигатуры без окклюзии) и контрольным (окклюзия ЛКА) животным вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Через 15, 30 и 60 мин после окклюзии в ткани миокарда определяли содержание АТФ, КФ, гликогена, лактата и пирувата. Для выявления участия митоК_{АТФ}-каналов в эффектах УМФ последний вводили на фоне блокады митоК_{АТФ}-каналов селективным блокатором 5-гидроксидеканатом (5 мг/кг). Для оценки влияния УМФ на доставку кислорода и субстратов в поврежденный миокард в опыте на изолированных по Лангендорфу перфузируемых раствором Кребса–Хенселейта сердцах крыс с окклюзией ЛКА определяли величину коронарного тока (КТ), измеряя количество перфузата, протекающего через сосуды сердца за 1 мин на 5, 10, 20, 30 и 60 мин острой ишемии. В опытной группе в перфузат добавляли УМФ 50 мкмоль/л.

Результаты. В результате окклюзии ЛКА у контрольных животных происходило резкое уменьшение содержания КФ и АТФ в ткани левого желудочка сердца. Максимальное падение КФ отмечено через 30 мин ишемии. До 60 мин эксперимента его уровень оставался в 2 раза ниже, чем у ложнооперированных крыс. Такая же тенденция наблюдалась и в от-

ношении АТФ. УМФ способствовал восстановлению АТФ до исходного уровня к 30 мин, а КФ — к 60 мин ишемии. Таким образом, УМФ способствовал нормализации энергетического обмена в ранние сроки острой ишемии миокарда. При введении препарата на фоне блокады митоК_{АТФ}-каналов его положительный эффект значительно ослабевал. Это свидетельствует в пользу предположения о том, что УМФ, превращаясь в УДФ, активирует митоК_{АТФ}-каналы, ограничивает набухание митохондрий и стабилизирует их структуру, обеспечивая возможность синтеза макроэргических соединений.

В условиях нарушения коронарного кровообращения увеличивается роль гликогена как энергетического субстрата. Однако запасы его в кардиомиоцитах малы и быстро истощаются. В нашем исследовании уже через 15 мин после окклюзии содержание гликогена в миокарде составляло 56 % от наблюдаемого у ложнооперированных крыс, а максимальное снижение было отмечено на 30 мин острой ишемии и составляло 52 %. При введении крысам УМФ содержание гликогена превышало контрольные значения в 1,4 раза через 15 мин и в 1,6 раза через 30 мин после окклюзии.

Ресинтез гликогена в ишемизированной ткани миокарда предполагает усиление гликолиза, промежуточным продуктом которого является пируват. В нашем эксперименте введение УМФ приводило к увеличению содержания пирувата на 88 % по сравнению с контролем. Усиление гликолиза может сопровождаться развитием ацидоза вследствие накопления лактата. У контрольных животных к 60 мин содержание лактата возрастало и в 3 раза превышало его уровень у ложнооперированных крыс. Несмотря на наличие признаков интенсификации гликолиза под действием УМФ, увеличения ацидоза не наблюдалось, а соотношение лактат/пируват к концу эксперимента у ложнооперированных, контрольных и получавших препарат животных составляло 11, 34 и 17 соответственно. Таким образом, пируват, образующийся в ходе гликолиза при участии УМФ, подвергался дальнейшим превращениям в ходе аэробного гликолиза.

Доставка субстратов и кислорода с током крови в область ишемического повреждения является необходимым условием для поддержания синтеза макроэргических соединений в кардиомиоцитах. На изолированных сердцах было показано, что через 60 мин после окклюзии ЛКА КТ уменьшался в 5,5 раза по сравнению с исходным уровнем. Под действием УМФ КТ усиливался и на 30 и 60 мин наблюдения был в 1,8 раза больше, чем у контрольных сердец с окклюзией ЛКА.

Заключение. Таким образом, УМФ может участвовать в коррекции энергетического обмена в кардиомиоцитах при острой ишемии миокарда, сохраняя структурно-функциональную целостность митохондрий и увеличивая субстратное обеспечение синтеза макроэргических соединений.

СТРЕССПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ОЛИГОПЕПТИДОВ — ГОМОЛОГОВ ФРАГМЕНТА АКТГ 15–18

© *Кудина О.В.¹, Штрыголь С.Ю.¹, Ларьяновская Ю.Б.¹, Колобов А.А.², Кампе-Немм Е.А.²*

¹Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины, Украина, Харьков, kudina81@mail.ru, shtrygol@mail.ru;

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, kolobov@hpb-spb.com

Исследована стресспротекторная активность серии пептидных гомологов фрагмента АКТГ15-18. На модели нервно-мышечного напряжения по Селле у крыс проведен скрининг стресс-протекторной активности пептидов под шифрами КК-1, КК-2, КК-3, КК-4, КК-5, КК-6, КК-9, КК-10, в результате которого для углубленного исследования отобраны пептиды под шифрами КК-1 и КК-5. Дальнейшее исследование проводили на модели острого иммобилизационного стресса (ОИС) (иммобилизация в течение 5 часов атравматичной фиксацией за конечности) в дозе 20 мкг/кг интраназально (и/н) в сравнении с препаратом пептидной структуры семаксом (20 мкг/кг и/н) за 30 мин до и после иммобилизации. Спустя 2 часа регистрировали двигательную активность, ориентировочно-познавательную деятельность, тревожность и вегетативные реакции в тесте «открытое поле». После декапитации (наркоз — тиопентал-натрий) извлекали печень и надпочечники для морфологического исследования.

В группе контрольной патологии наблюдали снижение локомоторной ориентировочно-исследовательской активности (на 50 %) и снижение

суммы всех видов активности (50 %). Пептид КК-5 нормализовал показатель суммы всех видов реакций (увеличение на 73 %). Достоверных различий между группами пептида КК-1 и семакса по тесту «открытое поле» не обнаружено.

В надпочечниках ОИС вызвал функциональное напряжение с элементами истощения на фоне повышения секреции катехоламинов. Исследуемые пептиды, превосходя семакс, снижали активность стероидогенеза, восстанавливали гистоструктуру, однако лидером по позитивному влиянию на надпочечники был пептид КК-5. В печени оригинальные пептиды, в отличие от семакса, нормализовали цитоархитектонику, уменьшали нарушения микроциркуляции, дистрофию, иммунопатологические реакции, восстанавливали уровень гликогена. Лидером по способности нормализовать гистоструктуру печени оказался пептид КК-1.

Таким образом, новые олигопептиды проявляют стресс-протекторные свойства на модели острого иммобилизационного стресса. Целесообразно дальнейшее изучение механизмов стресс-протекторного действия олигопептидов.

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ И НООТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ТИМОГЕНА

© *Кудрявцева Т.А.^{1,2}, Петленко С.В.², Краснов А.А.², Тиссен И.Ю.¹, Сафонова А.Ф.¹, Родионова О.М.¹, Евдокимова Н.Р.¹, Бычков Е.Р.¹, Шабанов П.Д.¹*

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, bychkov@mail.ru;

²ЗАО «МБНПК ЦИТОМЕД», Санкт-Петербург

Синтетический дипептид альфа-глутамил-триптофан (тимоген) относится к группе иммуномодуляторов и широко используется в клинической практике при различных нарушениях иммунной системы. Дальнейшие исследования тимогена направлены на выявление новых видов фармакологической активности, которые в последующем могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Целью настоящей работы явилось исследование ноотропной и противогипоксической активности тимогена.

Методы. Ноотропную активность препарата исследовали в методике условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) с центральным холинолитиком. Крысам внутрибрюшинно вводили тимоген в дозах — 0,1, 1,0, 10,0 мг/кг за 30 минут до введения центрального холинолитика метамизила. Для выработки УРПИ крысам наносилось электроболевое раздражение 0,3 мА при закрытой дверки между отсеками в течение 30 секунд. Препарат сравнения ноопепт вводили в дозе 1 мг/кг. Проверку сформированной УРПИ осуществляли через 24 часа. При формировании и воспроизведении УРПИ ре-

гистрировалось латентное время первого захода в темный отсек и рассчитывалось отношение латентного времени первого захода в темный отсек при воспроизведении УРПИ к латентному времени первого захода в темный отсек при формировании УРПИ. Антигипоксическую активность исследовали в тесте гемической гипоксии. Острую гемическую гипоксию создавали подкожным введением нитрита натрия в дозе 230 мг/кг. Тимоген вводили мышам внутрибрюшинно за 30 минут до начала эксперимента в дозах — 0,2, 2,0, 20,0 мг/кг. Препарат сравнения ноопепт вводили в дозе 1 мг/кг. В ходе эксперимента оценивали время наступления первых судорог и время гибели экспериментальных животных.

Результаты. Тимоген при однократном введении проявлял ноотропную активность в тесте УРПИ с центральным холинолитиком. Индекс, рассчитанный на основе времени захода животных в темную камеру при воспроизведении и формировании УРПИ, увеличивался на 171 % в группе животных,

получавших тимоген в дозе 0,1 мг/кг, по сравнению с группой животных, получавших метамизил. Однако следует отметить, что антиамнестические свойства препарата сравнения ноопепта, который широко используется в клинике при снижении памяти, проявлялись в большей степени и индекс латенции увеличивался на 294 % по сравнению с группой метамизила. При исследовании антигипоксических свойств тимогена было показано, что препарат в дозе 2 мг/кг при однократном введении достоверно увеличивал выживаемость животных в тесте гемической гипоксии на 22 %. Препарат сравнения ноопепт не влиял на выживаемость животных.

Заключение. Таким образом, в экспериментах на животных было показано, что тимоген наряду с иммуномодулирующими свойствами обладает ноотропной и антигипоксической активностью. Данная работа является этапом для более широкого исследования ноотропных и антигипоксических свойств тимогена в эксперименте и клинике.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КОРТЕКСИНА И НЕКОТОРЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

© Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.В., Верхоляк Д.В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград, evv.md@yandex.ru

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) по-прежнему относятся к числу приоритетных проблем современной медицины. В настоящее время терапия хронических НМК включает лекарственные препараты различных фармакологических групп: статины, антигипертензивные, вазоактивные, антитромботические, антиоксидантные средства и др. Перспективным направлением в лечении хронической НМК являются препараты, относящиеся к нейронспецифическим пептидам, одним из которых является кортексин, разработанный сотрудниками Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в Санкт-Петербурге.

Целью исследования было проведение сравнительного изучения влияния терапии кортексином и некоторыми антигипертензивными препаратами на развитие и прогрессирование неврологического дефицита у животных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Методы. Исследование выполнено на среднеактивных крысах-самцах линии Wistar массой 180–220 г. Для моделирования хронического НМК бодрствующих животных помещали в плексигласовые пеналы, размещенные по краям горизонтальной штанги центрифуги в строго краниокау-

дальном направлении, величина перегрузки при этом составляла 7 г в течение 5 мин при разгоне центрифуги до постоянной скорости через 5 с. Указанные манипуляции проводились однократно в день в течение 7 дней. Исследуемые вещества — кортексин (1мг/кг), валсартан (2 мг/кг), периндоприл (2 мг/кг) — вводились ежедневно однократно сразу же по окончании гравитационного воздействия. Интактные и животные контрольной группы в том же режиме получали физиологический раствор. Для оценки церебропротективного действия исследуемых соединений была использована бальная шкала оценки инсульта McGraw с некоторыми модификациями. Фиксируемыми параметрами являлись количество крыс в группе с признаками неврологического дефицита легкой (0,5–2,5), средней (2,5–5,5) и тяжелой (5,5–10) степеней неврологического дефицита.

Результаты. Установлено, что у всех животных, подвергшихся гравитационному воздействию, развивались стойкие явления неврологического дефицита. У животных контрольной группы экспериментальное ишемическое поражение мозга носило среднетяжелое и тяжелое течение. Неврологический дефицит у этих животных имел тен-

денцию к нарастанию к концу 7-х суток. Введение исследуемых препаратов, но в большей степени кортексина, приводило к постепенному регрессу неврологических нарушений у животных по мере наблюдения и на 7-й день после начала воспроизведения ишемического поражения, статистически значимое уменьшение параметров неврологиче-

ских симптомов по сравнению с контрольной группой животных было выявлено на фоне применения кортексина.

Заключение. Таким образом, применение кортексина на фоне хронической ишемии головного мозга способствует уменьшению выраженности неврологических нарушений.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРНАТРИЕМИИ НА ОСНОВЕ АНАЛОГА НОНАПЕПТИДОВ НЕЙРОГИПОФИЗА

© **Кутина А.В.**

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

Нонапептиды нейрогипофиза участвуют в регуляции водно-солевого обмена. В 2000-е годы при изучении эффектов вазотоцина на почки млекопитающих было показано, что он вызывает натрийурез; получен его аналог — дезамино-вазотоцин (дАВТ) с усиленным действием на экскрецию натрия. Цель работы — доклиническое исследование специфической фармакологической активности дАВТ и готовой лекарственной формы на его основе для коррекции гипернатриемии. Объектом исследования являлись здоровые аутбредные крысы линии Вистар. Проведена оценка натрийуретической активности дАВТ у здоровых крыс и на модели гипернатриемии. С применением клиренсовых методов изучен локус действия дАВТ в нефроне и роль подтипов рецепторов вазопрессина в реализации его эффектов. Использованы методы осмометрии, пламенной фотометрии, атомно-абсорбционной спектrophотометрии, биохимического и ионоселективного анализа. Показано, что дАВТ (0,1–1,5 мкг/кг) оказывает мочегонное и натрийуретическое действие, усиливает концентрирование мочи. Экскретируемая фракция натрия при действии дАВТ достигает 19%. дАВТ усиливает выведение калия, кальция и фосфатов, практически не влияет на выведение магния. Диуретическая активность дАВТ составляет ≈60%, а натрийуретическая — 100–130% от активности фуросеми-

да. Натрийуретический эффект дАВТ суммируется с действием калийсберегающих и тиазидных диуретиков. Пептид угнетает обратное всасывание натрия в дистальной части нефрона, предположительно в петле Генле, и повышает реабсорбцию воды в собирательных трубках почки. В отличие от действия большинства диуретиков, непосредственно блокирующих ионные транспортеры в апикальной мембране канальцевых клеток, эффект дАВТ на транспорт натрия в почках опосредован активацией вазопрессинового рецептора V_{1a} -типа. У крыс с экспериментальной гипернатриемией однократное введение дАВТ снижает уровень натрия и осмоляльность крови. Полученные результаты позволяют рассматривать дАВТ как средство для коррекции гипернатриемии. Использование дАВТ в качестве диуретика может увеличить эффективность фармакотерапии пациентов с повышенным уровнем натрия в крови и безопасность дегидратационной терапии у больных с высоким риском развития гипернатриемии из-за отсутствия чувства жажды или неадекватного потребления воды (при инсультах, черепно-мозговых травмах и других состояниях с нарушениями сознания).

Работа поддержана программами Президиума РАН 1.19_П и «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ ПОВЕДЕНИЯ У ZEBRAFISH

© **Лебедев В.А.¹, Лебедев А.А.¹, Бычков Е.Р.^{1,2}, Шабанов П.Д.^{1,2}**

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru;

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

Цель: исследовали поведение Zebrafish (*Danio rerio*) в тесте стресса новизны. Проведен фармакологический анализ действия анксиолитиков бен-

зодиазепинового ряда на примере феназепам. Активное плавание, адаптация к новой обстановке, короткий репродуктивный период, высокая пло-

витость и низкая себестоимость дают возможность использовать Zebrafish в качестве животных моделей для лабораторных исследований. Тест стресса новизны основывается на инстинкте поиска защиты от незнакомой обстановки погружением на дно, фризингом (обездвиживанием или «примерзанием») и снижением двигательного (и исследовательского) поведения.

Методы. В работе использованы 54 половозрелые рыбы Zebrafish в возрасте 6–8 месяцев. Для экспериментов оценки новизны применялся просмотрный аквариум (1,5 л, высота — 15 см, ширина — 7 см, длина в основании — 22 см, а в верхней части — 28 см). Аквариум был разделен чертой на 2 равные части, верхнюю и нижнюю. Рыбка помещалась сначала в мерный стакан 200 мл с растворенным фармакологическим веществом (или H₂O) на 5 мин, затем — на 5 мин в аквариум до тестирования (10 × 10 × 10 см³) и далее — в просмотрный аквариум на 6 мин. В последнем за каждую минуту опыта регистрировали двигательную активность, число переходов в верхнюю половину аквариума, время в последней, число и время фризингов. Для анализа использовали феназепам ОАО «Новосибхимфарм». Его растворяли в воде для аквариумов и применяли в трех дозах: 0,1, 0,5 и 1 мг/л. Поведение регистрировали автоматически

с помощью системы Noldus EthoVision XT7, которая позволяет просмотреть видеотреки рыбки. Система позволяет снимать показания как в цифровом выражении, так и визуально контролировать видеотрек.

Результаты. Было показано, что после адаптации (акклиматизации) к новой обстановке двигательная активность увеличивается, уменьшается время и число фризинга и увеличивается число переходов в верхнюю половину аквариума. Феназепам дозозависимо снижал по сравнению с контрольной группой рыб время фризингов, увеличивал число переходов в верхнюю половину аквариума и время плавания в последней. В ряде работ для изучения стресса новизны на уровень тревожности у Zebrafish было исследовано действие транквилизаторов. В то же время отечественный препарат феназепам, обладающий мощным анксиолитическим действием, ранее не был исследован у Zebrafish.

Заключение. В связи с вышесказанным в рамках настоящего исследования впервые проведен анализ анксиолитического действия феназепама у Zebrafish. Перспектива использования Zebrafish в качестве животных моделей в поведенческой фармакологии весьма существенна и не уступает (а даже по ряду позиций превосходит) исследованиям на грызунах.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ И ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

© *Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Бычков Е.Р., Хохлов П.П., Тиссен И.Ю., Бессолова Ю.Н., Яклашкин А.В., Потапкин А.М., Шабанов П.Д.*

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

Регуляторное влияние пептидов мозга сводится к особенностям действия фармакологических средств, которые включают в себя: 1) ноотропное действие, заключающееся в способности повышать устойчивость организма, в частности центральной нервной системы, к действию повреждающих факторов при сохранении уровня высших функций мозга; 2) способность оптимизировать метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов; 3) восстанавливать нарушенный метаболизм и преодолевать энергетический дефицит в нервных клетках; 4) оказывать антиоксидантный эффект; 5) прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спрутинга и выработки нейротрофических факторов; 6) препятствовать развитию нейрональной дегенерации [1].

Особое значение в настоящее время приобретает возможность пептидов модулировать эмоциональные состояния, в частности действовать на механизмы подкрепления. Посылкой для вы-

полнения настоящей работы послужили данные о возможном вовлечении рецепторов регуляторного пептида орексина 1-го типа (OX1R), локализованных в структурах расширенной миндалины головного мозга, в механизмы подкрепления и зависимости от аддиктивных средств. Системе расширенной миндалины (центральное ядро миндалины, прилежащее ядро, ядра шва конечной полоски, безымянная субстанция) принадлежит координирующая роль в формировании эмоциональных, обусловленных стрессом реакций, основными медиаторами в ней рассматриваются дофамин, глутамат, а также ряд нейроактивных пептидов (CRF, орексины, грелин, нейрокинины и др.) [1, 2]. Структурно система расширенной миндалины состоит из стриатоподобных ГАМК-ергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг-гормона, или CRF) и чувствительных к нему рецепторов. Она рассматривается как основа экстрагипоталамической системы CRF, влияя на стресс-зависимое поведение, инициируя

эмоционально-мотивированные ответы и опосредуя анксиогенные эффекты CRF. Исследованиями последних лет доказана высокая плотность OX1R в структурах расширенной миндалины.

Нейропептиды гипоталамуса орексины (наряду с другими нейропептидами) участвуют в механизмах подкрепления и пищевого поведения. Показано также участие орексинов в механизмах пробуждения (arousal) и поддержания уровня бодрствования. Нейропептиды головного мозга орексин А и орексин В (или гипокретин-1 и гипокретин-2 соответственно) образуются исключительно в гипоталамусе и действуют по типу нейромедиаторов на два связанных с G-белком рецептора, получивших название рецепторов орексина 1-го и 2-го типов (OX1R и OX2R). При этом найдено, что механизмы пробуждения и регуляции уровня бодрствования в большей степени связаны с активацией OX2R, в то время как регуляция системы положительного подкрепления — с активацией OX1R. Это предполагает возможность разработки фармакологических средств, избирательно вовлекающих OX1R- или OX2R-подтипы рецепторов орексинов для лечения аддикции и расстройств сна соответственно.

В настоящее время показана тормозная роль антагонистов OX1R в эффектах поведенческой сенситизации, условной реакции предпочтения места и реакции самовведения психостимуляторов. Однако исследование эффектов антагонистов OX1R затруднительно из-за их пептидной структуры и проблем проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В то же время не определено значение орексинов в механизмах подкрепления и зависимости, тем более в механизмах функционирования системы расширенной миндалины, запускающих позитивную эмоциогенную реакцию, в том числе и опосредованных наркотиками. В настоящей работе мы исследовали действие антагониста рецепторов орексина OX1R SB-408124 на вызванную психоактивными средствами активацию реакции самостимуляции латерального гипоталамуса при введении препаратов в желудочки мозга и при их локальном введении в структуры расширенной миндалины (ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины и медиальный отдел прилежащего ядра). Это позволяло уточнить роль рецепторов орексина в механизмах подкрепления и поведенческих компонентов зависимости от ряда психоактивных средств (фенамин, МК-801, тримеперидин).

Целью исследования было изучение значения рецепторов орексина OX1R структур расширенной миндалины (центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски, медиальный отдел прилежащего ядра) для реализации механизмов подкрепления и зависимости от некоторых наркотиков у крыс.

В результате проведенных исследований получены данные о некоторых общих механизмах

формирования зависимости от психоактивных средств в эксперименте на основе изучения роли орексинов в наркотических эффектах психостимуляторов (фенамин, МК-801) и гипноседативных средств (тримеперидин). Показано, что орексин А модулирует подкрепляющие (наркотические) свойства данных психоактивных веществ через структуры расширенной миндалины (центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски и медиальный отдел прилежащего ядра). В механизмы этой модуляции вовлекаются рецепторы орексина OX1R и дофамина, которые опосредуют прямую активацию латерального гипоталамуса через специфические проводящие пути (передний вентральный мозговой дофаминергический пучок). Блокируя OX1R в структурах расширенной миндалины, можно устранить подкрепляющие эффекты антагониста NMDA МК-801, а также значительно снизить эффекты фенамина и тримеперидина. В то же время системная блокада OX1R при введении их антагониста SB-408124 в желудочки мозга оказывает менее выраженный эффект в сравнении с внутривещным введением. Полученные результаты позволяют методически обосновать и адекватно оценить подкрепляющие свойства орексинов и их антагонистов в экспериментальных условиях с помощью относительно простых поведенческих тестов, основанных на изучении безусловного подкрепления (самостимуляция латерального гипоталамуса) у крыс. Наибольшей эффективностью действия обладал антагонист OX1R рецепторов SB-408124 при локальном введении в ядро ложа конечной полоски и центральное ядро миндалины. После введения в боковой желудочек SB-408124 обладал меньшей эффективностью действия на подкрепляющие свойства аддиктивных средств. На фоне блокады рецепторов орексина антагонистом OX1R SB-408124, введенным в боковой желудочек, ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины и прилежащее ядро, исследуемые психоактивные средства (фенамин, МК-801 и тримеперидин) снижали свое активирующее действие на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. Антагонист OX1R SB-408124 наиболее выражено блокирует подкрепляющие свойства антагониста NMDA рецепторов МК-801, и в меньшей степени — эффекты непрямого адреномиметика фенамина и агониста опиоидных рецепторов тримеперидина. Локальное введение антагониста OX1R SB-408124 в структуры системы расширенной миндалины может направленно подавлять механизмы центрального действия психостимуляторов и гипноседативных средств.

Заключение. В связи с этим антагонисты орексина типа SB-408124 могут рассматриваться как возможные перспективные средства профилактики и лечения зависимости от соответствующих аддиктивных средств.

Литература

1. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гор-мональные механизмы подкрепления. – СПб.: Н-Л, 2008. – 278 с.
2. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in ad- diction: reward, antireward, and emotional mem- ory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(Suppl.1): S32-S41.

ГИПОКСИЯ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕПТИДЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНИЦИАЦИИ РЕАКЦИЙ АДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ

© **Левченко О.С., Новиков В.Е.**

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Смоленск, os.levchenkova@gmail.com

В моделях острой гипоксии нами изучено влияние фармакологического (введение амтизола) и гипоксического (умеренная гипобарическая гипоксия) преко- ндиционирования (ПреК) на продолжительность жизни животных в разные периоды адаптации к гипоксии. Установлена более высокая эффективность комби- нированного ПреК (фармакологическое + гипокси- ческое) в сравнении с отдельным ПреК умеренной гипоксией или курсовым введением амтизола.

Целью данного исследования явилось изу- чение регуляторных белков, ассоциированных с адаптацией к состоянию гипоксии, как возмож- ных предикторов инициации реакций преко- ндиционирования в условиях нормоксии.

