



ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ И ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Материалы
II Международной конференции**

**5-9 октября 2022 года
Ставрополь**



**ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ
И ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

**Материалы
II Международной конференции**

*г. Ставрополь
5-9 октября 2022 года*

**PSYCHOPHYSIOLOGY
AND PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY**

**Proceedings
of the II International Scientific Conference**

*Stavropol
October 5-9, 2022*

Ставрополь
2022

УДК 612.821: 611.43 (082)

ББК 28.77: 88.3 я43

П 86

П 78 Психофизиология и психонейроэндокринология: материалы II Международной конференции, посвященной 100-летию И.А. Држевецкой / под ред. проф. Л.И. Губаревой, проф. П.Д. Шабанова. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2022. – 367 с.

ISBN 978-5-92-9612-62-6

Представленный сборник научных статей из России, Казахстана, Белоруссии и Донецкой народной республики отражает современное состояние достижений в области психофизиологии и психонейроэндокринологии. Особого внимания заслуживают работы, посвященные изучению молекулярных механизмов действия гормонов и нейrogормонов и их роли в регуляции физиологических функций; нейрогенетики когнитивных процессов и поведения, когнитивной нейропсихологии; фундаментальных и клинических аспектов терапии когнитивных и поведенческих расстройств при гормональных нарушениях, зависимом поведении; иммунным и нейроэндокринным механизмам управления поведением; стрессу и стрессоустойчивости, посттравматическому синдрому и боли; психофизиологии спорта и психосоматической медицине.

В ходе обсуждения докладов были определены основные направления и перспективы развития психофизиологии и психонейроэндокринологии с использованием современных методов исследований и их практического внедрения.

УДК 612.821: 611.43 (082)

ББК 28.77: 88.3 я43

ISBN 978-5-92-9612-62-6

© Коллектив авторов, 2022

© ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», 2022

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

- Лиховид Андрей Александрович** – д.г.н., профессор, первый проректор, и.о. декана медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета, Ставрополь, Россия (председатель);
- Алиханов Анатолий Алиевич** – к.ф.-м.н., профессор, проректор по научной и исследовательской работе Северо-Кавказского федерального университета, Ставрополь, Россия (зам. председателя);
- Губарева Любовь Ивановна** – д.б.н., профессор, профессор кафедры анатомии и физиологии, Северо-Кавказского федерального университета, Ставрополь, Россия (зам. председателя);
- Абрамов Алексей Юрьевич** – д.м.н. профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, директор медицинского института Российского университета дружбы народов, председатель Совета деканов (директоров) медицинских факультетов (институты) государственных университетов Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия;
- Сафонов Василий Григорьевич** – д.ф.-м.н., профессор, проректор по научной работе, Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь;
- Беспалова Светлана Владимировна** – д.ф.-м.н., профессор, ректор Донецкого национального университета Министерства образования и науки Донецкой народной республики;
- Фирсов Михаил Леонидович** – д.б.н., директор Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия;
- Шабанов Петр Дмитриевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии МО, заведующий отделом нейрофармакологии Института Экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
- Эрлих Вадим Викторович** – д.б.н., профессор, директор Института спорта туризма и сервиса. Челябинск, Россия;
- Батурин Владимир Александрович** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия;
- Денисова Евгения Владимировна** – к.б.н., доцент, и.о. заместителя декана по учебной и научной работе Медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета, Ставрополь, Россия;
- Джандарова Тамара Исмаиловна** - д.б.н., доцент, зав кафедрой анатомии и физиологии Медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета, Ставрополь, Россия.

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Губарева Любовь Ивановна – д.б.н., профессор, профессор кафедры анатомии и физиологии Медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета, Ставрополь, Россия (председатель);

Шабанов Петр Дмитриевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии МО, заведующий отделом нейрофармакологии Института Экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия (зам. председателя);

Шпаков Александр Олегович – д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

Шибкова Дарья Захаровна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник центра спортивной науки Института спорта туризма и сервиса, Южно-Уральского государственного университета (НИУ), Челябинск, Россия;

Булгакова Ольга Сергеевна – к.психол.н., доцент кафедры основ дефектологии и реабилитологии Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена, главный редактор журнала «Вестник психофизиологии», Санкт-Петербург, Россия;

Беляев Николай Георгиевич – д.б.н., профессор, профессор кафедры анатомии и физиологии, Медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета, Ставрополь, Россия.

**50-летию кафедры анатомии и физиологии
Северо-Кавказского федерального университета
и 100-летию со дня рождения основателя кафедры, основателя
научной школы «Нейроэндокринные механизмы адаптации»
заслуженного деятеля науки Российской Федерации,
доктора медицинских наук, профессора
Инны Алексеевны Држевецкой посвящается**

Научная школа «Нейроэндокринные механизмы адаптации» и кафедра анатомии и физиологии, созданные в 1972 году Заслуженным деятелем науки РФ, д.м.н., профессором *Инной Алексеевной Држевецкой*, в 2022 году отмечают свое 50-летие. Инна Алексеевна в 1945 окончила Днепропетровский медицинский институт, в 1948 – аспирантуру, после защиты кандидатской диссертации продолжила исследования по проблеме нейроэндокринной регуляции углеводного обмена.

Научно-педагогическая деятельность начата с должности ассистента кафедры патофизиологии Днепропетровского, а с 1953 – Донецкого медицинского института. В 1968 защитила докторскую диссертацию. В 1972–1993 гг. – руководитель кафедры анатомии, физиологии и гигиены человека и животных в Ставропольском государственном педагогическом институте. Состояла членом научно-методической комиссии по анатомии и физиологии при Министерстве просвещения СССР, членом специализированных ученых советов по защите докторских и кандидатских диссертаций. Автор 200 научных статей и 2 монографий по нейроэндокринологии и общей теории адаптации.

Инна Алексеевна заложила методологическую, методическую и материальную основу для изучения эндокринной системы в норме и при патологии в нашем университете. Основное место в научном наследии занимают работы, посвященные изучению эндокринной системы, особенностей механизмов адаптации в различных экологических условиях, лежащие в русле клинической физиологии и медицинской экологии. Награждена почетным знаком «Отличник просвещения РСФСР» (1980), медалью К.Д. Ушинского (1989), нагрудным знаком «Отличник просвещения СССР» (1990).

В настоящее время научной школой «Нейроэндокринные механизмы адаптации» руководит ученица Инны Алексеевны Држевецкой доктор биологических наук, профессор, Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, член-корреспондент международной академии педагогического образования, член International Organization of Psychophysiology Губарева Любовь Ивановна, которая расширила горизонты исследования до нейроэндокринных основ памяти, индивидуально-типологических особенностей личности, социально адаптированного и девиантного поведения, а также коррекции выявленных нарушений. В рамках научной школы проводятся фундаментальные и прикладные исследования в

области физиологии и психофизиологии, междисциплинарных исследований мозга и воздействия стресс-факторов среды, в том числе социальной.

Продолжают дело своего Учителя – Инны Алексеевны Држевецкой – её преданные ученики: Джандарова Т.И. – зав. кафедрой анатомии физиологии, д.б.н., доцент; Губарева Л.И. – руководитель научной школы, д.б.н., профессор, профессор кафедры; Беляев Н.Г., д.б.н., профессор, профессор кафедры, Водолажская М.Г., д.б.н., профессор, профессор кафедры.

Численный состав научной школы **76** человек, в т.ч. **5** докторов наук, **15** кандидатов наук, **10** аспирантов, **34** магистранта, **12** студентов бакалавриата и специалитета.

Начиная с 2012 года, на кафедре плодотворно работают три научных направления: «Хронобиологические и хрономедицинские аспекты нейроэндокринных механизмов адаптации» (руководитель проф. Джандарова Т.И.) «Экообусловленные нарушения психосоматики и механизмы их формирования» (руководитель проф. Губарева Л.И.), «Нейроэндокринные механизмы адаптации к факторам окружающей среды в возрастно-половом аспекте» (руководитель проф. Беляев Н.Г.), которые расширяют и углубляют возможности научной школы «Нейроэндокринные механизмы адаптации»



На фото И.А. Држевецкая с учениками и коллегами (1986 год)

За время работы научной школы защищено 8 докторских и 61 кандидатских диссертаций, в т.ч. в I поколении 1 докторская и 12 кандидатских диссертаций, выполненных под руководством профессора Држевецкой И.А., во II поколении – 7 докторских и 50 кандидатских диссертаций, выполнен-

ных под руководством профессоров Батурина В.А., Бутовой О.А., Губаревой Л.И., Беляева Н.Г., Джандаровой Т.И., Водолажской М.Г.