Методы. Эксперименты выполнены на крысах- самцах линии Вистар, которым в течение 6 дней про- водили комбинированное ПреК путем поочередного применения антигипоксанта амтизола и гипобариче- ской гипоксии (ГБГ). В первый, третий и пятый день эксперимента животным вводили внутривенно амтизол в дозе 25 мг/кг. Во второй, четвертый, шестой день моделировали умеренную ГБГ (разрежение воз- духа соответствовало высоте 5000 метров, экспози- ция 60 мин). Уровень эритропоэтина (ЕРО), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в сыворотке крови и гомогенате головного мозга, а также содержание гипоксией индуцированного фактора (HIF-1α) в гомо- генате мозга, определяли с помощью иммунофер- ментного анализа (планшеты для количественного измерения данных белков фирмы Cloud-Clone Corp., USA). Процедуру выполняли в соответствии с про- токолом, предоставленным производителем. Оцен- ку уровня регуляторных белков проводили в усло-

виях нормоксии через 1 ч после прекращения ПреК (ранний период преко- ндиционирования) и через 48 ч (поздний период преко- ндиционирования). Контролем служили интактные животные.

Результаты. Несмотря на то, что в условиях нормоксии HIF-1α подвергается протеасомной де- градации, в головном мозге интактных крыс было обнаружено его относительно высокое базовое со- держание. Применение комбинированного ПреК повышало уровень HIF-1α и ЕРО в гомогенате го- ловного мозга крыс в сравнении с интактной груп- пой, как в ранний, так и в поздний периоды ПреК. Закономерно, что экспрессия ЕРО повышается в условиях накопления HIF-1α. При оценке влияния комбинированного ПреК на уровень VEGF в мозге крыс в условиях нормоксии установлено, что ПреК приводит к увеличению уровня VEGF через 1 час после последнего предъявления фактора ПреК, а через 48 часов статистически значимых отличий не выявлено. В сыворотке крови опытных крыс от- мечено повышение уровня ЕРО в ранний и поздний периоды ПреК, содержание VEGF-A не изменялось.

Таким образом, под влиянием комбинированного ПреК в головном мозге экспериментальных живот- ных в условиях нормоксии повышается содержание регуляторных белков HIF-1α, ЕРО и VEGF, в плазме крови при этом возрастает уровень ЕРО.

Заключение. Такая закономерность изменений гипоксия-ассоциированных пептидов отмечена в ранний и поздний периоды преко- ндиционирования, что свидетельствует о возможности их исполь- зования в качестве биологических маркеров иници- ации реакций адаптации в условиях нормоксии.

МАЛЫЕ АПОЛИПОПРОТЕИНЫ: СТРУКТУРА, КЛАСТЕРИЗАЦИЯ, ГОМОЛОГИ

© **Лизунов А.В.**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, izya12005@yandex.ru

Суперсемейство малых аполипопротеинов по- зволяет осуществлять перенос липидов в плаз- ме крови, что обуславливает их антиатерогенный эффект. Исследования структуры и функций апо-

липопротеинов и их генов связано с вопросами исследования и поиска новых методов лечения и профилактики атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее консервативными структурами у семейства малых аполипопротеинов являются первые амфипатные структуры, состоящие из 33 аминокислотных остатков. Во вторичной структуре они образуют четко выраженные домены на N-конце белка [2]. Также характерной чертой является то, что многие положения, например 8 и 9 положения в 33 аминокислотных доменах, практически у всех аполипопротеинов занимают гидрофобные остатки пролина. Хотя структурной единицей амфипатной α -спирали является 11-аминокислотный повтор, 22-аминокислотный домен является базовой структурой для липидсвязывающих доменов.

Целью настоящей работы является создание схемы филогении генов суперсемейства малых аполипопротеинов позвоночных, отражающей эволюцию суперсемейства малых аполипопротеинов позвоночных. В задачи входило: 1) провести анализ нуклеотидных и аминокислотных баз данных позвоночных животных и составить базу данных нуклеотидных и аминокислотных последовательностей аполипопротеинов основных таксонов позвоночных; 2) провести анализ сходства первичных последовательностей аполипопротеинов с помощью компьютерных статистических методов; 3) составить схему кластеризации генов суперсемейства малых аполипопротеинов для разных групп позвоночных; 4) реконструировать филогению малых аполипопротеинов позвоночных.

Методы. В данной работе использовались базы данных аминокислотных нуклеотидных последовательностей серверов NCBI и Santa-Crus. Для построения множественного выравнивания использовался пакет программ Mega5. Для построения программ использовалась программа PhyML5.0 и MrBayes. Проводили скрининг баз данных аминокислотных последовательностей. За основу были взяты последовательности аполипопротеинов человека, так как они давно известны. Из найденных последовательностей отбирали те, позитивная гомология с которыми составляла не менее 40%. После того как первичная база аминокислотных последовательностей аполипопротеинов позвоночных была собрана, проводилось выравнивание по алгоритму clustalw с целью отбраковать все последовательности, не являющиеся последовательностями аполипопротеинов. Для генов малых аполипопротеинов каждой группы позвоночных проводили анализ их геномного окружения: собраны ли гены аполипопротеинов в кластеры у каждой из исследуемых групп позвоночных, сколько имеется типов кластеров аполипопротеиновых генов, какие гены аполипопротеинов входят в каждый из типов кластеров, есть ли типичные фланкирующие гены у этих кластеров. Результаты скрининга

геномных баз данных сводили в схемы кластеризации генов аполипопротеинов.

Полученные последовательности аполипопротеинов выравнивались по алгоритму clustalw с помощью программы Mega5 и разбивались на домены, число и последовательность доменов заносились в таблицу. Шаблоном для выделения доменов служило разделение на домены, предложенное в статье [1]. Далее проводилось выравнивание наиболее консервативных 33-аминокислотных доменов и 11-аминокислотных сегментов доменов 4 по алгоритму clustalw и построение дендрограммы методом maximum likelihood в программе MrBayes.

Результаты. Было идентифицировано 200 гомологов аполипопротеинов позвоночных. Для основных групп позвоночных были составлены схемы кластеризации генов аполипопротеинов. Гены аполипопротеинов группируются в три типа кластеров: *АпоА1*, *АпоА4*, *АпоА5* и *АпоС3* гены, фланкированные генами SIK-киназы и цинк-фингера ZPR1 (*АпоА*-кластер); *АпоЕ*, *АпоС1*, *АпоС2*, *АпоС4*, фланкированные генами *ТОММ40* и *clptm1* (*АпоЕ* кластер); *АпоА2* находится отдельно в кластере с генами *ТОММ40I* и группой генов *USP21*, *PPOX*, *B4GALT3*, *ADAMS4*, *NDUFS2*, *Fcelg*. Вид кластеров различен у разных групп. Так, у хрящевых рыб есть прото-*АпоА* кластер с гомологами *АпоА1* и *АпоА4*. У *Latimeria chalumnae* есть прото-*АпоА* кластер и прото-*АпоЕ* кластер с гомологами *АпоА4* вместе с *АпоЕ*. У костистых рыб произошла множественная дупликация генов аполипопротеинов, делетировался *АпоА* кластер и дублировался *АпоЕ* кластер. У амфибий возникает дупликация *АпоА1* и появляется *АпоА2* кластер. У рептилий появляется *АпоС3* ген. У птиц отсутствует *АпоЕ* кластер. У млекопитающих инвертирована группа генов после *АпоА2*. Схема кластеров представлена на рисунке 1.

Из построенной дендрограммы очевидно, что ближайшими к предковой форме являются гомологи аполипопротеинов *Petromyzon marinus* LAL1 и LAL2. Все гомологичные гены образуют отдельные ветви на дендрограмме. Отдельную ветвь образуют гомологи аполипопротеинов *Danio rerio*, обозначенные как *АпоА1,4* гомологи.

Выводы. Аполипопротеины возникли, судя по результатам исследования, еще у первых бесчелюстных. Ближайшим к предковой форме является LAL2 *Petromyzon marinus*. Эволюция генов аполипопротеинов шла путем серии последовательных дупликаций предкового гена с образованием кластеров. Первым кластером был *АпоА* кластер, схожий с кластером хрящевых рыб. *АпоЕ* и *АпоА2* кластеры возникли вторично. После формирования системы кластеров эволюция аполипопротеинов шла по пути увеличения числа генов аполипопротеинов в кластерах, домен-кодирующих сегментов в генах аполипопротеинов и вторичной делеции кластеров

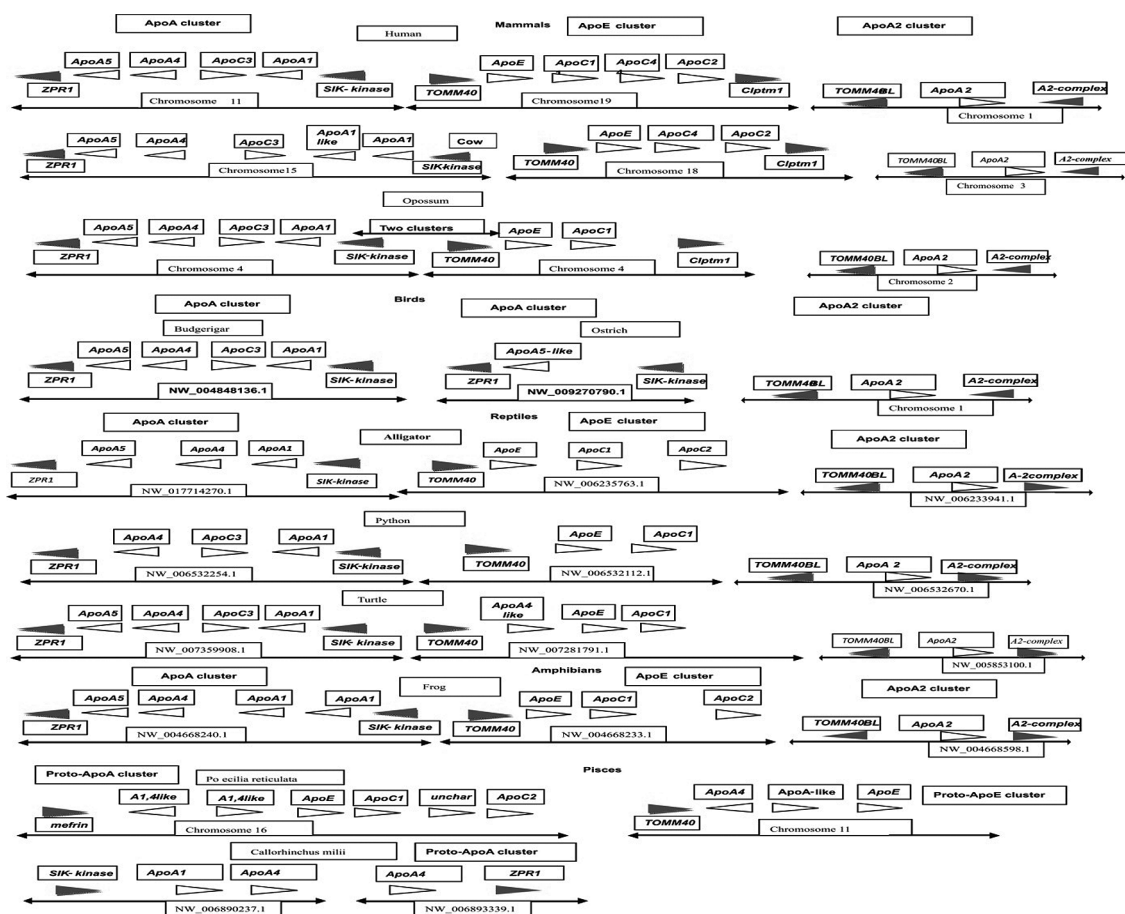


Рис. 1. Сравнительная схема кластеров аполипопротеинов у разных групп позвоночных животных

и отдельных генов внутри кластеров. Сумма этих процессов привела к современному разнообразию гомологов аполипопротеинов.

Литература

1. Li W.-H, Tanimura M, Luo C.-C, et al. The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure,

structure-function relationships, and evolution. *J Lipid Res.* 1988;29:245-265.

2. Tanaka M, Koyama M, Dhanasekaran P, et al. Influence of tertiary structure domain properties on the functionality. *Biochemistry.* 2008;47(7): 2172-2180. doi: 10.1021/bi702332b.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀

© **Литасова Е.В., Думпис М.А., Ильин В.В., Николаев Д.Н., Соколов А.В., Васильев В.Б., Пиотровский Л.Б.**

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

Изучение биологической активности фуллеренов и возможности их использования в биологии и медицине активно ведется, начиная с момента открытия фуллеренов в 1985 году. В отделе нейрофармакологии такие исследования проводятся уже более 20 лет. За это время показана противовирусная активность фуллерена C₆₀ в комплексе с поливинилпирролидоном, его влияние на культуры тканей, фотодинамическое и антиоксидантное действие пленок фуллерена. Проведены эксперименты по исследованию токсичности соединений на основе C₆₀, показано отсутствие выраженной токсичности. Высокая липо-

фильность молекулы C₆₀ дает возможность конструирования на ее основе системы доставки полярных молекул в ЦНС. Нами разработана такая система, для этого были выбраны два типа производных: полигидроксированные производные, содержащие в коре остатки аминокислот (6-аминогексановой кислоты и β-аланина), и ряд малонатных производных, отличающихся друг от друга числом и положением дикарбоксициклопропильных фрагментов, что и определяет их различие в липофильности. Однако использование фуллерена в дизайне лекарственных веществ ограничивается полным отсутствием сведе-

ний о метаболизме фуллерена C_{60} и его производных в организме. Поэтому нами была предложена модель возможного метаболизма этой молекулы под действием миелопероксидазы, фермента человека, для которого ранее была показана способность вызывать окислительную деградацию углеродных нанотрубок. Оказалось, что этот фермент полностью разрушает фуллереновый кор. Существенным отличием от воздействия миелопероксидазы на нано-

трубки, в случае с которыми для действия фермента требуется наличие дефектов в структуре, является то, что в случае использования фуллерена в виде нано C_{60} окислению подвергается молекула C_{60} , не имеющая дефектов в структуре. Таким образом, проводимые нами исследования открывают новые перспективы использования фуллеренов в целом и фуллерена C_{60} в частности — в биологии и, возможно, в дальнейшем и в медицине.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

© *Лосев Н.А., Шабанов П.Д.*

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

Известно, что холинергическая система является самой древней относительно других нейромедиаторных систем. Ацетилхолин (АХ) и ферменты, его синтезирующие и инактивирующие, обнаружены в ископаемых мхах и папоротниках того периода, когда растительность начала выходить на сушу. Кроме того, установлено, что в растениях АХ отвечает за всасывание воды и фотосинтез. В онтогенезе уже при формировании нервной трубки зародыша и нервного бугорка, из которого начинается миграция нейронов в различные органы и ткани, все мигрирующие нейроны изначально холинергические и лишь после достижения соответствующих мест (ганглии, миокард и т. д.) превращаются в адренергические или остаются холинергическими (в зависимости от их функционального назначения). В дальнейшем было показано, что АХ и его ферменты — синтезирующий (холинацетилаза) и разрушающий (ацетилхолинэстераза; АХЭ) — широко распространены по всему организму. Практически нет клетки и ткани в организме, где бы не были обнаружены АХ и его синтезирующие и инактивирующие ферменты [1]. Кроме того, обратили внимание на то, что АХ оказывал неодинаковое действие в различных органах и тканях. В одних органах он действовал подобно мускарину, а в других его эффект напоминал действие никотина. В связи с этим С.В. Аничков (1947) разделил все холинергические системы на мускариночувствительные (М-холинергические) и никотиночувствительные (Н-холинергические). Поэтому в плане поиска избирательно действующих соединений на М- или Н-холинорецепторы в отделе фармакологии НИИЭМ было синтезировано большое количество препаратов, среди которых были найдены избирательно действующие М- и Н-холиноблокаторы. С их помощью было установлено, что при блокаде М-холинореактивных биосистем повышается активность Н-холинореактивных, и наоборот, блокада Н-холинореактивных биосистем повышала

активность М-холинореактивных. И с другой стороны, стимуляция М-холинореактивных биосистем угнетала Н-холинореактивные, и наоборот. В связи с этим было сделано заключение, что между М- и Н-холинергическими механизмами в пределах единой холинергической системы организма имеет место реципрокное взаимодействие [2].

Если учесть, что в нервно-мышечных синапсах, синапсах симпатических и парасимпатических ганглиев, надпочечников, каротидных клубочков передача нервных импульсов осуществляется по Н-типу (Н-холиноцептивная), а в центральной нервной системе голубое ядро (адренергическое), компактная зона черной субстанции (дофаминергическая) и секреторные ядра гипоталамуса (высвобождающие рилизинг-факторы для гипофиза) так же, как и верхний шейный ганглий, Н-холиноцептивны, следовательно, можно допустить, что нервная координация функционирования различных органов и тканей в системе целостного организма осуществляется со стороны ЦНС посредством единого Н-холинергического механизма. Об этом свидетельствует и тот факт, что все Н-холинергические нервные волокна миелинизированы, большого диаметра, быстропроводящие. Н-холиноцептивные синапсы, в отличие от синапсов других медиаторных систем, не способны к суммации импульсов. На каждый проходящий нервный импульс следует мгновенный ответ.

В связи с тем что эффекты М-холиноблокаторов однонаправленны и синергичны с таковыми Н-холиномиметиков, а Н-холиноблокаторов — с эффектами М-холиномиметиков, возникла мысль сочетать в клинической практике применение М-холиноблокаторов с Н-холиномиметиками, а Н-холиноблокаторов с М-холиномиметиками. Поскольку М- и Н-холиномиметики для клинического применения практически отсутствуют, было решено использовать М- и Н-холиноблокаторы в комбинации с ингибиторами АХЭ. Известно, что АХЭ в обла-

сти холинергических синапсов инактивирует молекулы АХ после их контакта с холинорецептором. В случае подавления активности АХЭ ее ингибиторами (прозерин, эзерин, нивалин и др.) в области М- и Н-холинергических синапсов накапливаются эндогенно более высокие концентрации АХ, и, следовательно, усиливается передача нервных импульсов через холинергические синапсы. В случае предварительного применения М-холиноблокатора накапливающийся АХ под влиянием АХЭ будет стимулировать лишь Н-холинорецепторы, поскольку М-холинорецепторы уже заблокированы, и наоборот, при блокаде Н-холинорецепторов будет стимулироваться лишь М-холинорецепторы. Таким образом, эффективность холиноблокаторов значительно увеличивается при применении их в комбинации с синергичными им по направленности действия холиномиметиками. Апробация такого подхода к лечению больных с различными устойчивыми патологическими состояниями в условиях клиники показала его высокую эффективность. С учетом этиопатогенеза различных заболеваний использовали либо М-, либо Н-холиноблокатор и всегда ингибитор АХЭ на фоне уже заблокированных М и Н-холинорецепторов. Перечень заболеваний, при которых апробирован в клинике предлагаемый способ лечения, широк [3]. На все способы лечения получены авторские свидетельства или патенты и защищены клиницистами кандидатские и докторские диссертации. При лечении больных с различными патологическими состояниями, кроме больных паркинсонизмом, мы использовали лишь комбинации холинотропных веществ, отменив все другие препараты, и получали эффективность лечения не ниже, а часто даже выше в сравнении с традиционными методами лечения. Это было сделано умышленно для того, чтобы доказать базисность холинергической системы относительно других медиаторных систем организма. Вместе с тем возникает вопрос: можно ли увеличить эффективность холинотропных средств при

лечении больных с различными патологическими состояниями путем применения на их фоне препаратов со свойствами других медиаторных систем? Да, можно! Дальнейшие исследования показали, что при применении на фоне базисной холинергической терапии препаратов других медиаторных групп эффективность последних повышается на порядок или на два порядка, что влечет за собой снижение их доз и уменьшение побочных эффектов. Например, применение альфа-адреномиметика мезатона на фоне М-холиноблокатора метацина в комбинации с ингибитором АХЭ прозеринном позволяет уменьшить дозу мезатона на порядок и более, чтобы получить гипертензивный эффект, равный таковому при применении лишь одного мезатона. В связи с тем что различные патологические состояния со столь разной этиологией и патогенезом успешно корректируются посредством холинотропных средств, нами [1, 2] сформулирована концепция, состоящая в том, что холинергическая система является базисной (относительно других медиаторных систем), регулирующей вегетативную, соматическую, гормональную, иммунную, мнестическую и другие функции организма. Нормальное функционирование этой базисной системы обусловлено оптимальным уровнем реципрокного взаимодействия ее М- и Н-холинергических механизмов.

Литература

1. Лосев Н.А. О взаимодействии М- и Н-холинореактивных систем организма. Дальнейшее развитие идей С.В. Аничкова // Вестник нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. News of biomedical sciences. – 2001. – № 1. – С. 65–69.
2. Лосев Н.А. Фармакология в клинике (с учетом взаимодействия М- и Н-холинергических механизмов): Актовая речь на Ученом совете НИИЭМ АМН РФ 23 декабря 2007. – СПб.: НИИЭМ, 2007. – 65 с.
3. Лосев Н.А., Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Шабанов П.Д. Фармакология новых холинергических средств (фармакология — клинике). – СПб.: Арт-экспресс, 2015. – 368 с.

ИЗМЕНЕНИЕ ТЕПЛООВОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА МЫШИ ПРИ ВВЕДЕНИИ АНТИГИПОКСАНТА π Q1983

© Лучаков Ю.И.¹, Шабанов П.Д.²

¹ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, yulichakov@yandex.ru;

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

Одним из способов повышения устойчивости организма к гипоксии является применение антигипоксантов. Введение антигипоксанта π Q1983 достаточно эффективно противодействует гипоксии уже сразу после применения этого препарата. Механизм действия π Q1983 достаточно сложный.

Методы. В опытах на грызунах применение препарата π Q1983 на основе II-валентного цинка привело к резкому снижению температуры ядра организма. В опытах на мышах был применен этот препарат в дозах 10, 25, 50, 100 мг/кг при температуре окружающего воздуха, равного 22–24 °С. При этом всего

за один час температура ядра падала с 38 °С до 35, 33,8, 31,5 и даже до 29,5 °С соответственно. Такая низкая температура сохранялась около 6–8 часов.

Результаты. Выявленное большое снижение ректальной температуры возможно из-за резкого снижения теплопродукции после введения этого препарата. Для определения уровня падения метаболизма мыши при уменьшении температуры тела из-за введения препарата $\pi Q1983$ в работе была использована математическая модель организма мыши. В работе использована модель организма мыши в виде цилиндра радиусом 1,5 см, длиной 4 см, что обуславливает ее вес, равный 28 г. При этом внутренняя температура составляла 38 °С, а поверхностная — приблизительно на один градус меньше. Система уравнений, описывающая тепловое состояние организма животного, представлена в следующем виде:

$$\lambda_{я} \cdot \left(\frac{d^2 T_{я}}{dR^2} + \frac{1}{R} \frac{dT_{я}}{dR} \right) + q_{я} = 0, \text{ при } 0 < R < R_1 \quad (2.3)$$

$$\lambda_{об} \cdot \left(\frac{d^2 T_{об}}{dR^2} + \frac{1}{R} \frac{dT_{об}}{dR} \right) + q_{об} = 0, \text{ при } R_1 < R < R_2$$

$$\left. \frac{dT_{я}}{dR} \right|_{R=0} = 0 \quad T_{я}|_{R_1} = T_{об}|_{R_1}$$

$$\left. \frac{dT_{я}}{dR} \right|_{R_1} = \left. \frac{dT_{об}}{dR} \right|_{R_1} - \lambda_{об} \cdot \left. \frac{dT_{об}}{dR} \right|_{R_{об}} = \alpha \cdot (T_{об} - T_{ср})|_{R_{об}},$$

где $T_{я}$ и $T_{об}$ — температура в ядре и оболочке, соответственно; $q_{я}$ и $q_{об}$ теплопродукция единицы тканей ядра и оболочки; $\lambda_{я}$ и $\lambda_{об}$ — коэффициенты теплопроводности в тканях ядра и оболочки; α — коэффициент теплоотдачи; R_1 — радиус ядра, R_2 — радиус оболочки.

С помощью приведенной системы уравнений выяснено, что введение антигипоксанта $\pi Q1983$ в дозе 10 мг/кг приводит к уменьшению теплопродукции организма мыши на 13 % по отношению к норме. Введение антигипоксанта $\pi Q1983$ в дозе 25 мг/кг уже снижает величину теплопродукции на 23 %, а в дозе 50 мг/кг — приводит к снижению величины теплопродукции на 40 %. Если используем $\pi Q1983$ в дозе 100 мг/кг, то теплопродукция организма мыши снижается на 50 %.

Заключение. Таким образом, введение антигипоксанта $\pi Q1983$ сразу блокирует теплопродукцию мыши, воздействуя на метаболизм. При этом столь большое понижение температуры в организме крысы не приводит к терморегуляционным реакциям в виде дрожи, что говорит о влиянии этого препарата на нервную систему, прежде всего гипоталамуса. Следовательно, используя различные дозы антигипоксанта $\pi Q1983$, можно дозированно понижать теплопродукцию организма. Причем такое снижение теплопродукции продолжается от 6 до 8 часов.

УЧАСТИЕ СТРУКТУР РАСШИРЕННОЙ МИНДАЛИНЫ В ПОДКРЕПЛЯЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ НАРКОГЕНОВ

© *Любимов А.В., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.*

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

Структуры расширенной миндалины во многом обеспечивают эмоционально-мотивационные эффекты наркогенов. Морфологически система расширенной миндалины состоит из стриатоподобных ГАМК-ергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина (КРГ). Центральное ядро миндалины и ядра ложа конечной полоски являются центральным звеном в обеспечении эмоциогенных реакций, опосредуемых психонейроэндокринными механизмами. Ядра ложа конечной полоски посредством ГАМК-ергических нейронов активируют паравентрикулярные ядра гипоталамуса, обеспечивая высвобождение гипоталамического КРГ. В то же время ядра ложа конечной полоски через активацию системы КРГ связаны с голубым пятном, а через него имеют прямой выход на миндалину. Миндалина, в свою очередь, оказывает прямое тормозящее действие на ядра ложа конечной полоски, которые выполняют координирующую роль в осуществлении связанных с КРГ и классическими

медиаторами (дофамин, ГАМК, норадреналин) эмоциогенных реакций. В исследованиях лаборатории проф. П.Д. Шабанова показана возможность прямого управляющего действия со стороны центрального ядра миндалины на гипоталамус посредством механизмов, вовлекающих КРГ и дофамин.

Цель: изучить значение рецепторов КРГ, дофамин и ГАМК-структур расширенной миндалины (центральное ядро миндалины и ядро ложа конечной полоски) для реализации механизмов подкрепления и зависимости от наркогенов у крыс.

Методы. Для фармакологического анализа реакции самостимуляции использовался психомоторный стимулятор фенамин, синтетический опиатный анальгетик фентанил, барбитурат этаминал-натрий, опиоид лей-энкефалин, неизбирательный антагонист рецепторов КРГ астрессин, блокатор входящих Na^+ -каналов лидокаин, антагонист ГАМК_A-рецепторов бикикуллин, антагонист D₂-рецепторов дофамина сульпирид, антагонист D₁-рецепторов

дофамина SCH23390. Осуществлялось вживление электродов билатерально в латеральное гипоталамическое ядро и металлических направляющих канюль униполярно в правое центральное ядро миндалины в мозг крысам Вистар. Поведенческие эксперименты осуществлялись в камере Скиннера.

Результаты. Блокада рецепторов КРГ, дофамина, ГАМК, а также входящих ионных токов Na^+ в нейронах центрального ядра миндалины и/или в ядре ложа конечной полоски меняет подкрепляющие эффекты наркогенов (фенамина, фентанила, этаминала-натрия и лей-энкефалина). По степени угнетения самостимуляции вещества можно расположить в следующем порядке: КРГ > лидокаин > сульпирид > SCH23390. Блокада GA_{A} -рецепторов (биккуллин), входящих ионных токов Na^+ (лидокаин) или D_1 -рецепторов до-

фамина (SCH23390) в ядре ложа конечной полоски снижает, а блокада D_2 -рецепторов дофамина (сульпирид) умеренно повышает самостимуляцию латерального гипоталамуса. По степени угнетения самостимуляции вещества можно расположить в следующем порядке: лидокаин > SCH23390 \approx биккуллин.

Заключение. Полученные результаты доказывают необходимость учета кортиколибериновых механизмов подкрепления и возможности использования антагонистов рецепторов кортиколиберина для управления центральными механизмами стресса и зависимости. Использование антагонистов D_2 -рецепторов дофамина для коррекции подкрепляющих эффектов наркогенов нужно с учетом растормаживающего действия на эмоциональные механизмы гипоталамуса.

ВЛИЯНИЕ MET-GLU-HIS-PHE-PRO-GLY-PRO НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОНОВ НЕОКОРТЕКСА И ГИППОКАМПА БЕЛЫХ КРЫС В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

© *Малофей Ю.Б., Флейшман М.Ю.*

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Хабаровск, malofey2009@mail.ru

В настоящее время черепно-мозговая травма остается одной из главных проблем медицины как в нашей стране, так и за рубежом. С учетом важности морфологических изменений в определении характера и выраженности посттравматических проявлений целью настоящей работы явилось исследование влияния аналога адренкортикотропного гормона (АКТГ 4–10) — Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (MGHPPGP) на морфометрические и гистохимические показатели нейронов слоев II, V неокортекса собственно теменной доли (СТД) и поля CA1 гиппокампа белых крыс в посттравматическом периоде. В качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель «падающего груза»: металлический цилиндр массой 50 г падал с высоты 50 см на теменно-затылочную часть головы животного. MGHPPGP внутривенно вводили крысам через 3 часа после нанесения травмы, а в последующем на — 2-е, 3-е, 4-е и 5-е сутки в дозе 1 мг/кг массы тела. На 6-е сутки всех животных выводили из эксперимента. Методом компью-

терной морфометрии измеряли площадь сечения ядрышек, ядер и цитоплазмы нейронов слоев II, V неокортекса СТД и поля CA1 гиппокампа. Гистохимическое исследование головного мозга заключалось в определении концентрации нуклеиновых кислот (НК) в ядрышках, ядрах и цитоплазме нейронов слоев II, V неокортекса и поля CA1 гиппокампа. Результат оценивали измерением оптической плотности указанных структур при использовании зеленого спектра света. У крыс экспериментальной группы отмечено достоверное увеличение размерных характеристик ядрышек нейронов всех изученных локализаций. Также было найдено увеличение площади сечения ядер нейронов слоя V. Гистохимический анализ выявил у подопытных животных достоверное снижение концентрации нуклеиновых кислот в ядрышках, ядрах и цитоплазме нейронов слоев II и V СТД. Выявленное уменьшение концентрации нуклеиновых кислот может являться следствием увеличения размерных характеристик структур нейронов.

ЦЕРЕБРОЛИЗИН ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ЭТНИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ (НА ПРИМЕРЕ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ)

© Манвелян Э.А., Степанян С.А., Манвелян М.М.

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства образования и науки, Ставрополь, manveljan@rambler.ru

Проведен фармакоэпидемиологический анализ этнических и гендерных особенностей применения церебролизина при психофармакотерапии пациентов ГБУЗ «Ставропольская краевая клиническая психиатрическая больница № 1», страдающих депрессивными расстройствами: 164 мужчины и 197 женщин армянского, карачаевского, ногайского, славянского, туркменского этносов. Критериями включения в исследование были: этническая принадлежность и верифицированный диагноз (F30-F34; МКБ-10). Критерии исключения составили: возрастные ограничения; тяжелые сопутствующие заболевания, инфекционные болезни; зависимость от психоактивных веществ; принудительное лечение; диагнозы шизофрении, шизоаффективно-государственного расстройства.

Установлено, что церебролизин назначался туркменам (18,8 %), ногайцам (13,3 %), славянам (6,8 %) и карачаевцам (6,7 %), не применялся у армян. При этом мужчины из всех этносов получали равные суточные (2152 мг) и курсовые (21520 мг) дозы пептидного препарата.

Церебролизин в группах женщин чаще назначался ногайкам (11,8 %), реже — туркменкам (10 %), карачаевкам (6,7 %), наименее часто — армянкам (2,8 %), не использовался у славянок. Средние суточные дозы препарата, равные у армянок, ногаек и карачаевок ($2152,0 \pm 0,0$ мг), были больше, чем у туркменок ($1793,33 \pm 358,67$ мг; $p < 0,05$ по отноше-

нию к средним дозам у ногаек). Между тем средние курсовые дозы церебролизина были наибольшими у карачаевок ($43040,0 \pm 0,0$ мг), меньше — у ногаек ($29052,0 \pm 7532,0$ мг), армянок ($21520,0 \pm 0,0$ мг); наименьшие — у туркменок ($17933,33 \pm 3586,67$ мг; $p < 0,05$ по отношению к средним курсовым дозам у ногаек и карачаевок).

Анализ отличий между группами мужчин и женщин одного этноса показал, что средние разовые дозы церебролизина у туркменок были больше у мужчин, нежели у женщин ($p < 0,05$). Средние курсовые дозы препарата были выше у пациентов-туркменок ($p < 0,05$) и пациенток-карачаевок ($p < 0,001$) и ногаек ($p < 0,05$) по сравнению с использованными средними курсовыми количествами у женщин и мужчин соответствующих этносов.

Выводы. Церебролизин чаще назначался мужчинам, нежели женщинам. Одинаковой интенсивности, но более частое лечение препаратом получали туркмены, реже — ногайцы, славяне, карачаевцы. Нечасто, самыми высокими средними курсовыми дозами, наиболее продолжительно церебролизин применяли у карачаевок; наиболее часто, средними курсовыми дозами использовался у ногаек; реже всех, средней продолжительности курсовую терапию церебролизинотом получали армянки; наименее интенсивно, наименьшими средними суточными и курсовыми дозами препарат назначался туркменкам.

УЧАСТИЕ ЛИПОКСИГЕНАЗ В РЕГУЛЯЦИИ ГЛУТОКСИМОМ ТРАНСПОРТА Na^+ В КОЖЕ ЛЯГУШКИ

© Мельницкая А.В., Крутецкая З.И., Бутов С.Н., Крутецкая Н.И., Антонов В.Г.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, Санкт-Петербург, avtmelnitskaya@yandex.ru

Кожа амфибий — классический модельный объект для исследования трансэпителиального транспорта ионов. Ранее нами было показано, что транспорт Na^+ в коже лягушки модулируется окисляющими агентами. Обнаружено, что препарат глутоксим® (Г, динариевая соль окисленного глутатиона с нанодобавкой d-металла, «ФАРМА-ВАМ», Россия), приложенный к базолатеральной поверхности кожи, стимулирует транспорт Na^+ . Однако механизмы, лежащие в основе действия Г на транспорт Na^+ , во многом не ясны.

Арахидоновая кислота (АК) и ее метаболиты — важные сигнальные молекулы, участвующие в процессах внутри- и внеклеточной сигнализации и обладающие широким спектром физиологических и патологических эффектов. В эпителии почек и других реабсорбирующих эпителиях АК и ее производные участвуют в регуляции транспорта ионов и воды. Ранее нами было показано, что ингибиторы циклооксигеназы и блокатор липоксигеназы широкого спектра действия — нордигидрогуаретиковая кис-

лота (НДГК) — снижают транспорт Na^+ , а также подавляют стимулирующее действие Γ на транспорт Na^+ в коже лягушки. В связи с этим представлялось целесообразным исследовать роль липоксигеназного пути окисления АК в регуляции Γ транспорта Na^+ в коже лягушки. В экспериментах использовали блокатор всех известных типов липоксигеназ — НДГК, избирательный блокатор 5-липоксигеназ — кофеиновую кислоту и селективный блокатор 12/15-липоксигеназ — флавоноид байкалейн.

С применением метода фиксации потенциала показано, что преинкубация кожи со структурно различными ингибиторами липоксигеназ подавляет стимулирующее влияние Γ на транспорт Na^+ . Обна-

ружены также различия в степени ингибирующего влияния блокаторов липоксигеназ на действие Γ , наблюдаемые при приложении блокаторов липоксигеназ к апикальной или базолатеральной поверхности кожи. Можно предположить, что такие различия обусловлены разным белковым и липидным составом сигнальных комплексов, ассоциированных с апикальным и базолатеральным доменами поляризованных эпителиальных клеток.

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать ферменты и/или продукты липоксигеназного пути окисления АК в качестве участников сигнального каскада, запускаемого Γ и приводящего к стимуляции транспорта Na^+ в коже лягушки.

ГАЛОПЕРИДОЛ МОДУЛИРУЕТ Ca^{2+} -ОТВЕТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГЛУТОКСИМОМ И МОЛИКСАНОМ В МАКРОФАГАХ

© *Миленина Л.С., Крутецкая З.И., Наумова А.А., Бутков С.Н., Крутецкая Н.И., Антонов В.Г.*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, Санкт-Петербург, z.krutetskaya@spbu.ru

Сигма-1 рецепторы — уникальные лиганд-регулируемые молекулярные шапероны, локализованные в мембране эндоплазматического ретикулума на границе с митохондриями. Взаимодействуя с белками-мишенями, включая ионные каналы и рецепторы, они модулируют многие клеточные процессы. Обнаружено, что регулируя активность рецепторов инозитол-1,4,5-трифосфата, сигма-1 рецепторы модулируют процессы Ca^{2+} -сигнализации.

Ранее нами было впервые показано, что дисульфидсодержащие иммуномодуляторы глутоксим® (динатриевая соль окисленного глутатиона с d-металлом в наноконцентрации, «ФАРМА-ВАМ», Россия) и моликсан® (комплекс глутоксима и нуклеозида инозина, «ФАРМА-ВАМ») увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, вызывая мобилизацию Ca^{2+} из тапсигаргинчувствительных Ca^{2+} -депо и последующий депозависимый вход Ca^{2+} в макрофаги.

В связи с этим представлялось целесообразным исследовать возможное участие сигма-1 рецепторов в действии глутоксима и моликсана на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в перитонеальных макрофагах крыс. В экспериментах использовали антагонист сигма-1 рецепторов нейрорепептик галоперидол, широко применяемый для лечения шизофрении.

С использованием флуоресцентного Ca^{2+} -зонда Fura-2AM впервые показано, что преинкубация макрофагов с 30 мкг/мл галоперидола в течение 6 мин до введения 100 мкг/мл моликсана приводила к значительному подавлению как мобилизации Ca^{2+} из депо (в среднем, по данным 7 экспериментов, на $49,3 \pm 8,1\%$), так и последующего входа Ca^{2+} в клетку (в среднем, по данным 7 экспериментов, на $47,6 \pm 9,7\%$), индуцируемых моликсаном. Сходные данные были получены в опытах по влиянию галоперидола на Ca^{2+} -ответы, вызываемые 100 мкг/мл глутоксима. Показано также, что добавление 50 мкг/мл галоперидола на фоне развившегося входа Ca^{2+} , индуцированного моликсаном или глутоксимом, вызывает значительное (в среднем, по данным 12 экспериментов, на $51,4 \pm 9,0\%$) подавление депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги.

Результаты свидетельствуют об участии сигма-1 рецепторов в сигнальном каскаде, запускаемом глутоксимом и моликсаном в перитонеальных макрофагах крыс, а также указывают на нежелательность совместного применения в клинической практике препаратов глутоксима или моликсана и нейрорепептика галоперидола.

НЕЙРОПЕПТИДЫ ГИПОТАЛАМУСА КАК МАРКЕРЫ ТРЕВОЖНОГО СОСТОЯНИЯ В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

© *Миронова В.И., Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Ракицкая В.В.*

ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, vera@infran.ru

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — одно из наиболее распространенных стресс-индуцированных состояний на сегодняшний день. Однако биологическая основа ПТСР изучена недостаточно, что объясняет отсутствие высокоспецифичной и эффективной фармакотерапии. В последние десятилетия интенсивно изучаются нейроэндокринные механизмы развития ПТСР. Известно, что данное расстройство характеризуется нарушением функционирования гипофизарно-адренкортикальной системы (ГАС), обеспечивающей адаптацию организма в изменяющихся условиях окружающей среды. Причиной рассогласования звеньев ГАС является нарушение нейроэндокринной регуляции системы. Нейрогормоны гипоталамуса кортиколиберин и вазопрессин, как основные регуляторы и активаторы ГАС, играют ключевую роль в патогенезе тревожных расстройств, вызываемых стрессом, в том числе ПТСР. Однако нейроэндокринные механизмы формирования расстройства во многом остаются неизученными.

Целью работы было изучение активности гипоталамического звена кортиколиберин- и вазопрессинергической систем у самцов и самок крыс в модели ПТСР — «стресс–рестресс».

Методы. Анализировали поведенческие и гормональные характеристики (мониторинг активности ГАС), методом количественной иммуногистохимии оценивали экспрессию кортиколиберина и вазопрессина в паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса — центре нейроэндокринной регуляции.

Результаты. У самцов было обнаружено увеличение экспрессии кортиколиберина в ПВЯ гипоталамуса при формировании тревожного состояния в модели «стресс–рестресс». Наиболее существенные изменения в системе нейроэндокринной регуляции ГАС выявлены у самок крыс с низким уровнем эстрадиола (находившихся в момент экспозиции стрессорному воздействию в стадии эструса, а также у пренатально стрессированных крыс). Было обнаружено увеличение экспрессии кортиколиберина в ПВЯ гипоталамуса самок на 10-й день после рестресса и последующее восстановление уровня экспрессии до показателей контрольных групп на поздней стадии развития экспериментального ПТСР. Было показано увеличение экспрессии вазопрессина в ПВЯ гипоталамуса в ходе развития экспериментального ПТСР у самок крыс с низким уровнем эстрадиола в крови.

Заключение. Таким образом, можно сделать заключение о гендерной специфике нейроэндокринных механизмов формирования экспериментального постстрессового тревожного состояния у крыс. Механизмы формирования тревожного состояния у самцов можно охарактеризовать как кортиколиберинзависимые, тогда как у самок в формировании экспериментального ПТСР вовлечено преимущественно гипоталамическое звено центральной вазопрессинергической системы. Наибольшие изменения в системе нейроэндокринной регуляции наблюдались у самок с изначально низким уровнем эстрадиола в крови, что можно рассматривать как фактор, предрасполагающий к развитию экспериментальных постстрессовых состояний.

РОЛЬ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ ОРЕКСИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС С АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ (КРУШИНСКОГО–МОЛОДКИНОЙ)

© *Морина И.Ю., Михрина А.Л., Романова И.В.*

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

Известно, что орексинергические нейроны локализованы в перифорникальной области гипоталамуса. В ходе посттрансляционных изменений в нейроне из пре-проорексина образуется два активных

пептида: орексин-А и орексин-В, функциональное действие которых на нейроны-мишени может осуществляться через два типа G-белок-зависимых рецепторов. Орексин-иммунопозитивные отрост-

ки и рецепторы орексина выявлены в различных областях мозга, в частности в областях, где локализованы дофаминергические нейроны. Однако может ли дофамин влиять на орексинергические нейроны и участвовать в регуляции экспрессии предшественника орексина — неизвестно. Настоящее исследование было проведено, чтобы решить этот вопрос. Известно, что при судорожной готовности наблюдается дисбаланс катехоламинов, поэтому крысы линии Крушинского–Молодкиной (КМ) с аудиогенной эпилепсией были использованы как модель для исследования уровня орексинов на фоне изменения содержания дофамина.

Методы. В экспериментах использованы 4,5-месячные самцы крысы Крушинского–Молодкиной (КМ), предварительно тестированные на наличие судорожной готовности, и самцы Вистар. 1) Мозг быстро замораживали в сухом льду и вырезали гипоталамус. Половина гипоталамуса была использована для приготовления проб для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а другая половина — для выделения РНК. 2) Мозг фиксировали для иммуногистохимических исследований с помощью транскардиальной перфузии 4 % параформальдегидом.

Результаты. Исследование с помощью конфокального микроскопа двойной иммуногистохимической реакции у контрольных крыс свидетельствует о присутствии D1-рецепторов дофамина как непосредственно в орексинергических нейронах, так и в нейронах другой эргичности, локализованных рядом в перифорникальной области. С помощью ПЦР в реальном времени, сопряженной с обратной транскрипцией, выявлено увеличение экспрессии гена пре-проорексина в гипоталамусе крыс КМ (в 2 раза) по сравнению с крысами Вистар. Анализ иммуногистохимических реакций (АВС-ДАБ-метод) на препаратах фронтальных срезов мозга свидетельствует об увеличении оптической плотности орексина-А (на 22 %, $p < 0,05$) и орексина-В (на 26 %, $p < 0,05$) у крыс КМ по сравнению с крысами Вистар.

Заключение. Полученные данные впервые демонстрируют возможность прямого активирующего влияния дофамина на орексинергические нейроны гипоталамуса, а также свидетельствуют об увеличении уровня орексина у крыс КМ, что, по-видимому, вносит определенный вклад в нарушение интегративных взаимодействий между различными нейротрансмиссивными системами мозга при судорожной готовности.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 1,2-ДИАЗАЦИКЛОПРОПАНА ДИАЗЛЕПТИНА

© *Морозов А.И., Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р.*

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

Изучали потенциальные нейролептические свойства производного 1,2-диазацклопропана диазлептина в поведенческих, биохимических и электрофизиологических моделях. Диазлептин оказывал депримирующее действие в «открытом поле», антиглутаматное действие в «глутаматной модели шизофрении», улучшал когнитивные процессы у грызунов (облегчал выработку и сохранение УРПИ). В то же время диазлептин не влиял на феномен «вертикализации» у мышей, не вызывал каталепсии и не проявлял антагонизма с фенамином («дофаминовая модель шизофрении»), что характерно для типичных и атипичных нейролептиков, обладающих антидофаминергическим действием (галоперидол, оланзапин). Важно отметить, что диазлептин проявлял указанные выше свойства во всем диапазоне исследованных доз (5–10–25 мг/кг). Как правило, в опытах не регистрировали типичный дозозависимый эффект диазлептина. Например, если депримирующее действие в «открытом поле» несколько увеличивалось с возрастанием дозы, то облегчение выработки и сохранения УРПИ регистрировали во всех дозах (5–10–25 мг/кг). Диазлептин 25 мг/кг при хроническом введении (5 дней)

умеренно повышал уровень серотонина и снижал концентрацию 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в стриатуме. При этом соотношение 5-ГИУК/серотонин снижалось (замедление обмена серотонина). В то же время диазлептин ни в одном из тестов не выявил дофаминергического действия, которое было характерно для препаратов сравнения — галоперидола 1 мг/кг и оланзапина 5 мг/кг. В модели с исследованием клеточных механизмов действия диазлептина на изолированных нейронах моллюска показано, что препарат в широком диапазоне концентраций (от 1 мкМ до 10 мМ) вызывал урежение частоты импульсной активности изолированных нейронов, которое происходило на фоне незначительной гиперполяризации. В этих же условиях эксперимента диазлептин подавлял входящие натриевые и кальциевые токи и оказывал двухфазное действие на медленные калиевые токи: в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М диазлептин их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях — снижал. Все сказанное выше подтверждает наличие атипичного нейролептического (антипсихотического) эффекта у диазлептина, механизмом которого является антиглутаматный

и функциональный антисеротониновый эффект, а также прямое снижение импульсной активности нейронов. Эффективной дозой диазлептина для поведенческих исследований следует считать

дозу 10 мг/кг. Ее повышение вызывает более значимый депримирующий эффект, а уменьшение дозы до 5 мг/кг — появление ноотропоподобного действия.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ В РЕАЛИЗАЦИИ ФЕНОМЕНА ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© **Новиков В.Е., Левченкова О.С.**

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск, nau@sgma.info; os.levchenkova@gmail.com

Целью данного исследования явилось изучение сигнального этапа механизма реализации феномена комбинированного прекондиционирования с использованием амтизола и гипобарической гипоксии.

Методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар. В эксперимент были взяты низкоустойчивые к гипоксии крысы. Опытным животным в течение 6 дней проводили комбинированное прекондиционирование (ПреК) путем поочередного применения антигипоксанта амтизола и гипобарической гипоксии (ГБГ). В первый, третий и пятый день эксперимента животным вводили внутрибрюшинно амтизол в дозе 25 мг/кг. Во второй, четвертый, шестой день моделировали умеренную ГБГ (разрежение воздуха соответствовало высоте 5000 метров, экспозиция 60 мин). Уровень гипоксией индуцированного фактора (HIF-1 α), эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и киназы гликогенсинтазы-3бета (GSK-3 β) в гомогенате головного мозга определяли с помощью иммуноферментного анализа, для чего использовали планшеты для количественного измерения данных белков в гомогенатах тканей крыс (фирмы Cloud-Clone Corp., USA). Оценку уровня регуляторных белков проводили через сутки после моделирования ишемии. Острую ишемию головного мозга моделировали путем одномоментной двухсторонней перевязки общих сонных артерий (ОСА) под наркозом (хлоралгидрат 400 мг/кг внутрибрюшинно). Опытным крысам ишемию мозга моделировали спустя 1 ч после прекращения ПреК (ранний период) или через 48 ч (поздний период), контролем служили животные с ишемией.

Результаты. У контрольных животных с ишемией уровень HIF-1 α через сутки после перевязки ОСА был выше в сравнении с интактной группой контроля на уровне статистической тенденции, что свидетельствует об увеличении экспрессии белка HIF-1 α сразу после моделирования ишемии мозга. Содержание EPO также повышалось в группе жи-

вотных с ишемией, что закономерно, так как экспрессия EPO повышается в условиях накопления HIF-1 α . При определении уровня фактора VEGF, отражающего индукцию HIF-1 α -зависимого ангиогенеза, в гомогенате мозга крыс с ишемией не было обнаружено отличий от группы интактного контроля. Уровень GSK-3 β через 1 сутки после операции также не отличался от интактного контроля.