Среди наших учеников много достойных докторов и кандидатов наук, продолжателей научной школы: заместитель министра образования Ставропольского края к.б.н. Рудьева Д.Г., директор Регионального центра спортивной подготовки к.б.н. Абдуллаев И.М., преподаватели вузов – Милашечкина Е.А. (РУДН, Москва), Захкиева Р.С.-А., Халидова Л.М. (ЧГУ, Грозный), Боташева М.М. (ДГМУ, Махачкала), Прасолова О.В. (СтГМУ, Ставрополь), Водолажский Г.И., Бичева Г.В. (СКФУ) (научный руководитель профессор Губарева Л.И.); Цатурян Л.Д. (СтГМУ, зав. кафедрой, Ставрополь), Твердякова Л.В. (СГУ, Ставрополь), Гришко Е.А., Масалов С.В. (СКФУ) (научный руководитель профессор Бутова О.А.); Сашков В.А. (ОАЭ, Дубай), Псеунок А.А. (АГУ, Майкоп), Поддубная Т.С., Нарвыш Л.В. (Ставропольский филиал МПГУ), Мельченко Е.А., Юшкова Л.Н. (СКФУ) (научный руководитель д.б.н., доцент Джандарова Т.И.); Резенькова О.В. (СКФУ, зав. кафедрой), Писков С.И. (СКФУ) (научный руководитель профессор Беляев Н.Г.); Котло Е.Н., Водолажский Г.И., Кушакова А.В., Силантьев А.Н. (СКФУ) (научный руководитель профессор Водолажская М.Г.).

Издано 4745 публикации, в т.ч. 3967 учеными II поколения. Опубликовано более 20 научных монографий. Организовано и проведено свыше 45 научных и научно-практических конференций, в т.ч. Всесоюзная конференция «Проблемы общей и возрастной физиологии в педагогических вузах страны» (Ставрополь, 1983); 4 международных научных конференции «Физиологические проблемы адаптации» (Ставрополь, 2013, 2015); «Психофизиология и психонейроэндокринология» (Ставрополь, 2018, 2022).

Международная конференция «Психофизиология и психонейроэндокринология» проводится совместно с Институтом эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург), Институтом экспериментальной медицины (Санкт-Петербург), Военно-медицинской академией им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургским государственным университетом (Санкт-Петербург), Российским университетом дружбы народов (Москва), Северным государственным медицинским университетом (Архангельск), Южным федеральным университетом (Ростов-на-Дону), Южно-Уральским государственным университетом (Челябинск), Астраханским государственным университетом (Астрахань), Кубанским государственным университетом физической культуры, спорта и туризма (Краснодар), Дагестанским государственным медицинским университетом (Махачкала), Чеченским государственным университетом

(Грозный), Ставропольским государственным медицинским университетом (Ставрополь) и мн.др., с которыми кафедра анатомии и физиологии поддерживает и развивает сотрудничество.

В проведении конференции участвуют наши зарубежные коллеги из Белорусского государственного университета (Белоруссия), Медицинского университета Астана (Казахстан), Донецкого национального университета (ДНР).

Желаем всем плодотворной работы и новых научных открытий!

Л.И. Губарева

Возрастная динамика показателей агрессивности у успешных и малоуспешных легкоатлетов-спринтеров

¹*Абдуллаев И.М.,* ²*Губарева Л.И.,* *Агаркова Е.В.*

¹Региональный центр спортивной подготовки,
355040, Ставрополь, ул. Тухачевского, д. 18/1.

²Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23. l-gubareva@mail.ru

Age Dynamics of Aggressiveness Indicators in successful and not very successful Athletes-Sprinters

¹*Isa Abdullaev,* ²*Lubov Gubareva, Elena Agarkova*

¹Regional Center for Sports Training,
355040, Stavropol, Tuhachvskogo str., д. 18/1.

²North-Caucasus Federal University,
355017, Stavropol, Pushkin str., 1/23, Russia

Аннотация: Достижения в спорте связаны с преодолением себя, своих физических возможностей. Какую роль играет агрессивность в росте спортивной квалификации? Проведено поперечно-продольное обследование 109 легкоатлетов-спринтеров мужского пола 11-17 лет в динамике 3-летнего лонгитюдного исследования. Занятия спринтом приводят к повышению агрессивности у более квалифицированных спринтеров к концу первого года, у менее квалифицированных – к концу второго года тренировок. Выраженные различия выявлены по наиболее значимым для социально адаптированного поведения шкалам: физической и вербальной агрессии, раздражительности и негативизма, подозрительности, обиды и чувства вины, что обуславливает формирование спортивной и социальной успешности.