Применение комбинированного режима ПреК до моделирования ишемии сопровождалось снижением уровня HIF-1 α в гомогенате мозга через сутки после перевязки ОСА как в ранний период моделирования ишемии, так и в поздний. В ранний период ПреК уровень EPO не отличался от значений интактного контроля. В поздний период ПреК уровень EPO был выше значений интактного контроля и не отличался достоверно от значений группы с ишемией. По уровню VEGF различий с интактным контролем и контролем с ишемией не наблюдалось в ранний период. В поздний период адаптации (ишемия через 48 часов) наблюдалось увеличение VEGF в сравнении с группой раннего ПреК. VEGF относится к HIF-1 α -зависимым генам и является маркером долгосрочной адаптации организма к гипоксии. У опытных животных с ПреК содержание GSK-3 β было значимо ниже как в ранний, так и поздний периоды ПреК в сравнении с группой контроля с ишемией.

Заключение. Таким образом, в механизме протективного эффекта комбинированного ПреК с использованием амтизола и ГБГ при ишемии мозга, по всей видимости, сигнальную роль в индукции процессов адаптации выполняют регуляторные белки HIF-1 α , EPO и VEGF. Под влиянием комбинированного ПреК их содержание в головном мозге экспериментальных животных стабилизируется на уровне контроля. Угнетение активности фермента GSK-3 β может приводить к торможению индукции митохондриальной поры. Такая закономерность изменений регуляторных белков отмечена в ранний и поздний периоды ПреК.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В СХЕМЫ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

© Павлова М.В., Ершова Н.С., Виноградова Т.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Арчакова Л.И.

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, mv@spbniif.ru

Необходимость длительного непрерывного приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) при туберкулезе легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (ШЛУ МБТ) нередко приводит к появлению нежелательных реакций у пациентов и создает трудности для проведения полноценного курса лечения.

Цель работы: проанализировать эффективность терапии и переносимость ПТП у пациентов с туберкулезом легких с ШЛУ МБТ, получающих лечение с применением бедаквилина (Bq) — препарата нового поколения.

Методы. В исследование включены пациенты с туберкулезом легких с ШЛУ МБТ: в 1-й группе (основная, $n = 27$) в схемах терапии использовали Bq; во 2-й (контрольная, $n = 32$) — стандартный режим химиотерапии. Группы сопоставимы по анамнестическим, клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам (ШЛУ МБТ). Всем пациентам исходно выполняли электрокардиограмму в связи с данными о кардиотоксичности Bq. Изменений на ЭКГ в обеих группах не выявлено. Эффективность лечения оценивали по клинико-рентгенологическим показателям и прекращению бактериовыделения. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программы Statistica 8.

Результаты. К 2 месяцам лечения у всех пациентов обеих групп отмечена положительная кли-

нико-рентгенологическая динамика. Прекращение бактериовыделения к этому сроку достигнуто у 9 (42 %) пациентов, получавших Bq, в контрольной — у 4 (12,5 %). К 6 месяцам положительная клинико-рентгенологическая динамика продолжалась у всех пациентов, в основном в виде рассасывания части очагов, уменьшения инфильтративных изменений; негативацию мокроты регистрировали достоверно чаще в основной группе (у 18 (85,7 %) против 17 (53 %) в контроле, $p < 0,05$).

Тяжелых и средней тяжести нежелательных явлений у пациентов, получавших Bq или стандартную терапию, не выявлено. Нежелательные реакции легкой степени, в основном гепатотоксические, с повышением активности АЛТ в 2 раза без клинических проявлений, выявлены у единичных больных в обеих группах (у 5 и 6 соответственно), и были устранены без отмены ПТП назначением гепатопротекторов. Со стороны сердечно-сосудистой системы имели место кардиотоксические отклонения в виде нарушения проводимости, синусовой тахикардии: у 6 пациентов в основной и у 5 — в контрольной группах.

Заключение. Таким образом, эффективность противотуберкулезной терапии с применением бедаквилина достоверно выше по сравнению со стандартными режимами. Возникновение нежелательных реакций в группах достоверно не различались.

АДАПТОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИПРОЛИНОВ

© Петровская А.Ю., Захарова М.Н., Федорова Т.Б., Вдовиченко В.П., Петровский А.К., Смирнов Н.А., Федоров В.Н.

ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, rector@yuma.ac.ru

Воздействие на человека чрезмерных по своей интенсивности или необычных факторов внешней среды приводит к снижению его работоспособности, раннему проявлению ряда заболеваний и, как следствие, к снижению качества и продолжительности жизни. Адаптогены — лекарственные средства,

повышающие неспецифическую сопротивляемость организма и увеличивающие его устойчивость к различным неблагоприятным воздействиям. Однако защитное действие применяемых адаптогенов далеко не абсолютно, а подавляющее большинство из них обладает рядом нежелательных эффектов,

что диктует поиск более эффективных и безопасных препаратов. Для этой цели предложены аналоги регуляторных пептидов (РП), в частности производные N-ПРОЛИН-ГЛИЦИН-ПРОЛИНА: семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), проглипрол (Pro-Gly-Pro) и ПР_{6,9} (His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro) — препарат, созданный на основе фрагмента АКТГ_{6,9}. Для исследования адаптогенных свойств глипролинов использовался трехэтапный скрининг. На I этапе препарат испытывался на моделях гипоксии и мышечных нагрузок. Здесь происходил отсев веществ с низкой или сомнительной адаптогенной активностью. Если у исследуемого соединения в обоих испытаниях был достаточно высокий защитный индекс, то оно переходит на II этап, на котором моделировался иммобилизационный стресс, так как обязательным свойством адаптогена является стресспротективная активность. В случае подтверждения высокого КАЭ, препарат подвергался исследованию на III этапе скрининга, куда вводились модели альтернативного (гипо- и гипертермия) и комплексного (плавание в условиях гипоксии) воздействия. Препаратами сравнения были выбраны экстракт элеу-

терококка (ЭЭ) и пантокрин. Итоги скрининга глипролинов на адаптогенную активность показали, что семакс, селанк, проглипрол и ПР_{6,9} обладают достоверным адаптогенным действием, формирующимся после первого их введения. Судя по среднему КАЭ их адаптогенная активность сопоставима с ЭЭ (селанк) и пантокрином (остальные препараты). Проглипрол был лидером по противогипоксической и актопротекторной активности, семакс лучше всех защищал при стрессе и гипертермии, селанк — при плавании в условиях гипоксии и при гипотермии. С учетом полученных данных выстраивается следующий ряд адаптогенной активности препаратов: селанк ≥ ЭЭ > семакс ≥ проглипрол > ПР_{6,9} ≥ пантокрин. Курсовое (14-дневное) применение препаратов повышало их протекторные свойства. Так, курсовое применение семакса повышало переносимость мышечных нагрузок и гипотермии; селанка и проглипрола — мышечных нагрузок, стресса и гипотермии; ПР_{6,9} — иммобилизационного стресса. При использовании проглипрола стресс- и хладпротективная активность в полном объеме формируется лишь при курсовом его применении. То же относится и к стресспротективной активности ПР_{6,9}.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ В РЯДУ ГЛИПРОЛИНОВ

© *Петровский А.К., Петровская А.Ю., Федорова Т.Б., Вдовиченко В.П., Смирнов Н.А., Федоров В.Н.*

ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, rector@yuma.ac.ru

По данным ВОЗ, в мире не менее 2 млрд человек страдают патологией печени, причем смертность пациентов с данной патологией за последние 20 лет увеличилась вдвое. Широкая распространенность токсических (в том числе и лекарственных) гепатитов, рост хронических форм болезни, приводящих к снижению трудоспособности населения, определяют многогранность проблемы терапии поражений печени и актуальность ее исследования специалистами разных областей. В качестве патогенетической терапии поражений печени используются гепатопротекторы, подбор которых производится с учетом ведущего механизма развития заболевания. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Однако терапия гепатопротекторами часто не приводит к должному клиническому эффекту и не лишена ряда отрицательных сторон. Это диктует поиск более эффективных и безопасных препаратов, к которым можно отнести препараты, созданные на основе олигопептидов из семейства гликопролинов: се-

макс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), проглипрол (Pro-Gly-Pro) и ПР_{6,9} (His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro) — препарат, созданный на основе фрагмента АКТГ_{6,9}. В качестве модели для скрининга возможной гепатопротективной активности глипролинов была выбрана жесткая модель смертельного токсического тетрахлорметанового гепатита. Для его моделирования белым крысам вводилась доза DL₅₀ четыреххлористого углерода — 9,6 мл/кг, которая определялась в предварительных исследованиях. Анализируемыми критериями являлись процент выживаемости, продолжительность жизни погибших животных, весовой коэффициент печени у выживших животных. Исследование показало, что все исследуемые глипролины обладали гепатопротективной активностью. Так, при введении смертельной дозы четыреххлористого углерода они все повышали выживаемость животных с 53 до 70–90 % (более активен был семакс), в 1,5–2 раза удлиняли продолжительность жизни погибших белых крыс (наиболее выражено селанк) и препятствовали повышению весового коэффициента печени у выживших животных. В последнем случае более активны были семакс, селанк и глипропол, которые практически

предупреждали изменение данного показателя. На основе полученных данных, выстраивается следу-

ющий ряд гепатопротективной активности препаратов: селанк \geq семакс $>$ проглипрол $>$ ПР₆₋₉.

АНТИДЕПРЕССИВНАЯ И АНКСИОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ УМБЕЛЛИФЕРОНА У КРЫС

© Привалов К.А., Мызников Л.В., Бычков Е.Р., Бессолова Ю.Н., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru

Анализ 12 синтетических производных умбеллиферона (7-оксикумарина) показал, что выраженным активирующим действием на эмоциональные, двигательные и исследовательские компоненты поведения в «открытом поле» исследуемые соединения не обладают. Депримирующий тип действия выявлен у части исследованных соединений, поскольку они снижали горизонтальную и вертикальную активность крыс в «открытом поле». Антиагрессивное действие в тесте «интродер-резидент» выявлено у соединений ОНФ-96 и ОНФ-99, являющихся морфолиновыми производными оксикумарина. При этом ОНФ-99 обладало антидепрессантными свойствами, тогда как соединение ОНФ-96 не выявило активности в тесте Порсолта.

Следовательно, исследованным синтетическим производным 7-оксикумарина присущи преимущественно психоугнетающие свойства, при этом для соединения ОНФ-99 характерна депримирующая и антидепрессантная активность, оба соединения ОНФ-96 и ОНФ-99 обладают выраженными антиагрессивными свойствами, причем первый из них по спектру действия ближе к анксиолитикам (транквилизаторам). Следовательно, полученные данные позволяют сделать вывод, что синтетические производные 7-оксикумарина ОНФ-96 и ОНФ-99 являются высокоактивными фармакологическими средствами, которые в разной степени оказывают антидепрессивный и анксиолитический эффекты.

РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ И ЛИЧИНОК *Danio rerio* ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРЕПАРАТА «ВИРУТЕР»

© Прошин С.Н.¹, Блаженко А.А.², Качанов Д.А.¹, Лапкина Г.Я.¹, Тапильская Н.И.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, psnjns@rambler.ru;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург

По сравнению с другими модельными объектами, такими как плодовая мушка *Drosophila melanogaster* и червь *Caenorhabditis elegans*, между геномом человека и рыбки Zebrafish (*Danio rerio*) установлена сильная консервативная связь. Это делает тропическую рыбку отличной моделью для изучения комплексных биологических процессов, таких как развитие нервной, сердечно-сосудистой и гемопоэтической систем, а также ангиогенеза, апоптоза и токсических эффектов различных факторов.

Цель: оценить эффективность препарата «Вирутер», которая определялась выживаемостью эмбрионов и личинок *Danio rerio* по окончании эксперимента.

Методы. Исследование проводилось на рыбках *Danio rerio* природного окраса ($n = 24$). Рыбки содержались в просторных аквариумах при температуре воды $+21$ °C отдельно самки ($n = 12$) и самцы ($n = 12$) в течение двух суток при стандартных компонентах

грунта, стандартной аэрации и pH воды. Далее через двое суток самцов и самок в соотношении 4 : 3 пересаживали в один аквариум, в котором температура воды составляла $+23$ °C. Для оценки эффективности препарата «Вирутер» в выживаемости эмбрионов данного вида собранную икру в количестве 64 штук размещали в отдельных лунках. В эксперименте тестировали три концентрации препарата «Вирутер»: 50 мкг (доза I), 1,3 мкг (доза II) и 0,0325 мкг (доза III) на лунку (200 мкл). Эксперимент проводили в течение 8 суток и оценивали три параметра: кровообращение, выход личинки из икринки и как движение эмбриона внутри икринки, так и движение появившейся личинки. Исследуемые параметры оценивались по критерию χ^2 .

Результаты. На 1-е сутки в контроле кровообращение регистрировалось у всех эмбрионов, а движение определялось с частотой 21,4 %. При исследовании препарата в дозе I кровообращение у эмбрионов регистрировалось с частотой 37,5 %, а движение определялось с частотой 21,4 %.

а движение с частотой 6,25 %. При исследовании препарата в дозе II кровообращение выявлялось у всех эмбрионов, тогда как движение с частотой 46,6 %. При исследовании препарата в дозе III кровообращение выявлялось у всех эмбрионов, движение у 18,75 %. На восьмые сутки мы оценивали только активное передвижение личинки по экспериментальной лунке, так как все остальные показа-

тели 100 % для выживших эмбрионов. Эксперимент на восьмые сутки показал, что в контроле активно двигаются, удовлетворительно развиваются 37,5 % от первоначально взятых живых эмбрионов. Доза I — 50 %. Доза II — 81,25 %. Доза III — 75 %.

Вывод. Наилучшая выживаемость в эксперименте Э2 (средняя доза (доза — II) препарата «Вирутер»).

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ CRH АСТРЕССИН СНИМАЕТ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

© *Пшеничная А.Г.¹, Лебедев А.А.¹, Бычков Е.Р.^{1,2}, Якушина Н.Д.¹, Бессолова Ю.Н.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}*

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru;

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

Вопрос о влиянии внешней среды на формирование механизмов поведения представляется одним из ключевых в понимании основных принципов развития и самоорганизации мозга. Стресс социальной изоляции в раннем постнатальном периоде может вызвать нарушения в функционировании нейромедиаторных систем мозга, а также в становлении нейроэндокринных взаимодействий, что ведет в дальнейшем к стойкой модификации нейроэндокринных, иммунных и висцеральных реакций взрослого организма. Социальная изоляция в онтогенезе может также изменять исходный психоэмоциональный статус и определять резистентность и способность к адаптации. Исследовали действие неселективного антагониста рецепторов CRH астрессина при интраназальном введении на отдаленные эффекты хронической социальной изоляции (в течение 5 недель после отъема от матери) в отношении исследовательского и эмоционального поведения у крыс. Социальные воздействия применяли с 21-го

по 93-й день жизни. В «открытом поле» у крыс, выращенных в изоляции, наблюдали более высокий уровень двигательной активности по сравнению с контрольными животными. Оценка тревожно-фобического состояния, а также исследование поведения в приподнятом крестообразном лабиринте выявили более высокие уровни тревожности и страха у крыс, выращенных в изоляции. После интраназального введения астрессина (1 мкг/мкл объемом 20 мкл, по 10 мкл в каждую ноздрю) у животных, выращенных в изоляции, достоверно снижались уровни тревожности и страха. В работе впервые показан анксиолитический и антифобический эффект неселективного антагониста рецепторов CRH астрессина после стресса социальной изоляции. Результаты доказывают необходимость учета кортиколибериновых механизмов в формировании синдрома социальной изоляции и возможности использования антагонистов рецепторов CRH для управления центральными механизмами стресса и зависимости в онтогенезе.

РОЛЬ ПЕПТИДНЫХ СУБСТРАТОВ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ПРОТЕИНКИНАЗЫ СК2

© *Рейхардт Б.А., Сапронов Н.С.*

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

В регуляции белок-белковых взаимодействий путем фосфорилирования ключевую роль играют протеинкиназы. Ser/Thr-протеинкиназа СК2 (casein kinase 2) наряду с PKA, CaMK и PKC является одной из важнейших киназ, функционирующих в мозге. Наши исследования свидетельствуют, что СК2 мозга вовлечена в механизмы стресса и адапта-

ции, регуляцию выживаемости клеток в условиях гипоксии, окислительного и генотоксического стресса и играет важную роль в формировании памяти и когнитивных дисфункций. Одним из уникальных свойств СК2 является высокое сродство к кислым и суперкислым белкам, содержащим конценсуальный мотив СК2-субстратов — Ser/

Thr-Asp/Clu-x-Asp/Glu, где Asp/Clu — отрицательно заряженные кислые аминокислоты в положениях $p + 1$ и $p + 3$, относительно сайта фосфорилирования (p). Важнейшими из предпочтительных белков-субстратов СК2 являются казеин, кальмодулин и НМГ-белки, богатые Asp/Clu. С другой стороны, полианионы (2,3-дифосфоглицерат, гепарин и другие сульффо/фосфосахариды), а также пептиды, богатые Asp/Clu, такие как «суперкислый» пептид $E_5Y E_7$, являются ингибиторами СК2 α . Трехмерная модель СК2-холоэнзима ($\alpha 2\beta 2$) включает «кислую петлю» регуляторной субъединицы СК2 β , предположительно ограничивающую доступность каталитического сайта СК2 α путем псевдосубстратных взаимодействий. «Кислая петля» СК2 β содержит сайт аллостерической регуляции, с которым могут связываться положительно заряженные поликатионные эффекторы СК2 — полиамины (спермин, спермидин), протамины, полиосновные

пептиды (полилизин/полиаргинин), основной белок миеллина, мелиттин и богатые Lys/Arg гистоны (H2a, H2b, H3 и H4). Взаимодействуя с «кислой петлей» СК2 β , поликатионные эффекторы индуцируют конформационные изменения в гетерокомплексе ($\alpha 2\beta 2$), в результате которых СК2 приобретает способность фосфорилировать ряд белков (кальмодулин, EF1), которые в обычных условиях не являются субстратами СК2. При этом спермин/спермидин являются функциональными антагонистами Ca^{2+} -связывающего белка кальмодулина в митотических и стрессированных клетках. И наоборот, взаимодействие СК2 с производными 1-алкил-4,5-ди-(N-метилкарбамоил)имидазола не влияет на активность СК2 в отношении казеина, но эффективно модулирует фосфорилирование некоторых НМГ-белков. Обсуждаются «игры субстратов» в регуляции активности СК2 при различных функциональных состояниях клетки.

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕПТИНОВОЙ, МЕЛАНКОРТИНОВОЙ И МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ГИПОТАЛАМУСЕ, ЯДРЕ ШВА И ВЕНТРАЛЬНОЙ ТЕГМЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ У КРЫС

© **Романова И.В., Михрина А.А., Михайлова Е.В., Сухов И.Б., Деркач К.В., Шпаков А.О.**

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

Основу центральной регуляции пищевого поведения и периферического гомеостаза составляют интегративные взаимодействия между пептидергическими и моноаминергическими системами гипоталамуса и среднего мозга. Однако молекулярные механизмы, опосредующие такие взаимодействия, изучены недостаточно. Одним из подходов для их изучения является иммуногистохимическое исследование распределения и локализации сенсорных компонентов этих систем. Нами с помощью двойного иммуномечения была изучена локализация лептиновых рецепторов (OBRb), меланокортиновых рецепторов 3-го и 4-го типов (МКЗР, МК4Р), дофаминовых рецепторов 1-го и 2-го типов (Д1Р, Д2Р), серотониновых рецепторов 1В- и 2С-подтипов (С1ВР, С2СР) в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, экспрессирующих про-опиомеланокортин (ПОМК), и в серотонинергических нейронах ядра шва и вентральной тегментарной области (VTA) у здоровых крыс Wistar и у животных с ожирением. Установлено, что на ПОМК-позитивных нейронах локализованы лептиновые рецепторы OBRb и различные типы рецепторов моноаминов, причем их число существенно варьировало (например, число Д2Р су-

щественно превышало число Д1Р) и менялось при ожирении (повышалось соотношение Д2Р/Д1Р). Обнаружена высокая степень совпадений локализации Д1Р и Д2Р на телах ПОМК-нейронов, что свидетельствует о формировании ими гетеродимерных D_1/D_2 -комплексов. Впервые выявлена локализация С1ВР на телах ПОМК-нейронов и показано, что эти рецепторы вовлечены во взаимодействие между ПОМК-нейронами, локализованными в ростральной и каудальной частях аркуатного ядра. Обнаружено, что на телах серотонинергических нейронов ядра шва и VTA-области расположены МКЗР, МК4Р и OBRb. Результаты послойного сканирования показали, что OBRb расположены как на поверхности нейронов, так и внутри них. Таким образом, получены новые доказательства функционального взаимодействия лептиновой, меланокортиновой и моноаминергических сигнальных систем в гипоталамусе и среднем мозге, определяющего скоординированную регуляцию нейропептидами и моноаминами пищевого поведения и энергетического обмена.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 16-15-10388).

ВЛИЯНИЕ АГУТИПОДОБНОГО ПЕПТИДА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ГОЛУБОГО ПЯТНА МОЗГА МЫШИ C57BL/6J

© Савельева Л.О., Михрина А.Л., Романова И.В.

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

Агутиподобный пептид (agouti gene related peptide, AgRP) в мозге экспрессируется нейронами аркуатного ядра гипоталамуса. В ходе посттрансляционных изменений из его промоллекулы образуется три активных фрагмента: 25–51, 54–82, 83–132. В мозге фрагмент 83–132 является эндогенным антагонистом меланокортиновых GPCR (МКР3 и МКР4) и вовлечен в регуляцию пищевого поведения. Функциональное значение других фрагментов AgRP не изучено. Ранее нами была выявлена локализация AgRP-иммунопозитивных отростков вокруг норадренергических (НА) нейронов *locus coeruleus* (LC). С помощью двойного иммуномечения МКР3 выявлены на НА- и на ГАМК-нейронах LC.

Цель настоящего исследования — выяснение возможного влияния разных фрагментов AgRP на НА-нейроны LC.

Методы. Мышам C57BL/6J билатерально вводили по 0,5 мкл AgRP 25–51 или AgRP83–132 (0,6 нмоль) либо 0,9 % NaCl (контроль) в LC (AP = 5,5 мм; L = 1 мм, V = 3,5 мм). Через 3 часа после инъекции мозг был фиксирован для анализа.

Результаты. Конфокальная микроскопия демонстрирует присутствие экзогенного белка в LC вокруг НА-нейронов. Анализ иммуногистохимических реакций (АВС-ДАБ-метод), проведенных на фронтальных срезах мозга, показал, что после введения AgRP83–132 в НА-нейронах LC наблюдается уменьшение оптической плотности (ОП)

активных форм тирозингидроксилазы (ТГ, ключевого фермента синтеза катехоламинов), фосфорилированной по серину-31 (фТГ31, на 33 %, $p < 0,05$) и серину-40 (фТГ40, на 47 %, $p < 0,05$), а также уменьшение ОП дофамин-бета-гидроксилазы (ДБГ, на 44 %, $p < 0,05$) — второго фермента биосинтеза НА. После введения AgRP25–51 выявлено уменьшение ОП ТГф31 (на 47 %, $p < 0,05$) и ДБГ (на 62 %; $p < 0,05$). С помощью ОТ-ПЦР выявлено уменьшение экспрессии гена транспортера НА после введения AgRP83–132 и AgRP25–51 в LC (соответственно на 75 % и 93 %, $p < 0,05$), а также изменение экспрессии генов глутамат декарбоксилазы — скорость лимитирующих ферментов синтеза ГАМК. Результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии демонстрируют уменьшение уровня НА в стриатуме, который является основной мишенью НА-нейронов LC на 54 % ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные демонстрируют тормозный эффект различных фрагментов AgRP на функциональную активность НА-нейронов LC, который реализуется через различные механизмы внутриклеточной сигнализации, а также впервые демонстрируют функциональное влияние AgRP25–51 на НА- и ГАМК-нейроны, что свидетельствует как о возможности его прямого действия на НА-нейроны, так и опосредованного, через регуляцию взаимодействия НА и ГАМК в LC.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГИСТОНА СЕРНОКИСЛОГО

© Сафонова А.Ф.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, a.safonova@list.ru

Гистон сернокислый — очищенный катионный белок из хроматина тимусов телят, содержит пять дискретных белков, различающихся по доле основных аминокислот (соотношение лизин/аргинин). В организме человека и животных является составной частью ядерного хроматина, где образует комплекс с ДНК и обеспечивает структурную субъединичную организацию нуклеосомы. Гистоны у всех видов животных и растений достаточно идентичны. Гистон сернокислый не проявляет токсичности в дозах не менее

320 мг/кг. В острых опытах при внутривенном, внутрибрюшинном, внутримышечном и интраназальном введениях LD₅₀ не определяется. При длительном (15–20 дней) введении гистона сернокислого разными путями в дозах, превышающих суточную интраназальную лечебную дозу в 100 и более раз, показана полная его безвредность в отношении основных жизненно важных органов и систем организма.

Изучение возможного кластогенного действия гистона сернокислого проводили метафазным ме-

тодом в клетках костного мозга самцов нелинейных крыс массой тела 180–200 г. Препарат вводили животным внутрибрюшинно однократно в дозе, равной 100-кратной терапевтической дозе для человека. Животных забивали через 6 часов и 24 часа после введения препарата. За 2 часа до забоя животным вводили раствор колхицина в конечной дозе 2,5 мг/кг. На каждую группу (контрольную и две опытные) брали по 6 животных. У каждого животного анализировали по 100 метафаз. При анализе зашифрованных препаратов учитывали процент клеток со структурными повреждениями хромосом и процент метафаз с измененным содержанием хромосом. Пробелы в качестве аберраций не учитывали.

Согласно нашим данным, средняя частота клеток с повреждениями хромосом в костном мозге самцов контрольной группы составила 0,8 %, а средняя частота анеуплоидных клеток — 14,5 %, что соответствует литературным данным. Через 6 часов после введения гистона сернокислого на-

блюдали понижение числа метафаз с аберрациями хромосом, однако при сравнении с контрольной группой эти различия были статистически незначимыми. Через 24 часа после введения препарата средняя частота метафаз с повреждениями хромосом не отличалась от таковой контрольной группы. Анализ и статистическая обработка данных по анеуплоидным клеткам не выявили значимых различий при сравнении опытных и контрольной групп.

Таким образом, полученные результаты цитогенетического анализа при однократном внутрибрюшинном введении гистона сернокислого не установили его кластогенное действие в клетках костного мозга крыс как по частоте метафаз с аберрациями хромосом, так и по частоте анеуплоидных клеток, а именно отсутствие возможного действия на аппарат клеточного деления. Понижение же числа метафаз со структурными нарушениями хромосом через 6 часов после введения гистона сернокислого может свидетельствовать об антимутагенном действии исследуемого вещества.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ АЛКОГОЛИЗАЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА ОРЕКСИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 1-ГО ТИПА В МОЗГЕ

© **Сексте Э.А.**¹, **Айрапетов М.И.**^{1,3}, **Хохлов П.П.**¹, **Лебедев А.А.**^{1,4}, **Бычков Е.Р.**^{1,2,3,4}, **Шабанов П.Д.**^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru;

²ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург;

⁴ФГБВОУ «Санкт-Петербургский военный институт войск национальной гвардии» МО РФ, Санкт-Петербург

Изучение роли нейропептидов в формировании аддиктивных состояний и возможность использования фармакологических препаратов на их основе в терапии наркотической и алкогольной зависимости является одним из актуальных направлений медико-биологических исследований. Особое внимание в связи с этим привлекают недавно открытые нейропептиды семейства орексинов. Группа орексинов включает в себя нейропептиды: орексин А и орексин В. Нейроны, экспрессирующие орексин А и орексин В, локализуются преимущественно в латеральном гипоталамусе и посылают свои проекции практически ко всем структурам мозга. Орексины связываются с двумя орексиновыми рецепторами 1-го и 2-го типов. Орексин В обладает одинаковым сродством к обоим типам рецепторов, в то время как у орексина А аффинность к орексиновому рецептору 1-го типа в 20–30 раз выше, по сравнению с рецептором 2-го типа. Показано, что антагонисты орексинового рецептора 1-го типа дозозависимо снижают потребления алкоголя, сни-

жают этанол индуцированное увеличение дофамина в прилежащем ядре, блокируют формирование условнорефлекторной реакции предпочтения места на алкоголь.

Целью настоящей работы явилось изучение экспрессии гена орексинового рецептора 1 типа в структурах мозга у крыс в условиях длительной алкоголизации и отмены алкоголя.

Методы. Животных подвергали полунасильственной алкоголизации 15 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости при свободном доступе к брикетированному сухому корму в течение 6 месяцев. Крыс декапитировали через 6 месяцев после хронической алкоголизации и на 1-й, и 7-й дни после отмены алкоголя. Содержание мРНК орексинового рецептора 1-го типа определяли в фронтальной коре, гиппокампе и вентральной тегментальной области крыс методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени. Величину экспрессии гена орексинового

рецептора 1-го типа в структурах мозга нормировали к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы.

Результаты. При хронической алкоголизации в течение 6 месяцев уровень экспрессии гена орексинового рецептора 1-го типа снижался во фронтальной коре. После отмены алкоголя содержание мРНК орексинового рецептора 1-го типа во фронтальной коре оставалось сниженным на 1-е и 7-е сутки исследования. В отличие от фронтальной коры уровень мРНК орексинового рецептора 1-го типа увеличивался в гиппокампе в 1-е сут-

ки после отмены алкоголя по сравнению с группой неалкоголизованных животных и на 7-е сутки после отмены алкоголя по сравнению с контрольной группой и алкоголизованными животными. Уровень мРНК орексинового рецептора 1-го типа в вентральной тегментальной области при алкоголизации на 1-е и 7-е сутки после отмены алкоголя не изменялся.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что орексиновая система мозга участвует в формировании патологической зависимости от алкоголя.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ Э-38 НА МОНОАМИНЫ ПРИ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОМ СОСТОЯНИИ

© **Сидоренко А.Г., Луценко Р.В.**

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Украина, Полтава, sidorenko.med@gmail.com

Проблема психических заболеваний является весьма актуальной для медицины, поскольку депрессия встречается у 20 % женщин и 9 % мужчин и это количество постоянно растет. Цель работы: исследовать влияние производного 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты (соединения Э-38) на уровень моноаминов в крови при хроническом умеренном стрессе. У половозрелых крыс-самцов линии Wistar моделировали депрессивноподобное состояние путем хронического умеренного стресса (8 недель). Эвтаназию проводили под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг внутривенно). В крови определяли уровень норадреналина, адреналина, дофамина и серотонина иммуноферментными методами с помощью наборов фирм (ELISA IBL International GmbH, Germany). Соединение (12 мг/кг) и препарат сравнения имипрамин (25 мг/кг) вводили внутрь каждые 3 дня. Установлено, что хронический умеренный стресс уменьшал в плазме крови уровень адреналина в 1,5 раза ($p < 0,001$) и норадреналина в 1,3 раза ($p < 0,001$). Также на фоне депрессивноподобного состояния наблюдалось снижение серотонина в 1,8 раза ($p < 0,002$) и дофамина в 1,3 раза по сравнению с показателями контрольной группы

животных ($p < 0,002$). Имипрамин повышал в плазме крови уровень адреналина и норадреналина, в среднем в 1,3 раза по сравнению с хроническим умеренным стрессом ($p < 0,01$). Введение тимолептика увеличивало в сыворотке крови содержание серотонина в 2,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной патологией. Применение производного 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты эффективно предупреждало снижение уровня нейромедиаторов на фоне хронического умеренного стресса. Вещество Э-38 увеличивало в плазме крови содержание норадреналина в 1,3 раза по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,01$). Также увеличивался уровень дофамина в 1,4 раза ($p < 0,001$), а серотонина в 2,0 раза по сравнению с депрессивноподобным состоянием без фармакокоррекции ($p < 0,001$). Следует отметить, что производное 2-оксииндолина достоверно не влияло на уровень адреналина в плазме крови экспериментальных животных. Профилактически-лечебное введение соединения Э-38 в дозе 12 мг/кг внутрь уменьшало проявления нейромедиаторного дисбаланса при 8-недельном хроническом умеренном стрессе и не уступало эталонному антидепрессанту имипрамину.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ЛИГАНДОВ ASIC's

© **Синявин С.А.^{1,2}, Литасова Е.В.¹, Пиотровский Л.Б.¹**

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, sinyawin.serafim@mail.ru;

²ГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Общеизвестно, что большинство патологических состояний сопровождается болезненными ощущение-

ниями. Используемые в клинической практике наркотические анальгетические препараты, хотя и об-

ладают выраженной эффективностью, вызывают ряд нежелательных явлений, главным из которых является привыкание. Существующие ненаркотические анальгетики обладают более слабым терапевтическим действием. В связи с этим актуальной является проблема поиска высокоэффективных анальгетических средств, которые не только значительно уменьшают болевые ощущения, но и не вызывают нежелательных побочных эффектов.

Прорывом в области создания лекарственных веществ, подавляющих боль и не обладающих наркотическим действием, может явиться синтез аналогов природного тетрапептида FMRF-амида (Phe-Met-Arg-Phe-NH₂) — модулятора протончувствительных ионных каналов — ASIC's (acid-sensitizing ion channels), которые представлены в сенсорных нейронах млекопитающих как в ЦНС, так и на периферии. Доказано, что ASIC's участвуют в восприятии болевого стимула. Поэтому синтез соединений, являющихся лигандами ASIC's, позволит найти новые подходы к решению проблемы обезболивания.

В продолжение ранее проводимых работ нами синтезирован новый ряд соединений, возможных лигандов ASIC's на основе аргинина — природной аминокислоты и фенибута — синтетической, характеризующихся вариациями расположения аргинина и фенибута, которые составляют каркас молекулы: Arg-PhBut и PhBut-Arg, и наличием заместителей различной природы у карбоксильной группы COX, где X: -NH₂, -NHCH₂C₆H₅ и NH-C₁₀H₇. Для создания основы молекулы был использован один из методов классического пептидного синтеза — метод активированных эфиров. Амидирование проводили методами органического синтеза — нуклеофильным замещением сложноэфирной группы на соответствующий амид или бензиламид, а также ацилированием (нафтиламид).

Фармакологическая активность синтезированных соединений будет в первую очередь оценена *in vivo* в тесте на основе химического ноцицептивного раздражения брюшины у мышей (фармакологический тест «корчи»).

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ КАЛЬЦИТОНИН ГЕН-СВЯЗАННОГО ПЕПТИДА В УСЛОВИЯХ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛУТАМАТА НА НЕЙРОНЫ КОРЫ МОЗГА КРЫС

© Ситникова Л.С., Иванова М.Д., Абушик П.А.

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

Чрезмерная активация рецепторов глутамата вовлечена в патогенез многих нейродегенеративных и неврологических расстройств. Однако нейропротекторные сигнальные каскады, предотвращающие эксайтотоксичность, до сих пор остаются малоизученными.

Цель работы заключалась в исследовании нейропротекторного сигнального пути, вызванного активацией аденилатциклазы в нейронах коры мозга. При этом в качестве эндогенного активатора аденилатциклазы впервые был рассмотрен кальцитонин ген-связанный белок (CGRP), функция которого в клетке остается малоисследованной.

Методы. С использованием флуоресцентного витального метода определения апоптоза и некроза с помощью конфокальной микроскопии, основанный на двойном окрашивании акридиновым оранжевым и бромистым этидием, нам удалось показать, что активация аденилатциклазного сигнального каскада ноцицептивным эндогенным пептидом CGRP (1 мкМ) при долговременном (24 ч) действии глутамата (100 мкМ) предотвращала развитие нейротоксичности в нейронах коры мозга крыс.

Результаты. В случае действия агониста выживаемость нейронов снижалась в среднем до 40 %, в то время как в присутствии CGRP одного или в комбинации с глутаматом процент живых нейронов достигал уровня контроля, около 80 %. Нейропротекторный эффект активации аденилатциклазного сигнального каскада также был подтвержден серией экспериментов с применением избирательного активатора аденилатциклазы — форсколина (FK 1 мкМ), который, подобно CGRP, полностью предотвращал развитие нейротоксичности при гиперактивации рецепторов глутамата в нейронах коры мозга. Для выявления сигнальных каскадов, вовлеченных в долговременный нейропротекторный эффект CGRP, были проведены эксперименты, в которых в условиях эксайтотоксичности пептид действовал совместно с ингибитором PKA (1 мкМ), блокатором PKC (хелеритрин 0,6 мкМ) или блокатором CaMKII (KN933 мкМ). Эффект активации CGRP полностью предотвращался ингибитором PKA и KN93, указывая на участие PKA и CaMKII каскадов.

Заключение. Таким образом, проведенные эксперименты показали, что включение аденилатциклазного сигнального каскада с последующей

активацией цАМФ эндогенным CGRP является эффективным методом предотвращения нейротоксического действия глутамата, которое может развиваться при ишемии тканей мозга, болезни

Альцгеймера и других психоневрологических расстройств.

Работа поддержана грантами РФФИ 16-04-00653 и Стипендией Президента РФ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ РАЗНОВИДНОСТЕЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

© *Смирнов Н.А., Кербенев Э.Е., Боброва Т.И., Куликов С.В., Федоров В.Н.*

ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, rector@yma.ac.ru

Одной из самых частых причин лекарственных гепатитов является проведение длительной комбинированной противотуберкулезной химиотерапии. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск новых лекарственных средств, обладающих выраженным защитным эффектом в отношении специфического поражения печени противотуберкулезными препаратами. Перспективными в этом отношении являются средства, созданные на основе олигопептидов из семейства глипролинов, а также полипептидный гормональный препарат — хорионический гонадотропин (ХГ). Эксперимент проведен на 64 белых крысах-самцах массой 220–260 г. Все лабораторные животные были разделены на 8 равноценных групп. Первая группа была интактной. Остальные 7 групп крыс в течение трех недель внутрижелудочно получали основные противотуберкулезные препараты: изониазид (100 мг/кг) и рифампицин (130 мг/кг). Для потенцирования гепатотоксичности этих средств дополнительно ежедневно внутрибрюшинно вводился 25 % раствор этанола в дозировке 3 г/кг. В качестве исследуемых вариантов экспериментальной фармакотерапии ежедневно подкожно вводились представители глипролинов: семакс и селанк, а также сходные по строению полипептидные препараты с гонадотропной актив-

ностью: ХГ и луверис (препарат лютеинизирующего гормона гипофиза). Препаратами сравнения были избраны известные гепатопротекторы: эссенциале и мексидол. Контрольным животным подкожно вводился физиологический раствор. Анализируемыми критериями по завершении опытов была динамика массы тела, биохимические показатели крови и морфометрия ткани печени. В результате эксперимента было зафиксировано отсутствие достоверного защитного эффекта в группе крыс, получавших луверис, в то время как ХГ и глипролины (семакс и селанк) продемонстрировали наличие выраженной гепатопротективной активности, превосходившей таковую у эссенциале и мексидола. Наиболее отчетливо гепатопротекторный эффект указанных пептидных препаратов проявился, по данным биохимического исследования крови, в отношении предотвращения роста активности трансаминаз, а по данным морфометрии образцов печеночной ткани — в отношении сохранения количества гепатоцитов, снижения показателей отечности и регресса склеротических изменений. В целом все исследованные средства по силе гепатопротективной активности в условиях смоделированной патологии можно расположить в следующей последовательности: ХГ > селанк > семакс > эссенциале > мексидол > луверис.

НЕЙРОПЕПТИДЫ В ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ НАРУШЕННЫХ ПРИ СТРЕССЕ ФУНКЦИЙ МОЗГА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© *Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В.*

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

Повышение устойчивости организма к экстремальным воздействиям, компенсация постстрессорных нарушений функций мозга являются актуальными задачами фармакологии и медицины. Известно, что стрессорные воздействия приводят к развитию цереброваскулярных и неврологиче-

ских заболеваний, когнитивному дефициту, тревожности и депрессивным расстройствам. Стресс, полученный самкой в период беременности, приводит к задержке развития плода в постнатальном периоде, формированию сердечно-сосудистой и неврологической патологии. В настоящее время

мя в клинике важная роль в коррекции нарушенных функций мозга отводится пептидным биорегуляторам (ПБ). Перспективными ПБ последнего поколения являются семакс (сем) и селанк (сел). В клинических работах установлена терапевтическая активность сем при ишемическом поражении мозга, цереброваскулярных нарушениях. Экспериментальные исследования по изучению действия сем и сел немногочисленны, выполнены без регистрации объективных показателей ВНД; на приматах — отсутствуют. В последние годы синтезирован новый препарат — АКТГ_{6,9}, экспериментально не изученный. Целью работы является сравнительное изучение церебропротективной роли сем, сел и АКТГ_{6,9} на нарушенные при стрессе функции мозга у грызунов и приматов. Опыты выполнялись на крысах и обезьянах в условиях свободного поведения в специальных станках (крысы) и приматологическом кресле (обезьяны) с мультипараметрической компьютерной регистрацией с видеомониторингом и анализом объективных показателей ВНД (ЭЭГ и вегетативных). сем, сел и АКТГ_{6,9} вводили внутримышечно и интраназально в малых дозах. Обнаружено, что у грызунов регулирующее влияние различных ПБ более выражено на врожденные формы поведения. Установлено, что сел и, особенно, АКТГ_{6,9} усиливают репродуктивные функции у крыс, оказывают положительное влияние на развитие мозга их потомства. Дифференциация в компенсаторных эффектах сем и сел на амнестические нарушения у крыс проявляется как тенденция. Установлено, что при развитии тревожных, тревожно-депрессивных и депрессивных

состояний сем и АКТГ_{6,9} осуществляют регулирующее влияние на нарушенные функции мозга. Антидепрессивное действие АКТГ_{6,9} более значительно. У приматов сем, сел и АКТГ_{6,9} осуществляют дифференцированный церебропротективный характер влияния. Компенсаторные эффекты сел особенно обширны и длительны. Они проявляются на все виды постстрессовых нарушений памяти. На фоне сел функция внимания и ее концентрация у невротизированных обезьян полностью восстанавливаются; ЭЭГ нормализуется по амплитудно-частотному спектру, реакции десинхронизации инициируются по выраженности. Компенсаторные эффекты сел развиваются постепенно: полное восстановление ЭЭГ выявляется к 3-му дню после введения препарата. Сел повышает устойчивость обезьяны к экстремальным воздействиям по всем изученным показателям ВНД. У обезьян прослежена динамика нарушения основных ритмов ЭЭГ новой коры на фоне развития тревожных состояний. Установлено, что после введения малых доз сел редуциция психопатических расстройств обезьян характеризуется отчетливым изменением ЭЭГ, преимущественно в левом полушарии. Сем осуществляет кардиотропное, антиаритмическое и антигипоксическое действие. АКТГ_{6,9} у обезьян оказывает выраженное антидепрессивное действие, степень и динамика которого более обширны, чем у грызунов. Представляется, что полученные данные могут служить нейрофизиологической основой для более специализированного применения указанных ПБ в клинике.

Поддержана РФФИ, проект № 15-08-06353.

ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ НОВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

© *Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Сосина О.Ю., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д.*

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск, pediatrsgma@mail.ru

Целью работы явилось изучение протективно-го эффекта нового металлокомплексного селенсодержащего соединения (π Q1983), синтезированного в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ Российского онкологического научного центра РАМН, при энтеральном приеме в условиях развития острой экзогенной гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк) у мышей.

Методы. Все исследования проводились на мышах в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.). ОГ + Гк у мышей вызывали помещением в 250 мл стеклянный аптечный

штанглаз. Антигипоксический эффект оценивали по степени увеличения продолжительности жизни (ПЖ) животных в условии ОГ + Гк. Используя новые методики, у мышей регистрировали ЧСС, ЧДД и ректальную температуру. Соединение (π Q 1983) вводили мышам энтерально в дозах 25 и 50 мг/кг за 60 мин до помещения в условия гипоксии.

Результаты. ПЖ мышей контрольных групп в условии (ОГ + Гк) составила 27 мин (100 %). На фоне введения π Q1983 в дозах 25 и 50 мг/кг ПЖ мышей увеличилась до 73 мин (128 %) и 123 мин (279 %) соответственно. Ректальная температура снижалась с 37,0 °С до 29,1 °С. Кроме этого, после введения π Q1983 визуально отмечали изменения общего состояния и поведения животных — исследова-

тельская активность мышей быстро уменьшалась, иногда животные полностью теряли способность к передвижению. ЧДД мышей становилось замет-

но реже ($156 \pm 11/\text{мин}$) при контроле ($362 \pm 17/\text{мин}$). ЧСС также уменьшалась с $651 \pm 23/\text{мин}$ (контроль) до $347 \pm 18/\text{мин}$.

ЭТНИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТЕКСИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ И НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

© **Степанян С.А., Манвелян Э.А., Манвелян М.М., Чагарова С.А., Яровицкий В.Б.**

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» МОН РФ, Ставрополь, manveljan@rambler.ru

Проанализированы этнические и гендерные особенности фармакотерапии 368 женщин и 316 мужчин — пациентов Ставропольской краевой клинической психиатрической больницы № 1, страдающих депрессивными (F30 — F34) и невротическими (F40 — F48) расстройствами: представителей армянского, карачаевского, ногайского, славянского, туркменского этносов. Критериями включения в исследование были этническая принадлежность и верифицированный диагноз (МКБ-10). Критерии исключения составили: возрастные ограничения; сопутствующие заболевания, искажающие фармакокинетику и фармакодинамику препаратов: эндокринные, тяжелые соматические нарушения, в том числе заболевания печени и почек, холецистит; зависимость от психоактивных веществ; инфекционные заболевания; принудительное лечение; диагнозы шизофрении, шизоаффективного расстройства. Достоверность межэтнических и гендерных отличий выявляли с помощью критериев Стьюдента, Крускала–Уоллиса, Вилкоксона–Манна–Уитни, Z.

При депрессивных расстройствах кортексин назначался чаще мужчинам-армянам, нежели ногайцам и карачаевцам, не применялся у славян и туркмен. При этом средняя курсовая доза была выше у армян ($150,0 \pm 28,87$ мг), ниже — у ногайцев и карачаевцев ($100,0 \pm 0,0$ мг), получавших одинаковой продолжительности лечение.

В группах женщин с депрессивными нарушениями кортексин чаще применялся у ногаек и туркменок, нежели у карачаевок и армянок, не использовался у славянок. Препарат применяли в равных средних суточных дозах ($10,0 \pm 0,0$ мг) у всех пациенток. При этом средние курсовые дозы у карачаевок ($180,0 \pm 0,0$ мг) были больше, чем у женщин из остальных этносов ($100,0 \pm 0,0$ мг).

При невротических нарушениях кортексин использовался чаще и в более высокой средней курсовой дозе ($150,0 \pm 28,87$ мг) у мужчин-армян, нежели у ногайцев ($100,0 \pm 0,0$ мг). Препарат также назначали женщинам-славянкам, получавшим на курс лечения $100,0 \pm 0,0$ мг препарата.

При терапии депрессии и невротозов кортексин назначали в равных средних суточных дозах ($10,0 \pm 0,0$ мг) больным из всех этносов.

Выводы. При депрессивных расстройствах кортексин чаще назначался женщинам, нежели мужчинам. Более интенсивно препарат получали мужчины-армяне по сравнению с ногайцами и карачаевцами. Сравнительно более часто кортексин назначали женщинам-ногайкам и туркменкам, нежели карачаевкам и армянкам. Интенсивность лечения была выше у карачаевок, чем у армянок, ногаек и туркменок.

При невротических нарушениях кортексин интенсивнее применялся у мужчин-армян, нежели у ногайцев.

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА С СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИМИ ЛИГАНДАМИ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

© **Сурменев Д.В.¹, Евсеев А.В.¹, Парфенов Э.А.², Евсеева М.А.¹**

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск, huroxia@yandex.ru;

²НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, phcao@yandex.ru

В опытах на мышах ($n = 77$), подвергнутых воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк), проведен скрининг антигипоксантов среди 10 новых

комплексных соединений цинка с селенсодержащими лигандами (πQ2717 , πQ2718 , πQ2719 , πQ2720 , πQ2721 , πQ2834 , πQ2835 , πQ2841 , πQ2882 , πQ2886).

Все комплексные соединения были синтезированы в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАН.

Методы. Вещества вводили внутривентриально в дозах 25 и 50 мг/кг предварительно растворив в 0,3 мл физиологического раствора. Период инкубации (время от момента введения вещества до помещения животного в герметичные боксы) составил 60 мин. В качестве вещества сравнения использовали соединение с доказанным антигипоксическим эффектом π Q1983, обеспечивающим в дозах 25 и 50 мг/кг у мышей, подвергнутых воздействию ОГ + Гк, 2- и 3-кратное увеличение продолжительности жизни соответственно. На основных этапах эксперимента у мышей проводили замеры ректальной температуры.

Результаты. Установлено, что при продолжительности жизни животных контрольной группы в $26,7 \pm 2,3$ мин лишь 4 вещества из числа изучен-

ных продемонстрировали достоверный антигипоксический эффект: π Q2719 (+83 %, 50 мг/кг), π Q2720 (+63 %, 50 мг/кг), π Q2721 (+185 %, 50 мг/кг) и π Q2882 (+49 %, 50 мг/кг). При этом через 20–30 мин после введения веществ π Q2719 и π Q2721 визуально у животных отмечали понижение двигательной активности и замедление частоты дыхательных движений. Тем не менее вещество сравнения π Q1983 оказало более выраженное защитное действие (+115 %, 25 мг/кг; +215 %, 50 мг/кг), чем новые соединения.

В ходе исследования была выявлена зависимость между выраженностью антигипоксического эффекта некоторых веществ (π Q2719, π Q2720, π Q2721) и вызываемой ими гипотермией. Следует отметить, что введение вещества π Q2882 сопровождалось развитием гипертермической реакции — температура у мышей повышалась на 1,5–2,0 °С.

Заключение. Таким образом, в ходе скрининга удалось выявить вещество π Q2721, эффективность которого была близка таковой вещества сравнения.

ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У КРЫС ПОСЛЕ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

© *Сысоев Ю.И.¹, Кубарская Л.Г.², Дагаев С.Г.²*

¹ГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ, Санкт-Петербург;

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Черепно-мозговая травма является важнейшей медико-социальной проблемой вследствие сохраняющейся высокой распространенности, смертности и инвалидизации населения наиболее активного трудоспособного возраста. Для оценки степени тяжести черепно-мозговой травмы и прогноза развития последствий нейротравматизма является важным поиск объективных лабораторных критериев, способных охарактеризовать состояние больного. Одним из объектов исследования в лабораторной диагностике является спинномозговая жидкость и ее белковый состав.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния контролируемой черепно-мозговой травмы на белковый профиль спинномозговой жидкости у животных.

Черепно-мозговую травму у белых лабораторных крыс моделировали путем нанесения удара по участку сенсомоторной коры. После трепанации левой лобной части черепа в трепанационное отверстие помещали подвижный стальной поршень, по которому ударял скользящий в стальной трубке груз. На 7-е сутки после травмы у животных анали-

зировали белковый состав спинномозговой жидкости методом электрофореза в полиакриламидном геле по Лэммли.

При определении содержания белка в спинномозговой жидкости методом Лоури у интактных и травмированных крыс значимых различий между группами выявлено не было. Электрофоретическое разделение позволило выделить до 12 фракций белка, из которых большая часть была количественно стабильна. Отдаленные последствия черепно-мозговой травмы характеризовались преимущественным увеличением содержания белков массой 50 и 60 КДа на 25–30 %. Появление в белковом профиле белка массой около 100 КДа являлось признаком черепно-мозговой травмы.

Полученные данные свидетельствуют о количественном и качественном изменениях белкового спектра спинномозговой жидкости при черепно-мозговой травме. Выявленные изменения в белковом профиле спинномозговой жидкости в дальнейшем могут быть использованы для формирования критериев оценки тяжести черепно-мозговой травмы.

СРАВНЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕОСТИГМИНА В ПЕРИОД ХОЛОДОВОЙ НАГРУЗКИ У ЖИВОТНЫХ, АЦЕТИЛХОЛИНА, ВВОДИМОГО В ТКАНЬ ПЕЧЕНИ *IN SITU*, ПРИ ОЦЕНКЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОДУКТОВ, УСЛОВИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛ ПЕЧЕНИ

© Туханов В.И.

ГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Благовещенск, agma1@mail.ru

Данные мировой литературы свидетельствуют о влиянии фармакологических агентов холинотропной направленности на изменение содержания продуктов окислительного стресса. Трактовка холинергии как канала управления обменными процессами обосновывает применение холинотропных фармакологических агентов в стрессе, вызванном холодowymi нагрузками. Эксперименты по введению фармакологического агента, накапливающего антихолинэстеразными механизмами эндогенный ацетилхолин (АЦХ) в ткани печени, в период 3-часовой холодной нагрузки свидетельствуют: если холод (3 часа, при $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$) влияет на содержание продуктов и условий формирования ПОЛ, то внутрибрюшинное (в/бр) введение животным неостигмина (0,2 мг/кг) на фоне предложенного режима охлаждения животных способствует увеличению адреналина, но препятствует росту норадреналина (НА). Неостигмин на фоне холодной нагрузки уменьшает выраженность йодного числа общих липидов (ОЛ), фракции свободных жирных кислот (СЖК) печени, увеличивает содержание *trans*-изомеров жирных кислот (ЖК) ОЛ печени, способствует увеличению содержания метиловых эфиров жирных кислот (МЭЖК) $\Delta 5,8,11,14\text{ C}_{20:4}$ эйкозатетраеновой (Арахис) фракции СЖК печени, но в меньшей степени, чем МЭЖК $\Delta 5,8,11,14,17\text{ C}_{20:5}$ эйкозапентаеновой (Эйкоза). Неостигмин на фоне данного режима охлаждения животных уменьшает содержание триплетной формы кислорода (ТФК) ткани печени, снижает содержание 2,3-ДФГ (2,3-дифосфоглицерата) в эритроцитах крови, но увеличивает способность гомогената печени продуцировать активные формы кислорода (АФК).

При оценке содержания продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) ОЛ печени неостигмин уменьшает выраженность этого показателя. Холод

в течение 3 часов уменьшает содержание гидроперекисей (ГП) ОЛ печени, неостигмин способствует в большей степени уменьшению содержания ГП ОЛ печени, но введение животным неостигмина приводит к увеличению содержания малонового диальдегида (МДА). Высказывается предположение, что причиной изменения содержания продуктов и условий, формирующих ПОЛ ткани печени, является эндогенный АЦХ.

Вводимый *in situ* в ткань печени АЦХ при снижении молярной концентрации в сосудистом русле приводит к снижению содержания ДК ОЛ печени, но при этом отмечается повышение уровня ГП ОЛ печени и увеличение содержания МДА ткани печени.

Прохождение по сосудистому руслу печени АЦХ меняет содержание не только продуктов, но и выраженность субстратных составляющих ПОЛ печени. Так, АЦХ молярной концентрации $1,1 \times 10^{-3}\text{ M}$ в ткани печени приводит к увеличению содержания МЭЖК Арахис, МЭЖК Эйкоза ОЛ печени. Изменение содержания АЦХ в сторону уменьшения молярной концентрации ($1,1 \times 10^{-4}\text{ M}$, $1,1 \times 10^{-5}\text{ M}$, $1,1 \times 10^{-6}\text{ M}$) в сосудистом русле печени сопровождается снижением содержания МЭЖК Арахис и МЭЖК Эйкоза ОЛ печени. Сопоставляя данные по изменению содержания ДК ОЛ, ГП ОЛ и МДА печени, полученные при прохождении АЦХ по сосудистому руслу, с данными по введению неостигмина экспериментальным животным на фоне холода, нужно отметить: введение неостигмина сопровождается увеличением МДА на фоне снижения ДК ОЛ и ГП ОЛ печени. АЦХ в ткани печени приводит к смещению окислительной трансформации продуктов ПОЛ в сторону проявления и роста ГП ЖК, альдегидных структур ПОЛ, отмечаются изменения в содержании субстратов, обеспечивающих ПОЛ печени — МЭЖК Арахис, МЭЖК Эйкоза ОЛ печени.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОДУКТОВ ПОЛ ПЕЧЕНИ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУР ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ГЕПАТОЦИТОВ В ПЕРИОД 3-ЧАСОВОЙ ХОЛОДОВОЙ НАГРУЗКИ. СРАВНЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ, ВОЗБУЖДАЮЩИХ Н-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ ГЕПАТОЦИТОВ *IN VIVO* И *IN VITRO*

© Туханов В.И.

ГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Благовещенск, agma1@mail.ru

Возбуждение Н-холинореактивных структур (nAChRs) лиганд проводящих ионных каналов плазматической мембраны гепатоцитов эндогенным АЦХ на фоне 3 часов охлаждения животных достигалось комбинационным применением фармакологических агентов — метацина, неостигмина (прозерин).

Данные, полученные *in vivo*, сопоставлялись с результатами окисления комбинации фармакологических агентов — метацина, неостигмина *in vitro* при индуцировании неферментативных (аскорбатзависимых), ферментативных (NADP • Н-зависимых) механизмов ПОЛ.

Результаты экспериментов свидетельствуют: холост, создаваемый в течение 3 часов животным, увеличивает содержание диеновых конъюгатов (ДК) общих липидов (ОЛ) печени животных при снижении содержания гидроперекисей (ГП) ОЛ и малонового диальдегида (МДА) ткани печени. Введение животным комбинации неостигмина с метацином (1 мг/кг) на фоне 3-часовой холодной нагрузки приводит к росту содержания ДК ОЛ и ГП ОЛ печени при недостоверном увеличении содержания МДА.

Введение неостигмина на фоне метацина (0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг) сопровождается увеличением ГП ОЛ, МДА ткани печени при снижении содержания ДК ОЛ.

Результаты экспериментов *in vitro* в присутствии метацина, неостигмина свидетельствуют: присут-

ствие неостигмина, метацина молярной концентрации 10^{-4} М (данная молярная концентрация неостигмина, метацина в инкубационной среде соответствует неостигмину, вводимому животным в дозе 0,2 мг/кг, и молярная концентрация метацина 10^{-4} М в инкубационной среде соответствует метацину, вводимому животным в дозе 1 мг/кг) уменьшало окисление липидов микросом печени при индуцировании ферментативных механизмов ПОЛ. Молярная концентрация метацина 10^{-5} М; 10^{-6} М в инкубационной среде сдвигала окислительную трансформацию липидов печени в противоположную сторону.

Изменение окисления липидов микросом печени в присутствии неостигмина, метацина отмечалось только при индуцировании неферментативного механизма ПОЛ.

Сравнение окислительной активности комбинации фармакологических агентов — метацина, неостигмина, полученное *in vivo*, *in vitro*, приводит к предположению о способности химических элементов, входящих в структуры фармакологических агентов, индуцировать переменную валентность и тем самым влиять на изменение в содержании продуктов ПОЛ, и как вариант — предполагается возможность участия nAChRs гепатоцитов в формировании продуктов ПОЛ печени.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОДУКТОВ, СУБСТРАТНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ПОЛ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННЫХ С ВВЕДЕНИЕМ НИКОТИНА, ГЕКСАМЕТОНΙΑ НА ФОНЕ 5 ДНЕЙ ОХЛАЖДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ

© Туханов В.И.

ГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Благовещенск, agma1@mail.ru

В ранее проведенных исследованиях, посвященных выяснению участия холинореактивных

структур гепатоцитов в формировании ПОЛ печени у животных в период холодной нагрузки, вы-

сказывались предположения о возможном участии никотиночувствительных холинорецепторов (nAChRs) гепатоцитов. Для подтверждения или опровержения высказываемой гипотезы были проведены эксперименты с применением прямого Н-холиномиметика никотина и периферического блокатора nAChRs гексаметония на фоне 5 дней охлаждения животных.

Было определено: никотин (0,05 мг/кг) на фоне 5 дней охлаждения животных вызывал изменения в содержании субстратных составляющих ПОЛ печени — отмечалось увеличение содержания метиловых эфиров (МЭЖК) C₂₀ — Δ11,14,17 C_{20:3} эйкозотриеновой (digomo-γ-linolenic acid, DGLA); Δ5,8,11,14 C_{20:4} эйкозатетраеновой (Арахидон) и Δ5,8,11,14,17 C_{20:5} эйкозапентаеновой (Эйкоза) как в общих липидах (ОЛ), так и во фракции свободных жирных кислот (СЖК) печени.

Оценка эффектов гексаметония (2 мг/кг; 20 мг/кг) в ОЛ и гексаметония (2 мг/кг; 20 мг/кг) во фракции СЖК печени показала уменьшение содержания метиловых эфиров (МЭ) DGLA.

Реципрокность при оценке содержания МЭЖК DGLA, Арахидон, Эйкоза ОЛ печени отмечалась между никотином, вводимым животным в дозе 0,05 мг/кг, и гексаметонием, применяемым в дозах 2 мг/кг и 20 мг/кг.

Присутствие реципрокности при оценке содержания МЭЖК и введении животным никотина, гексаметония на фоне 5 дней охлаждения животных было отмечено и во фракции СЖК печени.

Оценивая содержание ДК ОЛ, фракции СЖК печени при введении никотина, гексаметония животным на протяжении 5 дней охлаждения, было

отмечено: никотин (0,05 мг/кг, 0,5 мг/кг и 5 мг/кг) увеличивает выраженность диеновых конъюгатов (ДК) общих липидов (ОЛ) печени. Введение животным гексаметония (2 мг/кг и 20 мг/кг) также способствует росту содержания ДК ОЛ, но в дозе 0,2 мг/кг гексаметоний уменьшал выраженность ДК ОЛ печени. Проявление реципрокности отмечалось при сопоставлении данных по никотину, применяемому в дозах 0,05 мг/кг; 0,5 мг/кг и 5 мг/кг, и гексаметонию, вводимому в дозе 0,2 мг/кг.

Во фракции СЖК печени введение животным никотина, гексаметония на фоне 5 дней холодовой нагрузки не приводит к проявлению феномена реципрокности — никотин и гексаметоний одинаково увеличивают выраженность ДК ОЛ.

Определяя содержание продукта ПОЛ печени — гидроперекисей, было отмечено, что если холод в течение 5 дней действия уменьшает содержание ГП ОЛ печени животных, но увеличивает ГП фракции СЖК, то введение никотина (0,05 мг/кг, 0,5 мг/кг) на фоне 5 дней охлаждения приводит к дозозависимому снижению ГП ОЛ печени. Гексаметоний (0,2 мг/кг, 2 мг/кг) приводил к росту содержания ГП ОЛ печени, а во фракции СЖК печени, если гексаметоний (0,2 мг/кг, 2 мг/кг) повышает ГП, то никотин (0,05 мг/кг) недостоверно, а в дозе 0,5 мг/кг достоверно снижает выраженность ГП.

Определяя коротко — цепочечный продукт ПОЛ — малоновый диальдегид (МДА) при введении никотина, гексаметония на фоне 5 дней охлаждения, было отмечено, что если холодовая нагрузка в течение 5 дней увеличивает содержание МДА, то никотин (0,5 мг/кг и 5 мг/кг) потенцирует увеличение содержания МДА, а гексаметоний (2 мг/кг) уменьшает выраженность МДА ткани печени.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНО-АДРЕСОВАННЫХ ПЕПТИДОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

© *Толкач П.Г., Башарин В.А.*

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, pgtolkach@gmail.com

Митохондрии являются основными источниками образования свободных радикалов в клетке. В то же время они сами высокочувствительны к оксидативному повреждению [Szeto H.H., 2008]. Увеличение содержания свободных радикалов в клетке приводит к повреждению митохондрий, уменьшению образования АТФ, увеличению митохондриальной проницаемости, что способствует выходу цитохрома С (цит С) в цитоплазму и активации внутреннего пути апоптоза [Pang Y., 2015].

Для нормализации митохондриальных функций, терапевтические агенты необходимо доставить

внутри митохондрий. Этого можно достичь несколькими путями, одним из которых является митохондриально-потенциалнезависимая адресная доставка препаратов. Для этой цели могут быть использованы митохондриально-адресованные пептиды. Примером таких соединений являются пептиды Szeto-Schiller (SS-пептиды) [Szeto H.H., 2008].

SS-пептиды — ароматические катионные пептиды, состоящие из 3–12 аминокислотных остатков, ковалентно связанных пептидными связями. Данные пептиды являются водорастворимыми и высокополярными соединениями, несмотря на эти

свойства, они легко проникают через клеточную мембрану [Szeto H.H., 2008]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что SS-пептиды, посредством энергозависимого механизма, быстро проникают через плазматическую мембрану, достигая равновесной концентрации с внеклеточной средой уже через 30 мин [Zhao K., 2003]. Попав внутрь клетки, SS-пептиды потенциалнезависимым образом проникают внутрь митохондрий и накапливаются на внутренней митохондриальной мембране (ВММ), создавая 5000-градусный градиент концентрации по сравнению с внеклеточной средой. На ВММ SS-пептиды за счет электростатического и гидрофобного взаимодействий селективно связываются с кардиолипином (КЛ) [Birk A.V., 2013].

В физиологических условиях КЛ способствует прикреплению цит С к ВММ для эффективного транспорта электронов по комплексам дыхательной цепи. При пероксидации КЛ происходит его взаимодействие с цит С, в результате этого последний приобретает пероксидазную активность и может катализировать процессы перекисного окисления липидов, что приводит к появлению пор на митохондриальной мембране и выходу цит С в цитоплазму [Владимиров Ю.А., 2013].

Пептиды SS прерывают цит С-пероксидазную активность посредством защиты связи Fe-S(Met 80) в цит С от разрыва, который происходит при взаимодействии с кардиолипином. Данный механизм действия приводит к уменьшению проницаемости митохондриальной мембраны и предотвращению выхода цит С в цитозоль [Huang T-H, 2016].

Другой механизм действия пептидов SS (SS-31) заключается в непосредственном поглощении свободных радикалов за счет включения в их структуру диметилтирозина [Szeto H.H., 2008].

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных продемонстрирован выраженный нейропротективный эффект пептида SS-31 на модели ишемически-реперфузионного поражения головного мозга, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза [Pang Y., 2015].

Такие уникальные качества, присущие пептидам SS, как высокая клеточная проницаемость, селективное накопление на ВММ, отсутствие токсичности в концентрациях менее 1 мМ, хорошая водорастворимость, высокая стабильность, способность проникать через гематоэнцефалический барьер, характеризуют данные соединения как перспективные антиоксиданты.

ВЛИЯНИЕ ФЕНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗРАСТНОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

© **Тюренок И.Н., Волотова Е.В., Куркин Д.В.**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград, fibfuv@mail.ru

Известно, что нервная, эндокринная и иммунная системы достаточно тесно связаны друг с другом как через гуморальные факторы, так и через непосредственные клеточные контакты. Нейроэндокринные изменения, аналогичные тем, которые вызываются физическими или психологическими стресс-факторами, в зависимости от характера и силы их воздействия вызывают различные сдвиги в работе иммунной системы организма. Сам иммунный ответ может быть как компонентом стресс-реакции, так и стресс-фактором, участвующим в регуляции нейроиммуноэндокринного равновесия за счет влияния провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α на состояние нейроэндокринной системы через регуляцию синтеза и рецепции нейромедиаторов. Кроме того, есть данные о том, что стрессовые факторы и цитокины могут воздействовать синергично на биологические и поведенческие процессы, и это может иметь долгосрочные послед-

ствия через хронизацию процессов, связанных с реакцией организма на стресс. Поэтому в настоящее время целесообразным является создание новых и поиск среди известных лекарственных препаратов средств регуляции нейроиммуноэндокринных взаимодействий, одним из «ключевых» факторов которых является ГАМК-ергическая система, дисрегуляция которой лежит в основе большинства заболеваний нервной системы.

В связи с вышеизложенным представлялось интересным оценить влияние фенильных производных ГАМК и глутаминовой кислоты, а именно фенибута (25 мг/кг) и нейроглутама (26 мг/кг), на состояние нейроэндокринного статуса и маркеров воспаления организма животных возраста 24 месяцев в условиях воздействия на них хронического стресса.

Методы. Для оценки состояния стресс-реализующей системы гипоталамус–гипофиз–кора

надпочечников у экспериментальных животных было исследовано содержание соответствующих гормонов: кортикотропин рилизинг-гормона (КРГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона (у крыс является основным и наиболее активным глюкокортикоидом, подобно кортизолу у человека). В качестве маркеров воспаления были выбраны С-реактивный белок (СРБ) и VCAM-1, провоспалительный интерлейкин — IL-6.

Результаты. В ходе исследования установлено, что у крыс после хронического стрессирования значимо снижен уровень кортикостерона, при этом содержание в сыворотке КРГ и АКТГ незначительно увеличилось, что может свидетельствовать о нарушении регуляции в системе стресс-реализующих систем и о возможном истощении функции коры надпочечников. При применении нейроглутама и фенибута уровень АКТГ практически не изменялся, при этом содержание кортикостерона было выше, а КРГ достоверно ниже по сравнению со стрессированными животными. Таким образом, активность гуморальной регуляции оси гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников при курсовом введении нейроглутама и фенибута остается на значимо более высоком уровне, и признаков истощения не наблюдается.

Исследование уровня СРБ и содержания молекул межклеточной адгезии VCAM-1 как маркеров воспалительных процессов в организме, а также провоспалительного потенциала иммунной системы — уровня IL-6 в сыворотке крови животных показало, что воздействие разномодальных стрессоров увеличивает уровень СРБ, VCAM-1 и снижает содержание провоспалительного цитокина IL-6. Содержание неспецифического маркера воспаления — СРБ снижалось при курсовом введении нейроглутама и фенибута, по сравнению с показателями стрессированных животных. Содержание VCAM-1 при применении исследуемых веществ было ниже, чем в группе стрессированных животных. Уровень провоспалительного цитокина в сыворотке животных, подвергшихся хроническому стрессированию, при применении нейроглутама и фенибута был выше, чем у стрессированных животных.

Заключение. Таким образом, на фоне хронического стрессорного воздействия у старых животных наблюдается сдвиг в системе гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников в сторону снижения выработки кортикостерона на фоне незначительного повышения КРГ и АКТГ. При этом отмечается повышение воспалительного ответа со стороны иммунной системы. Нейроглутам и фенибут способны нивелировать данные нарушения.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ И ЗАДНЕЙ ЧАСТЕЙ ПЕРЕДНЕГО ЛИНЕЙНОГО ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОГО ЯДРА СРЕДНЕГО МОЗГА У ЗДОРОВЫХ САМЦОВ КРЫС В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

© Федоров А.В.¹, Бобков П.С.¹, Дробленков А.В.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, droblenkov_a@mail.ru;

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

Несмотря на долгую историю изучения дофаминергических ядер комплекса вентральной области покрышки среднего мозга, вопрос об особенностях клеточного строения их различных частей остается практически не раскрытым. Знание структурно-количественных особенностей нейронов в переднем и заднем подотделах переднего линейного ядра — основного источника дофамина в подкрепляющей системе мозга является важным для выяснения механизмов зависимости.

Цель исследования — установить количественные и морфометрические параметры нейронов в передней и задней частях переднего линейного ядра среднего мозга у здоровых самцов крыс в пубертатном периоде.

Методы. Объектом исследования был головной мозг интактных крыс Вистар в возрасте 60 сут ($n = 4$). Подотделы переднего линейного ядра устанавли-

вали при микроскопии пробных неокрашенных парафинowych фронтальных срезов согласно стереотаксическому атласу PaxinosG. После окрашивания срезов по Нисслю в трех последовательных квадратах площадью 0,01 мм² у каждой особи (m , общее количество подсчетов = 12) определяли фенотип нейронов согласно Жаботинскому Ю.М. и отдельно подсчитывали количество неизмененных, гипохромных, сморщенных гиперхромных и теневидных клеток, устанавливали площадь малоизмененных нейронов. Морфометрию проводили с помощью программы ImageScore (Электронный анализ, Россия). Различия средней величины и ее ошибки считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Тела большинства нейронов в исследованных частях переднего линейного ядра были неизмененными. Они были насыщены глыбками хроматофильной субстанции штриховидной

и округлой формы, обладали отчетливыми ровными контурами клеточной и ядерной поверхности. Единичные нейроны выглядели гипохромными и теневидными. Среди нейронов передней части ядра значительно преобладали неизменные клетки, площадь которых была в 2,5 раза больше, чем в задней. В задней части ядра, наряду с клетками малой величины, располагались отдельные крупные нейроны. Доля измененных нейронов (особенно теневидных) в ней была значительно больше, чем в передней. Общее количество нейронов было больше в задней части ядра, чем в передней ($p < 0,05$).

Обсуждение. Различие в количестве и размерах нейронов ядер ЦНС принято связывать с величиной проекционной зоны, количеством и размерами нейронов в ней, а также длиной проекционных волокон. Переднее линейное ядро проецирует свои нейроны на глубокие слои крупных компактно расположенных нейронов префронтальной и передней цингуляр-

ной коры и обширное мелкоклеточное прилежащее ядро. Основная область проекции заднего линейного ядра — гнезда небольших нейронов медиального стриатума. Поэтому мелкие нейроны задней части переднего линейного ядра могут составлять переходную зону между соседними ядрами. Большое количество измененных нейронов в задней мелкоклеточной части переднего линейного ядра может быть следствием их повышенной нагрузки. Последняя может быть обусловлена постоянной гиперполяризацией нейронов, содержащих большое число норадрен- и дофаминергических синапсов волокон медиального пучка переднего мозга, проходящего через заднюю часть ядра.

Заключение. Следовательно, наиболее значимой частью переднего линейного ядра в системе с мотивационной и эмоциональной корой у крыс является его передний подотдел. Он содержит наиболее крупные нейроны и практически лишен измененных клеток.

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ — НОВЫЙ КЛАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

© Федоров В.Н., Вдовиченко В.П., Смирнов Н.А.

ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, rector@yua.ac.ru

Регуляторные пептиды (РП) — группа биологически активных веществ олигопептидной природы. Их основными признаками являются полифункциональность, каскадный механизм действия и способ образования из полипептида-предшественника. РП выполняют медиаторные, модулирующие и интегративные задачи, формируют единый функциональный континуум. Являясь олигопептидами, эти соединения свободно проникают через гистогематические барьеры и характеризуются высокой эффективностью при условии их очень малой концентрации в организме. Физиология РП делает перспективным создание на их базе нового класса лекарственных препаратов — аналогов регуляторных пептидов, важным отличием которого будут являться: 1) *высокая эффективность в малых и сверхмалых дозах* — для регуляции физиологических функций РП выделяются в микроскопических концентрациях, что и определяет их низкую дозировку; 2) *отсутствие выраженных нежелательных побочных эффектов и низкая токсичность* — в основе терапевтического действия РП лежит принцип восстановления естественных регуляторных процессов, нарушенных при заболевании, т. е. имеется своеобразный «потолочный эффект» — это восстановление нормы реакций определенной ткани или органа, дальнейшее нарастание эффекта отсутствует; 3) *комплексность действия* — характерной чертой РП является наличие у них полифункциональности — способности каждого

соединения оказывать влияние на несколько физиологических функций. Это связано как с химической структурой лекарств, так и с восстановлением ими пептидных каскадов. В последнем случае клетки, формирующие замкнутый каскадный процесс, начинают продуцировать разнообразные биологически активные вещества (гормоны, медиаторы, модуляторы и т. д.), физиологический эффект которых формально приписывается соединению, запустившему данный процесс; 4) *индивидуальность действия* — являясь аналогами собственных биорегуляторов организма, РП восстанавливают работу только тех функциональных систем (пептидных каскадов), которые нарушены у данного конкретного человека в данной конкретной ситуации; 5) *длительность действия* — существуя в организме короткое время, аналоги РП становятся начальным звеном цепи каскадных реакций, поэтому их физиологический эффект может продолжаться длительное время; 6) *длительность последствия* — способствуя нормализации каскадных процессов в тканях организма, аналоги РП восстанавливают и их естественную саморегуляцию, нарушенную в результате патологического воздействия. Продолжительность курса терапии и феномен терапевтического последствия зависит от сроков восстановления пептидного каскада (в среднем 14 суток), выхода его на «полную мощность» (1–1,5 месяца) и длительности его функционирования без дальнейшей поддержки (3–6 месяцев).

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОЛИГОПЕПТИДЫ КАК НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

© Федоров В.Н., Вдовиченко В.П., Стновичек В.Г.

ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, rector@yuma.ac.ru

В современной медицине нейропротекцию можно определить как своевременное воздействие (немедикаментозное и медикаментозное) на системном и нейрональном уровне на все факторы патогенеза, нарушающие нейрональный гомеостаз. Краеугольный камень нейропротективной терапии — активация механизмов защиты нейронов, эндотелиальных и глиальных клеток от повреждающего воздействия гипоксии, интоксикации и прочих неблагоприятных воздействий. Базируясь на современном представлении о механизмах поражения и восстановления нервной ткани, в терапии нервных болезней используются несколько десятков нейротропных препаратов, среди которых, применяя принцип «определяющего вида действия», можно выделить три доминирующие группы: нейропротекторы (повышают устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям различного генеза), нейрометаболики (средства для борьбы с энергетическим дефицитом) и ноотропы (положительное влияние на когнитивные функции мозга как у здорового, так и больного человека). Пептидные препараты представлены во всех трех группах, однако для целей нейропротекции, как правило, используются продукты тканевого гидролиза (церебролизин, кортексин, актовегин) и нейропептиды (олигопептиды мозга, аналоги регуляторных пептидов). Основной протекторный механизм у гидролизатов — повышение транспорта глюкозы через ГЭБ и нейрональную мембрану (увеличение скорости негексокиназного транспорта для актовегина или

повышение активности транспортера GLUT1 для церебролизина), т. е. они относятся к группе нейрометаболиков, а их нейропротективное действие имеет всего лишь дополнительный или косвенный характер. Состав гидролизатов не определен, поэтому добиться его идентичности у препаратов разных партий невозможно в принципе, а никто не отменял следующую аксиому: «вариабельность состава препарата определяет вариабельность клинической эффективности». Также бытует мнение, что олигопептиды (действующие вещества гидролизатов) из крови свободно проникают через ГЭБ, но это не так: к примеру, ни олигопептиды семейства холецистокинина, ни опиаты (и не только они) в головной мозг с периферии не проникают.

Таким образом, на сегодняшний день к пептидным нейропротекторам можно отнести только синтетические олигопептиды, относящиеся к классу регуляторных пептидов. Их применение (семакс, дельтран, карнозин, кортаген, Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide, пентадекапептид ВРС157, ноопепт, Ebiratid) в терапии ОНМК приводит к снижению смертности как при ишемическом, так и при геморрагическом инсультах, стабилизирует и выражено замедляет прогрессирование ХМНК, эффективно при черепно-мозговой травме и умеренных когнитивных расстройствах. Именно для олигопептидов существует альтернативный способ транспорта в головной мозг — это периневральный транспорт по обонятельным нервам при интраназальном введении.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНА Д₃ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН

© Федотова Ю.О.^{1,2,3}, Дудниченко Т.А.⁴, Сушко А.В.³, Пивина С.Г.¹

¹ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, julia.fedotova@mail.ru;

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

³ФГБОУ ВО «Университет ИТМО», Санкт-Петербург;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Анализ современного состояния исследований позволяет предположить существование сложных взаимосвязей между уровнем витамина Д₃, функциональной активностью моноаминергических систем головного мозга, характером гормонального статуса, эмоциональными и поведенческими характери-

стиками у женщин в период перименопаузы. Однако отсутствуют научные данные по ряду вопросов, и прежде всего: сможет ли дополнительный прием витамина Д₃ в различных дозах улучшить настроение у пациенток с умеренным и тяжелым уровнем тревожно-депрессивного синдрома в период угаса-

ния функции яичников и будет ли дополнительный прием витамина D_3 достаточным для защиты от повторного тревожно-депрессивного эпизода у женщин в перименопаузальный и постменопаузальный периоды? С этой целью нами была исследована динамика изменения степени выраженности показателей тревожно-депрессивных расстройств и гормонально-нейромедиаторного статуса у молодых перименопаузальных женщин (возраст 33–42 года) при назначении менопаузальной гормонотерапии (МГТ — клайра, зоиле, фемостон 2/10, эстрожель, утрожестан), витамина D_3 в дозах 20 000, 40 000 и 60 000 МЕ, а также комбинированного применения МГТ в сочетании с витамином D_3 в этих же дозах через 1, 3 или 6 месяцев соответствующего лечения. Для оценки аффективного статуса пациенток использовались следующие нейропсихологические тесты и методы: методики Спилбергера–Ханина, САН, Бека и HADS. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрации ФСГ, ЛГ, ДГЭА, прогестерона, эстрадиола и 25-ОН-витамина D_3 в сыворотке крови у пациенток. С помощью метода ВЭЖХ проводили определение уровней моноами-

нов и их метаболитов в суточной моче у молодых перименопаузальных женщин.

Результаты пилотного клинического исследования свидетельствуют о том, что для фармакокоррекции аффективных расстройств у молодых перименопаузальных женщин перспективным является вариант сочетания МГТ и витамина D_3 в дозе 40 000 МЕ для терапии тревожно-депрессивных расстройств, так как при этом оказывается комплексное позитивное воздействие на репродуктивную систему и гормонально-нейромедиаторный обмен, что способствует полному устранению психоэмоциональных нарушений, возникающих в период перименопаузы, в отличие от применения одной МГТ. При этом положительный эффект от применения сочетания МГТ и витамина D_3 в дозе 40 000 МЕ максимально выражен и достигается быстрее по сравнению с эффектами только одной МГТ.

Работа выполнена при поддержке РНФ, проект № 16-15-10053 «Изучение роли витамина D в патогенезе развития аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции».

БЕДАКВИЛИН: ПЕРВЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

© *Хабиров В.В., Зубова А.А., Кондакова М.Н., Елькин А.В.*

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, rectorat@szgmu.ru

Проблема лекарственной устойчивости МБТ может быть преодолена путем внедрения в практику новых лекарственных средств. С 2013 года в арсенале современных противотуберкулезных препаратов появился бедаквилин (Сиртуро).

Цель: оценить возможности повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких путем назначения бедаквилина (Сиртуро).

Методы. Представленные результаты получены на основе лечения 67 больных туберкулезом органов дыхания, получавших терапию в СПб ГБУЗ «ГПТД». Пациенты разделены на 2 группы. Основная группа — 37 больных, получавших бедаквилин (Сиртуро). Группа сравнения — 30 больных, в лечении которых данный препарат не использовался. При оценке эффективности лечения учитывались показатели купирования или уменьшения симптомов интоксикации, сроки абациллирования, закрытия полостей распада на момент завершения курса бедаквилина (Сиртуро) (в среднем — 24 недели).

Результаты. Клиническое улучшение достигнуто у всех впервые выявленных пациентов, получавших бедаквилин (Сиртуро), среди контингента основной группы клиническое улучшение отмечено в 72,7 %. Абациллирование мокроты

отмечено у 81,3 % впервые выявленных больных основной группы (в группе сравнения — 63,6 %). Закрытие полостных образований в группе впервые выявленных больных, получавших препарат, достигнуто в 56,3 % (в группе сравнения — 45,5 %). Эти же показатели среди контингентов значительно ниже, однако купирование симптомов интоксикации наряду с уменьшением интенсивности бактериовыделения, инфильтрации и размеров полостей позволило подготовить пациентов к следующему этапу терапии — хирургическому лечению. Стабилизация процесса наблюдалась также у 6 (66,7 %) больных с прогрессированием туберкулеза на предыдущем этапе лечения. Полученные данные позволяют предположить необходимость продления срока применения бедаквилина пациентам из контингента.

Вывод. Наиболее выраженный положительный эффект бедаквилина отмечен у впервые выявленных больных с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких. Однако назначение препарата больным из контингентов также целесообразно и позволяет достичь уменьшения клинических проявлений заболевания в большинстве наблюдений (72,7 %).

ХРОНИЧЕСКАЯ АЛКОГОЛИЗАЦИЯ МЕНЯЕТ СОДЕРЖАНИЕ ДЕЗАЦИЛГРЕЛИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И ЭФФЕКТЫ ГРЕЛИНА И ЕГО АНТАГОНИСТА [D-LYS3]-GHRP-6 НА УСЛОВНУЮ РЕАКЦИЮ ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА ЭТАНОЛА У КРЫС

© *Хохлов П.П.¹, Лебедев А.А.¹, Морозов В.И.¹, Азаренко С.В.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}*

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, platonkh@list.ru;

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

Открытие системы грелиновых пептидов в конце XX века следует отнести к разряду значимых событий для нейробиологии, поскольку не исключено, что эта система выполняет замыкательную гормональную функцию между желудочно-кишечным трактом и центральной нервной системой. Долгое время грелин рассматривался как один из гормонов голода, однако в последние годы доказано его участие в формировании химических форм зависимости.

Цель исследования состояла в изучении влияние грелина и его антагониста [D-Lys3]-GHRP-6 на формирование, сохранение и угашение условной реакции предпочтения места (УРПМ) этанола (0,5 г/кг внутривнутрибрюшинно) в 2-камерной установке у крыс, подвергнутых алкоголизации 15 % раствором этанола в течение 6 месяцев и динамики изменения дезацилгрелина (ДАГ) в структурах головного мозга.

Методы. Использовали полунасильственную алкоголизацию крыс 15 % раствором этанола в течение 6 месяцев. У таких животных вырабатывали УРПМ этанола (0,5 г/кг внутривнутрибрюшинно) в 2-камерной установке. Грелин и его антагонист [D-Lys3]-GHRP-6 вводили интраназально в дозе 10–20 мкг в 20 мкл для оценки их влияния на экспрессию (воспроизведение) уже выработанной УРПМ. Затем реакцию угашали в течение недели и однократным введением этанола инициировали ее возобновление. Оценку действия пептидов проводили также

на возобновление УРПМ. Кроме того, методом иммуноферментного анализа (ИФА) у алкоголизированных в течение 6 мес крыс исследовали в структурах головного мозга содержание ДАГ, изоформы грелина, стабильной в крови и тканях.

Результаты. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6, введенный интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл, блокировал экспрессию УРПМ, что проявлялось уменьшением на 29,5 % времени нахождения в предпочитаемой камере, ассоциированной с введением этанола. После угашения УРПМ и грелин (20 мкг в 20 мкл интраназально), и его антагонист (10 мкг в 20 мкл) блокировали возобновление УРПМ этанола в среднем также на 30 %. Методом ИФА определен уровень ДАГ в структурах головного мозга (миндалины, гиппокамп, гипоталамус). Базальный уровень ДАГ в различных структурах головного мозга крыс колебался: наибольшая концентрация ДАГ зарегистрирована в миндалине, и наименьшая — в гипоталамусе. В ходе хронической алкоголизации концентрация ДАГ в миндалине снижалась, а в гиппокампе повышалась относительно базального уровня.

Заключение. Система пептидов грелина принимает участие в механизмах условного подкрепления, инициируемого этанолом. По динамике содержания ДАГ в структурах мозга и крови можно судить об адаптивных перестройках центральной нервной системы при длительной алкоголизации.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДНЫХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА (НА МОДЕЛЯХ ГРЕЛИНОВОЙ И ОРЕКСИНОВОЙ СИСТЕМ)

© *Хохлов П.П., Тиссен И.Ю., Запорожченко Д.Н., Лебедев А.А., Азаренко С.В., Привалов К.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, platonkh@list.ru

Объектами классической нейрофармакологии долгое время были низкомолекулярные нейротрансмиттерные системы. Однако последние десятилетия

резко повысился интерес фармакологов к пептидным регуляторным системам. Нейропептиды могут выступать в качестве нейротрансмиттеров, нейромоду-

ляторов и нейрогормонов и обеспечивают «тонкую настройку» низкомолекулярных нейротрансмиттерных систем. С другой стороны, успехи биотехнологии открывают новые перспективы для новых лекарственных средств рекомбинантного происхождения, а именно рекомбинантных пептидных и белковых препаратов. В отличие от низкомолекулярных или так называемых конвенциональных нейротрансмиттеров, регуляция нейропептидных нейротрансмиттерных и нейромодулирующих систем происходит в значительной степени на уровне контроля экспрессии соответствующих генов и посттрансляционного процессинга этих генов. Таким образом, точное количественное определение искомым нейропептидов может служить полноценным критерием оценки активности нейропептидной системы, ее участия в цепях межнейронной регуляции и реакции определенной сигнальной системы на фармакологическое воздействие. Эффективность такого подхода была продемонстрирована в предшествующих работах [1, 2].

Цель работы заключалась в сравнительном фармакологическом анализе грелиновой и орексиновой сигнальных пептидных систем на фоне острого психоэмоционального стресса.

Методы. В качестве лабораторных животных использовали самцов крыс породы Wistar весом 200–250 г. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). В качестве модели психоэмоционального стресса служила одноразовая экспозиция подопытных животных крупному хищнику — тигровому питону. Результат психоэмоционального воздействия оценивали при помощи предварительных поведенческих тестов. После стрессорного воздействия животных экспериментальных групп подвергали курсу фармакологического воздействия. Воздействие заключалось в интраназальном введении препаратов ежедневно в течение 7 дней. В качестве препаратов для различных экспериментальных групп использовали синтетический антагонист орексинового рецептора 1-го типа SB-408124 (Tocris, Великобритания), агонист орексинового рецептора «Orexin A» (Tocris, Великобритания), антагонист рецептора грелина [D-Lys³]-GHRP-6 (Tocris, Великобритания) и, наконец, агонист рецептора грелина «Ghrelin» (Tocris, Великобритания). После курса интраназального введения препаратов у животных выделяли исследуемые структуры головного мозга: миндалину, гиппокамп и гипоталамус (все структуры тотально). Выделенные структуры гомогенизировали при температуре жидкого азота при помощи вибрационной криомельницы «Сгуомилл» (Retsch, Германия), суспендировали в стандартном ЗФП и определяли концентрацию нейропептидов при помощи высокочувствительного иммуноферментного анализа. Были использованы тест-системы. Результаты измерений были представлены в нанограммах пептида на миллиграмм общего белка в образце.

Результаты. У животных контрольных групп отмечены различные концентрации как дезацилгрелина

(ДАГ), так и орексина А. Содержание ДАГ в образцах гипоталамуса превышало концентрацию в гиппокампе в 3 раза по сравнению с миндалиной. Концентрация орексина была наибольшей в гиппокампе. Интраназальное курсовое введение препаратов приводило к достоверному изменению концентраций ДАГ и орексина А во всех исследованных структурах головного мозга. Введение как агониста, так и антагониста грелина приводило к снижению в различной степени ДАГ, введение антагониста орексина А приводило к разной реакции в различных структурах мозга. Психоэмоциональный стресс приводил к многократному снижению уровня ДАГ, которое не изменялось при последующем фармакологическом воздействии на грелиновую систему. В результате стресса концентрация орексина А снижалась в миндалине и достоверно повышалась в гиппокампе. Последующее введение антагониста орексина приводило к модуляции ответа орексиновой системы на стресс.

Обсуждение. Из полученных количественных экспериментальных данных следует, что интраназальное введение антагониста рецептора орексина, агониста и антагониста грелина в указанных дозах вызывает достоверный количественный ответ в виде изменения концентраций соответствующих нейропептидов.

Заключение. Интраназальное введение фармакологических агентов — антагониста орексина, агониста и антагониста грелина в указанных дозах эффективно модулирует биохимическую активность соответственно орексиновой и грелиновой сигнальным системам, а именно экспрессию генов соответствующих сигнальных нейропептидов. Психоэмоциональный стресс приводит к общей депрессии и полному «отключению» грелиновой сигнальной системы во всех изученных структурах головного мозга. Фармакологическое воздействие на грелиновую систему путем интраназального введения специфических агониста и антагониста не модулирует депрессивное состояние грелиновой системы и не выводит грелиновую систему из состояния депрессии. Психоэмоциональный стресс приводит к ответной реакции орексиновой системы, при этом реакция идет дифференцированно в различных исследованных структурах головного мозга. Интраназальное введение селективного антагониста рецептора орексина активно модулирует активность орексиновой системы на фоне пост-стрессорного воздействия.

Литература

1. Khokhlov PP, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Changes in the ghrelin, orexin and CRF signaling systems in blood and in brain structures after chronic alcoholization and ethanol withdrawal in rats. *Stress, Brain and Behavior*. 2016;5:49.
2. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. Effects of orexin OX(1) receptor antagonists SB-408124 and antorex on the reinforcing systems of the brain. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2016;15(Suppl):52-53.

СИСТЕМА НЕЙРОПЕПТИДА ГРЕЛИНА ОПОСРЕДУЕТ ПОСТСТРЕССОРНЫЙ ОТВЕТ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

© *Хохлов П.П., Цикунов С.Г., Тиссен И.Ю., Запорожченко Д.Н., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Бессолова Ю.Н., Шабанов П.Д.*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, platonkh@list.ru

Реакция стресса представляет собой сложный интегрированный процесс, который затрагивает нервную, иммунную и эндокринную регуляторные системы. Грелиновые пептиды являются сигнальными молекулами с крайне широким спектром функций. Помимо других функций грелины также принимают участие в механизмах подкрепления. Связь механизмов подкрепления с механизмами стрессорных реакций представляет собой объект пристального внимания.

Цель настоящей работы состояла в оценке реакции грелиновой системы на психоэмоциональное стрессорное воздействие.

Методы. Экспериментальных животных подвергали пространственному контакту с хищником — тигровым питоном. Во время экспозиции хищник съедал одну крысу, что было причиной сильного психоэмоционального стресса для остальных крыс. Эффект стрессорного воздействия оценивали в поведенческих тестах. После оценки поведения животных декапитировали и выделяли необходимые структуры головного мозга — центральное ядро миндалины, гиппокамп и гипоталамус — для дальнейшего исследования. Образцы структур мозга гомогенизировали при помощи криогенной мельницы «Cryomill» (Retsch, Германия), суспендировали и исследовали на содержание дезацилгрелина с помощью высокочувствительного ИФА (SP-BIO, Франция). В качестве фармакологических

реагентов использовали препарат Ghrelin (Tocris, Великобритания) в качестве агониста и препарат D-Lys³-GHRP-6 (Tocris, Великобритания) в качестве антагониста грелинового рецептора. Препараты вводили интраназально в дозах 40 мкг/кг и 80 мкг/кг для агониста и антагониста соответственно в течение 7 дней. Концентрации ДАГ представлены по отношению к единице общего белка в образце (нг/мг).

Результаты. Дезацилгрелин (ДАГ) был выявлен во всех исследованных образцах. Для животных контрольной группы величины составили $0,152 \pm 0,014$ нг/мг, $0,105 \pm 0,023$ нг/мг и $0,347 \pm 0,017$ нг/мг соответственно для миндалины, гиппокампа и гипоталамуса. У животных, подвергнутых психоэмоциональному стрессу, величины составили $0,020 \pm 0,001$ нг/мг, $0,016 \pm 0,001$ нг/мг и $0,018 \pm 0,001$ нг/мг для соответствующих структур мозга. Концентрации ДАГ после введения агониста составили соответственно $0,020 \pm 0,001$ нг/мг, $0,016 \pm 0,001$ нг/мг и $0,016 \pm 0,001$ нг/мг. Для животных после введения антагониста грелина показатели были $0,020 \pm 0,002$ нг/мг, $0,016 \pm 0,001$ нг/мг и $0,016 \pm 0,001$ нг/мг соответственно для миндалины, гиппокампа и гипоталамуса.

Заключение. Психоэмоциональный стресс подавляет функцию грелиновой сигнальной системы в головном мозге крыс. Ответ грелиновой системы на стресс опосредуется ДАГ, но не затрагивает GHSR рецепторов.

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ЭКСЕНАТИДА, СОДЕРЖАЩЕГО ОЛИГОАРГИНИНОВЫЙ ВЕКТОР, НА МОДЕЛИ ВЫЗВАННОГО СТРЕПТОЗОЦИНОМ ДИАБЕТА У КРЫС

© *Шекунова Е.В.^{1,2}, Кашкин В.А.^{1,2}, Титов М.И.³, Елисеев И.И.³, Мужикян А.А.¹, Макарова М.Н.¹, Макаров В.Г.¹*

¹НПО «Дом фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г. п. Кузьмолковский, shekunova.ev@doclinica.ru;

²ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург;

³ООО «КСП», Санкт-Петербург

Показано, что агонисты рецептора глюкагонподобного пептида 1 обладают нейропротекторным потенциалом. Поскольку эндогенный лиганд бы-

стро инактивируется ферментом дипептидил пептидазой 4, одной из основных задач при создании препаратов, обладающих инкретиномиметической

активностью, является получение молекул, устойчивых к действию ферментов. На основе пептида природного происхождения эксендина-4 был создан препарат Баета для лечения сахарного диабета 2-го типа. Одно из направлений модификации пептидов — включение олигоагенинов в структуру соединений, что позволяет обеспечить доставку пептидов внутрь клетки и увеличить их стабильность путем блокады действия эндопротеаз.

Целью данного исследования являлось изучение нейропротекторных свойств нового синтетического аналога эксендина-4, содержащего олигоагениновый вектор (Амидопептид Д) на модели диабетической нейропатии у крыс.

Методы. Экспериментальный сахарный диабет (ЭСД) индуцировали введением стрептозотоцина. В течение 80 дней животные с ЭСД получали подкожно Амидопептид Д в трех дозах (0,1, 1 и 10 мкг/кг) или препарат сравнения Баета (1 мкг/кг), контрольная группа получала растворитель. Развитие диабетической нейропатии подтвердилось увеличением уровня тактильной аллодинии и гипералгезии. При гистологическом исследовании в тканях седалищного нерва обнаружено снижение экспрессии основного белка миелина и увеличение площади

ядер Шванновских клеток в группе с ЭСД по сравнению с интактной. В икроножной мышце выявлены признаки истончения и деформации мышечных волокон, была повышена экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA).

Результаты. При оценке анальгетических свойств Амидопептида Д показано уменьшение выраженности тактильной аллодинии и снижение развития термической гипералгезии в группах, получавшей Амидопептид Д в дозах от 0,1 до 10 мкг/кг. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что тестируемый пептид (10 мкг/кг) увеличивал экспрессию маркера основного белка миелина и площадь поперечного сечения волокон седалищного нерва (во всех дозах). Эффект был более выражен в группах, получавших Амидопептид Д, чем при терапии Баетой. Кроме того, введение Амидопептида Д (1 мкг/кг) нормализовало структуру мышечных волокон, увеличивало площадь поперечного сечения и значительно уменьшало экспрессию маркера пролиферации PCNA.

Заключение. Результаты исследования показали, что препарат Амидопептид Д обладает нейропротекторными свойствами на модели развития диабетической нейропатии у крыс.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ИНСУЛИНА

© **Шпаков А.О.**

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

Инсулиновая сигнальная система функционирует не только в периферических тканях, но и в ЦНС, где основной мишенью действия инсулина являются гипоталамические нейроны. Несмотря на сходство молекулярных механизмов действия инсулина на клетку, между инсулиновыми системами в мозге и на периферии имеются существенные различия, затрагивающие различные их звенья. Данные о продукции инсулина в ЦНС противоречивы, и главным механизмом поступления гормона в мозг является рецепторзависимый эндоцитоз периферического инсулина. Острый дефицит инсулина при сахарном диабете (СД) 1-го типа и ослабление чувствительности к нему при СД 2-го типа и метаболическом синдроме ведут к снижению уровня инсулина в ЦНС и нарушают инсулиновую сигнализацию в различных отделах мозга. Поскольку инсулиновая система в ЦНС тесно связана с множеством пептидергических и моноаминергических сигнальных систем, вовлеченных в регуляцию пищевого поведения, энергетического гомеостаза, функций нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем, то снижение ее активности приводит к ши-

рокому спектру патологических состояний. Одним из наиболее перспективных путей повышения уровня инсулина в ЦНС и восстановления активности инсулиновой системы мозга является интраназальный способ доставки гормона. В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке путей и механизмов транспорта интраназально вводимого инсулина (ИВИ), в выяснении мишеней его действия в ЦНС. Показана высокая эффективность ИВИ при коррекции когнитивных дисфункций, в том числе его высокий терапевтический потенциал при лечении болезни Альцгеймера, вследствие чего ИВИ рассматривают как один из основных препаратов для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний. Нами установлена способность ИВИ улучшать метаболические показатели и функции нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем у животных с экспериментальным СД 1-го и 2-го типов, что может свидетельствовать о перспективности ИВИ для лечения диабетической патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФНФ (проект № 14-15-00413).

СПЕКТР И МЕХАНИЗМЫ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ АЦЕТИЛ-D-ЛИЗИЛ-ЛИЗИЛ-АРГИНИЛ-АРГИНИН-АМИДА (КК-1)

© Штрыголь С.Ю.¹, Дейко Р.Д.¹, Колобов А.А.², Кампе-Немм Е.А.²

¹Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины, Украина, Харьков, roman.deyko@gmail.com;

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, kolobov@hpb-spb.com

В структуре множества нейроактивных пептидов (адреноректорин, нейротрофический фактор мозга, препроглюкагон, матричный Gla протеин и проч.) широко распространены лизил-аргининовые последовательности, встречающиеся в форме триплетов и квартетов (Lys-Arg-Arg, Lys-Lys-Arg-Arg). Пептиды, молекулы которых содержат такие участки, в эксперименте проявляют нейропротекторные свойства. В НИИ Особо чистых биопрепаратов создано новое нейропротекторное средство, представляющее собой тетрапептидную последовательность Acetyl-D-Lys-Lys-Arg-Arg-Amide (лабораторный шифр КК-1). Цель исследования — выяснение спектра и механизмов церебропротекторной активности нового пептидного препарата.

Установлено, что КК-1 проявляет защитные свойства при церебральной ишемии и болезни Альцгеймера (БА). Препарат повышает выживаемость крыс, снижает уровень нейрон-специфической энolahзы, белка S100, а также фрагментацию ДНК в головном мозге (ГМ) при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК). Это свидетельствует об уменьшении нейродеструкции и нейроапоптоза на фоне пептида КК-1. При ишемии ГМ с последующей реперфузией препарат полностью восстанавливает показатели церебральной и системной гемодинамики, препятствуя развитию синдрома невосстановления кровотока. Интегральному за-

щитному эффекту при ОНМК способствуют нейротрофические (снижение оверэкспрессии фактора роста нервов), а также цитокин-опосредованные противовоспалительные свойства. При систематическом применении КК-1 эффективно редуцирует когнитивный и неврологический дефицит.

На модели БА пептидный нейропротектор устраняет когнитивные нарушения у животных и восстанавливает их функциональную активность. Фармакологическая активность в этих условиях сопряжена как с улучшением нейромедиаторного профиля (в первую очередь, восстановлением уровня ацетилхолина в синапсоммах), так и с нейропротекторными свойствами (уменьшение накопления β-амилоидного белка, повышение количества функционально полноценных нейронов в гиппокампе и коре ГМ).

Выраженный нейропротекторный эффект пептида КК-1 дополняется благоприятным спектром психотропных свойств. В частности, КК-1 проявляет ноотропные свойства (стимулирует все фазы памяти и рассудочную деятельность животных), ослабляет симптомы кофеин-индуцированной тревоги, значительно облегчает течение резерпин-индуцированной депрессии у крыс.

Таким образом, тетрапептид КК-1 представляет собой перспективный для клинического изучения нейропротекторный препарат.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУЛЛЕРЕНА C60 ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Юров Т.Ю., Марышева В.В., Шабанов П.Д.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, vmarysheva@rambler.ru

Изыскание новых ЛП, превосходящих по активности известные средства, дело длительное и затратное. С другой стороны, в настоящее время повсеместно внедряются нанотехнологии. Мы решили попробовать применить фуллерен C60 для модификации свойств уже известных соединений, например, природного антигипоксанта и антиоксиданта рутина. Комплекс рутина с фуллереном получали растиранием в ступке эквимольных количеств обоих соединений с добавлением капли твина 80.

Для изучения этого вопроса нами была использована удобная модель гиперкапнической гипоксии на белых беспородных мышках-самцах (Рапполово). Рутин в дозе 110 мг/кг и комплекс рутин + фуллерен (соответственно 110 и 130 мг) вводились внутрибрюшинно опытным животным за 5 и 60 мин до наступления гипоксического эпизода. Затем животных помещали в банки объемом 0,2 л, закрывали герметичными крышками, переворачивали и опускали крышки под воду во избежание подсоса воздуха. Контрольные животные получали инъекцию

физиологического раствора. Регистрировали время жизни.

Контрольные мыши и через 5 и 60 мин после инъекции имели одно и то же время жизни, а именно $18,38 \pm 2,68$ и $18,27 \pm 1,90$ мин.

Рутин увеличивал продолжительность жизни опытных животных также и через 5 мин, и через 60 мин до примерно одного значения (соответственно до $25,16 \pm 5,15$ и $25,87 \pm 3,75$ мин), то есть примерно на 40 %, но недостоверно.

Комплекс рутина с фуллереном через 60 мин после инъекции обеспечивал $22,80 \pm 7,16$ мин продолжительности жизни мышей, на 25 % дольше контроля, однако недостоверно. Применение комплекса

через 5 мин после инъекции увеличило продолжительность жизни животных на 178 % по отношению к контролю ($32,68 \pm 2,85$ мин, $p \leq 0,01$). При сравнении этих данных с результатами, полученными с применением рутина, видно, что комплекс повышает антигипоксические свойства рутина практически в два раза.

Применение комплекса с фуллереном через 5 мин после инъекции, то есть в быстрые сроки, вероятно, улучшает доставку препарата к месту его приложения.

Использование фуллерена C60 для модификации свойств известных препаратов весьма перспективно.

ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 7-ОКСИКУМАРИНА

© Яковлева Е.Е., Шабанов П.Д.

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

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и значимой медико-социальной проблемой. Анализ общей заболеваемости эпилепсией показал, что в развитых странах, исключая фебрильные судороги и единичные приступы, она составляет около 50 случаев на 100 000 населения в год. Данные по развивающимся странам обычно выше и составляют от 100–190/100 000 случаев в год. К этиологическим факторам развития судорожных приступов относятся генетические нарушения, пре- и перинатальные повреждения, инфекции, действие токсических веществ и аллергенов, метаболические нарушения, опухоли и другие патологические процессы. Цереброваскулярные заболевания и черепно-мозговые травмы — одни из самых частых факторов риска развития симптоматической эпилепсии.

Важнейшей целью лечения судорожных состояний является прекращение приступов, что позволяет уменьшить инвалидизацию и улучшить качество жизни пациентов. Доклинические и клинические исследования последних лет в области эпилептологии во многом были успешными в отношении создания высокоэффективных лекарственных средств. Однако, согласно современным литературным данным, судороги все еще должным образом не контролируются почти у трети пациентов с эпилепсией, а длительное применение существующих противосудорожных средств приводит к развитию серьезных побочных реакций. В связи с этим очевидно, что новые инновационные стратегии развития противосудорожных

препаратов необходимы для выявления эффективных и безопасных путей коррекции данной патологии.

В 2014 г. впервые была выявлена противосудорожная активность новых производных 7-оксикумарина в экспериментах на модели пентилентетразоловых (коразоловых) судорог у самцов беспородных мышей, препаратом сравнения в которых являлась вальпроевая кислота. В связи с этим представлялось целесообразным изучить исследуемые соединения с использованием других моделей формирования судорожной активности.

В проведенных нами опытах на белых мышамсамцах массой 22–25 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово» и содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении, без ограничения доступа к воде и пище, исследовали противосудорожную активность новых производных 7-оксикумаринов на модели никотиновых судорог. Доза никотина, вызывающая у 100 % животных тонико-клонические судороги, составила 14 мг/кг. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно за 15 мин до введения никотина в дозе 5 мг/кг, контрольная группа внутрибрюшинно получала никотин. Установлено отсутствие судорожной реакции («дикий бег», поза Штрауба, судороги) у мышей на фоне применения исследуемых производных 7-оксикумаринов в указанной дозе, что свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования соединений данного класса с целью возможного применения в качестве противосудорожной терапии.

ОЦЕНКА ПРИНАДЛЕЖНОСТИ НООПЕПТА К СУБСТРАТАМ, ИНДУКТОРАМ И ИНГИБИТОРАМ ГЛИКОПРОТЕИНА-Р

© Якушева Е.Н., Гацанога М.В., Черных И.В., Шулькин А.В.,
Мыльников П.Ю.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Рязань, alekseyshulkin@rambler.ru

Гликопротеин-Р (Pgp) — эффлюксный белок-транспортер, играющий важную роль в фармакокинетике лекарственных препаратов. В энтероцитах Pgp препятствует всасыванию веществ-субстратов из кишечника, а в почечном эпителии и гепатоцитах — способствует их выведению из организма. Ряд лекарственных препаратов способен изменять (повышать или снижать) функциональную активность белка-транспортера, таким образом, они являются его индукторами или ингибиторами.

Цель настоящего исследования — изучить принадлежность оригинального отечественного пептидного препарата — ноопепта (N-фенил-ацетил-L-пролилглицина этилового эфира) к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp.

В качестве биологической модели использовали кроликов-самцов породы шиншилла массой 2500–3500 г. Принадлежность ноопепта к индукторам и ингибиторам Pgp оценивали по его влиянию на фармакокинетику маркерного субстрата белка-транспортера — фексофенадина. Фексофенадин вводили однократно внутривенно

в дозе 67,5 мг/кг до и после 14-дневного введения животным ноопепта в дозе 10 мг/кг массы 3 раза в день. Для оценки принадлежности ноопепта к субстратам Pgp сравнивали его фармакокинетические параметры до и после курсового введения кроликам-самцам верапамила — известного ингибитора данного белка-транспортера в дозе 20 мг/кг 3 раза в день. Фармакокинетику фексофенадина и ноопепта изучали с помощью ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Выявлено, что курсовое введение ноопепта не приводит к достоверному изменению фармакокинетических параметров маркерного субстрата Pgp — фексофенадина, что свидетельствует о сохранении функциональной активности изучаемого белка-транспортера на исходном уровне. Установлено, что фармакокинетика ноопепта не изменяется при курсовом введении кроликам ингибитора Pgp — верапамила, таким образом ноопепт не является субстратом данного белка-транспортера.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-44-620292 p_a.

ВЛИЯНИЕ НООПЕПТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕТЧАТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ ЕЕ СОСУДОВ

© Якушева Е.Н.¹, Колесников А.В.¹, Шулькин А.В.¹, Писклова М.В.²,
Баренина О.И.¹, Кудрин В.С.², Островская Р.У.²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Рязань, alekseyshulkin@rambler.ru;

²ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Перспективными лекарственными средствами в комплексной фармакотерапии тромбоза сосудов сетчатки являются нейропротекторы, повышающие резистентность нейронов сетчатки к развивающейся гипоксии и уменьшающие выраженность повреждения, возникающего при последующей реперфузии.

Целью исследования явилось изучение влияния оригинального отечественного нейропротектора ноопепта (N-фенил-ацетил-L-пролилглицина этилового эфира) на морфологическую структуру, электрическую активность, содержание глутамата и показатели оксидативного стресса в сетчатке при экспериментальном тромбозе ее сосудов.

Методы. Работа выполнена на кроликах-самцах породы шиншилла, массой 2500–3000 г. Патологию моделировали внутривенным введением бенгальского розового в дозе 40 мг/кг массы с последующим транспупиллярным фокальным освещением белым светом височной сосудистой аркады в течение 10 минут. Ноопепт вводили внутривенно сразу после моделирования тромбоза в дозе 0,5 мг/кг массы, а затем три раза в день *per os* в дозе 10 мг/кг массы на протяжении всего эксперимента.

Результаты. Картина глазного дна у животных, которым вводился ноопепт, существенно не отличалась от таковой у контрольных животных, за исключением уменьшения отека сетчатки по ходу из-

мененных сосудов и отека диска зрительного нерва. В то же время при оценке темновой (скотопической) электроретинографии амплитуда b-волны у опытных животных была статистически значимо ниже показателей животных серии контроля на 1-е сутки эксперимента на 43,3 % ($p < 0,05$), на 3-и сутки — на 47,1 % ($p < 0,05$), на 10-е сутки — на 68,2 % ($p < 0,05$) соответственно. На 5–7-е и 14-е сутки по сравнению с контрольными животными ноопепт снижал содержание глутамата в сетчатке на 86,8 % и 84,1 % ($p < 0,05$),

на 3-и и 7-е сутки — уменьшал концентрацию продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой на 17,3 % и 14,9 % ($p < 0,05$), а на 1-е сутки повышал активность глутатион-S-трансферазы на 34,5 % ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, установлено, что при экспериментальном тромбозе сосудов сетчатки ноопепт улучшает функциональное состояние нейронов, нормализует концентрацию глутамата и снижает выраженность окислительного стресса в сетчатке.

ВЛИЯНИЕ ФЕНАМИНА НА ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У КРЫС

© Якушина Н.Д.¹, Пшеничная А.Г.¹, Лебедев А.А.^{1,3}, Бычков Е.Р.^{1,2,3}, Степанов В.Н.², Абгарян А.Н.¹, Привалов К.А.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, bychkov@mail.ru;

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

³ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский военный институт войск национальной гвардии» МО РФ, Санкт-Петербурге

Игровая зависимость (pathological gambling) является одним из видов аддиктивных патологических состояний человека и включает в себя нарушение мотивационной сферы, проявляющееся обсессивно-компульсивными расстройствами. Нейрохимической основой этих нарушений, в частности, являются изменения в активности катехоламинергической системы мозга (дофаминовой, норадреналиновой, адреналиновой). Одним из наиболее информативных тестов оценки выраженности обсессивно-компульсивных расстройств в эксперименте является модель закапывания шариков у грызунов.

В работе исследовали действие психостимулятора фенамина, активирующего катехоламинергические системы мозга, на обсессивно-компульсивное поведение крыс в тесте «закапывания шариков». Для получения целостного поведенческого профиля экспериментальных животных на введение фенамина также производили оценку двигательной и эмоционально-исследовательской активности в открытом поле, оценку тревожно-фобического состояния и внутривидового поведения в тесте «резидент – интродер».

При исследовании обсессивно-компульсивного поведения было показано, что фенамин в дозах 0,5 и 1,5 мг/кг увеличивал число закопанных шариков у крыс. Введение фенамина сопровождалось снижением исследовательской деятельности, увеличением двигательной активности в тесте «открытое поле». Фенамин в дозах 0,5 мг/кг и в большей степени 1,5 мг/кг повышал уровень тревожности, снижая число паттернов агрессивного, защитного и коммуникативного поведения, одновременно с этим увеличивая число паттернов индивидуального поведения, а также общее число поведенческих актов. Следует отметить, что эффекты введения фенамина носили дозозависимый характер.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, о вовлечении катехоламинергических систем мозга в реализацию обсессивно-компульсивного компонента игровой зависимости. Поскольку игровая зависимость рассматривается как расстройство обсессивно-компульсивного ряда, исследование катехоламинергических механизмов будет способствовать выявлению и уточнению внутримозговых механизмов взаимосвязи игровой зависимости и обсессивно-компульсивного поведения.

СПИСОК АВТОРОВ

А		Дудниченко Т.А.	75
Абгарян А.Н.	84	Думпис М.А.	46
Абдуллина А.А.	10	Е	
Абушик П.А.	64	Евдокимова Н.Р.	39
Азаренко С.В.	77	Евсеев А.В.	66, 67
Айрапетов М.И.	62	Евсеев П.Ю.	23
Антонов В.Г.	51, 52	Евсеева М.А.	67
Арчакова Л.И.	56	Екимова И.В.	23
Б		Елисеев И.И.	33, 79
Базылева Л.В.	16	Елькин А.В.	23, 76
Байрамов А.А.	6	Ершова Н.С.	56
Бакулин Д.В.	11, 40	Ж	
Баренина О.И.	83	Жиляева Е.Х.	6
Батоцыренова Е.Г.	6	З	
Башарин В.А.	71	Заболотных Н.В.	28
Башун Н.З.	31	Забродин О.Н.	29
Безнин Г.В.	36	Запорожченко Д.Н.	24, 77, 79
Белокоскова С.Г.	7, 8	Зарубина И.В.	25, 26, 27
Бессолова Ю.Н.	9, 42, 58, 59, 79	Захарова И.О.	28
Блаженко А.А.	58	Захарова М.Н.	56
Бобков П.С.	73	Зеленер А.О.	6
Боброва Т.И.	65	Зорина И.И.	28
Болехан В.Н.	16	Зубова А.А.	28, 76
Борисов А.В.	11	И	
Брусина М.А.	10	Иванова М.Д.	64
Бузицкая Ж.В.	28	Ильин В.В.	46
Бульон В.В.	37	Иннокентьев А.А.	30
Бутов С.Н.	51, 52	К	
Бычков Е.Р.	9, 24, 32, 39, 41, 42, 54, 58, 59, 62, 77, 79, 84	Кайдалова Ю.Л.	30
В		Кампе-Немм Е.А.	39, 81
Васильев В.Б.	46	Канунникова Н.П.	31
Васильева Е.В.	10	Карпенко М.Н.	36, 37
Вдовиченко В.П.	56, 57, 74, 75	Карпова И.В.	32
Верхоляк Д.В.	40	Качанов Д.А.	58
Виноградов П.М.	32	Кашкин В.А.	33, 79
Виноградова Т.И.	28, 56	Кашуро В.А.	6, 21
Витовская М.Л.	28	Кербенёв Э.Е.	65
Волотова Е.В.	11, 40, 72	Климко Н.Н.	23
Воробьева В.В.	12, 13	Ковалёв Г.И.	10
Вороненко И.Н.	20	Козуб И.Э.	20
Воронина Т.А.	13	Колесников А.В.	83
Востриков В.В.	14	Колобов А.А.	39, 81
Г		Кондакова М.Н.	23, 76
Ганнопольский В.П.	15, 16, 17, 18	Константинопольский М.А.	34
Гацанога М.В.	82	Кострова Т.А.	6
Глушаков Р.И.	19	Краснов А.А.	39
Гончарова Н.Д.	19	Крицкая Д.В.	36, 37
Губарева Л.И.	20	Крутецкая З.И.	51, 52
Гусейнова Ф.М.	21	Крутецкая Н.И.	51, 52
Д		Крылова И.Б.	37
Дагаев С.Г.	21, 68		
Дейко Р.Д.	81		
Деркач К.В.	22, 28, 60		
Дробленков А.В.	30, 73		

Кубарская Л.Г.	21, 68	П	
Кудина О.В.	39	Павлова М.В.	56
Кудрин В.С.	83	Пази М.Б.	23
Кудрявцева Т.А.	39	Парфенов Э.А.	66, 67
Куликов С.В.	65	Пастухов Ю.Ф.	23
Куркин Д.В.	11, 40, 72	Петленко С.В.	39
Кутина А.В.	41	Петровская А.Ю.	56, 57
Л		Петровский А.К.	56, 57
Лапкина Г.Я.	58	Пивина С.Г.	53, 75
Ларьяновская Ю.Б.	39	Пиотровский Л.Б.	46, 63
Лебедев А.А.	9, 24, 32, 41, 42, 49, 54, 59, 62, 77, 79, 84	Писклова М.В.	83
Лебедев В.А.	41	Плаксина Д.В.	23
Левченкова О.С.	44, 55	Потапкин А.М.	42
Лизунов А.В.	44	Правдивцев В.А.	66
Литасова Е.В.	46, 63	Привалов К.А.	58, 77, 84
Лосев Н.А.	47	Прошин С.Н.	19, 58
Лукиенко Е.П.	31	Пшеничная А.Г.	59, 84
Луценко Р.В.	63	Р	
Лучаков Ю.И.	48	Ракицкая В.В.	53
Любимов А.В.	49	Рейхардт Б.А.	59
М		Родионова О.М.	37, 39
Мавренков Э.М.	17	Романова И.В.	28, 53, 60, 61
Макаров В.Г.	33, 79	С	
Макарова М.Н.	33, 79	Савельева Л.О.	61
Малофей Ю.Б.	50	Сапожникова Н.В.	56
Манвелян М.М.	51, 67	Сапронов Н.С.	59
Манвелян Э.А.	51, 67	Сафонова А.Ф.	39, 61
Марышева В.В.	32, 81	Сексте Э.А.	24, 62
Мельницкая А.В.	51	Селизарова Н.О.	17
Миленина Л.С.	52	Селина Е.Н.	37
Миронова В.И.	53	Семенович Д.С.	31
Михайлова Е.В.	60	Сидоренко А.Г.	63
Михеев В.В.	32	Синявин С.А.	63
Михрина А.А.	53, 60, 61	Ситникова Л.С.	64
Мойсеенок А.Г.	31	Смирнов Н.А.	56, 57, 65, 74
Мокренко Е.В.	27	Соболев И.В.	19
Морина И.Ю.	53	Соколов А.В.	46
Морозов А.И.	54	Соллертинская Т.Н.	65
Морозов В.И.	77	Сорокоумов В.А.	28
Мужикян А.А.	79	Сосин Д.В.	66
Мызников Л.В.	58	Сосина О.Ю.	66
Мыльников П.Ю.	82	Старшинова А.А.	56
Н		Степанов В.Н.	84
Наумова А.А.	52	Степанов С.В.	6
Ниаури Д.А.	21	Степанян С.А.	51, 67
Никитина И.Л.	6	Стовичек В.Г.	75
Николаев Д.Н.	46	Страшнов В.И.	29
Ницинская Л.Е.	23	Стукова М.А.	28
Новиков В.Е.	44, 55	Сурменёв Д.В.	67
О		Сухов И.Б.	60
Ордян Н.Э.	53	Сушко А.В.	75
Островская Р.У.	83	Сысоев Ю.И.	68
		Т	
		Тапильская Н.И.	19, 58
		Тиссен И.Ю.	24, 32, 39, 42, 77, 79

Титко О.В.	31	Ш	
Титов М.И.	33, 79	Шабанов П.Д.	6, 14, 18, 24, 32, 39, 41, 42, 47,
Тиханов В.И.	69, 70		48, 49, 54, 58, 59, 62, 66, 73, 77,
Толкач П.Г.	71		79, 81, 82, 84
Тюренков И.Н.	72	Шекунова Е.В.	33, 79
Ф		Шорохов М.В.	65
Федоров А.В.	73	Шпаков А.О.	22, 28, 60, 80
Федоров В.Н.	56, 57, 65, 74, 75	Штрыголь С.Ю.	39, 81
Федорова Т.Б.	56, 57	Шумилов Е.Г.	42
Федотова Ю.О.	75	Шурыгина А.-П.С.	28
Филина И.С.	11	Щ	
Флейшман М.Ю.	30, 50	Щулькин А.В.	83
Х		Ю	
Хабиров В.В.	76	Юров Т.Ю.	81
Ходулева Ю.Н.	6	Я	
Хоробрых В.Г.	12, 13	Яклашкин А.В.	42
Хохлов П.П.	24, 62, 77, 79	Яковлев О.А.	9
Ц		Яковлева Е.Е.	10, 81
Цикунов С.Г.	7, 8, 36, 37, 79	Якушева Е.Н.	83
Ч		Якушина Н.Д.	59, 84
Чагарова С.А.	67	Яровицкий В.Б.	67
Чернохаева И.В.	56		
Черных И.В.	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 Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication <http://www.icmje.org/index.html>).

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 (<http://ecolgenet.ru/Rules/Animals.pdf>).

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 право на 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 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 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 получения 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.

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 «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical 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 nl@eco-vector.com 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. Русскоязычная аннотация

• **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. Англоязычная аннотация

• **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 (Aim, 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.**

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (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. 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 благодарность людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. 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 произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводят-ся 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 поста-вить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопу-

стимо сокращать название статьи. Название англо-язычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в на-званиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходи-мо указывать его полное название. Название англо-язычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием отечественного журнала ставится знак //, который отделяет название статьи от назва-ния журнала. Название отечественного журнала со-кращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удов-летворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные ис-точники необходимо дополнительно указывать инфор-мацию 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 оформ-лять 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 ла-тинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛО-ЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕАНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАН-СКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана **на латинице** (на англий-ском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована **в оригиналь-ном 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 ки-риллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕ-ВОД НАЗВАНИЯ**, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библио-графической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода назва-ния статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андрее-ва Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репро-дуктивного 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 ПЕРЕВО-ДА**, то нужно **ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ** всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описа-ния ссылки на русскоязычный источник должна на-ходиться 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).] doi: 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).] doi: 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. doi: 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.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

- Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd 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.: Издательство 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.* 2nd 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. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedigs) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (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 5th 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 5th 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.

2.6. 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.

III. Английский язык и транслитерация.

При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board

on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

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.

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 подрисуночной подписью. 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. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст.

(пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность / недостоверность различий данных представленных в таблицах рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

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 протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее рас-

положения, 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, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. 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.