Ключевые слова: успешность, агрессивность, легкоатлеты-спринтеры.

Введение. Социобиологи утверждают: «агрессивность – это средство, с помощью которого индивидуумы пытаются получить свою долю ресурсов, что, в свою очередь, обеспечивает успех (преимущественно на генетическом уровне) в естественном отборе» [3]. Личностно-ориентированный подход к исследованию феномена агрессивности [5] предполагает, что детерминантами агрессивного поведения человека являются личностные особенности, опосредованные социальными условиями развития. По А. Buss [6,7] агрессивность – «свойство личности, характеризующее наличие деструктивных тенденций в основном в области субъект-субъектных отношений». Деструктивный компонент человеческой активности является необходимым в созидательной деятельности, так как потребности индивидуального развития с неизбежностью формируют в людях способности к устранению и разрушению препятствий, преодолению того, что противодействует этому процессу. Достижения в

спорте связаны с преодолением себя, своих физических возможностей. Какую роль играет агрессивность в росте спортивной квалификации – вопрос, который требует своего разрешения.

Цель исследования: выявить изменение возрастной динамики показателей агрессивности у успешных и малоуспешных спортсменов-спринтеров 11-17 лет.

Организация и методы исследования. В условиях естественного эксперимента на базе лаборатории «Экологическая психофизиология» Северо-Кавказского федерального университета проведено поперечно-продольное обследование 109 легкоатлетов-спринтеров (бег на 100, 200, 400 м, бег 110 м с барьерами, прыжки в длину) мужского пола 11-17 лет ДЮСШ г. Буденновска в динамике 3-летнего лонгитюдного исследования. Контрольную группу составили школьники соответствующего возраста общеобразовательной школы, не занимающиеся спортом (110 мальчиков и юношей). Все учащиеся принадлежали к I и II группам здоровья. Исследование было проведено в подготовительный период спортивной подготовки в соответствии с требованиями биомедицинской этики и Хельсинской декларации о правах человека. Уровень агрессивности определяли по опроснику Buss, Durkee [6]. Функциональное состояние ЦНС оценивали методом хронорефлексометрии по показателям простой и сложной реакции на цветовые раздражители с помощью компьютерного прибора «Психофизиолог УПФТ-1/30». Статобработку результатов исследования проводили с использованием статистического пакета анализа данных в Microsoft Excel – 2003, «Statistica for Windows 6.0». Для выявления наличия и характера зависимости между показателями применяли метод корреляционного анализа по Пирсону.

Результаты исследования и их обсуждение. Занятия легкой атлетикой в ДЮСШ приводят к повышению индекса агрессивности (ИА) у успешных спортсменов к концу первого года обучения, у малоуспешных – к концу второго года обучения, то есть на один год позже (рис. 1). Повышенный уровень агрессивности сохраняется до 14 и 15 лет соответственно, затем снижается до значений контрольной группы и вновь возрастает к 17 годам. Причем в 17 лет, значения ИА у легкоатлетов-спринтеров достоверно ниже, чем у учащихся, не занимающихся спортом. При этом у успешных спортсменов показатели ИА выше, чем у малоуспешных ($p < 0,05$).

Индекс враждебности (ИВ) в 13 лет у успешных, а в 14 лет у малоуспешных легкоатлетов-спринтеров превышает таковые значения у учащихся контрольной группы, достигая максимальных значений нормы ($6,5-7 \pm 3$ б.), к 15-16 годам снижается по сравнению с контрольной группой, а к 17 годам вновь возрастает, особенно у успешных спортсменов.

Занятия спринтом изменяют возрастную динамику не только суммарных показателей агрессивности и враждебности, но и по отдельным,

наиболее значимым для социально адаптированного поведения шкалам. Так, достоверно выраженные различия выявлены по шкалам физической (ФА) и вербальной (ВА) агрессии. У легкоатлетов при поступлении в ДЮСШ уровень ФА был ниже, чем в контрольной группе ($3,7 \pm 0,1$ и $4,4 \pm 0,2$ б., соответственно, $p < 0,05$). В дальнейшем возрастная динамика уровня ФА существенно отличается у успешных и малоуспешных легкоатлетов-спринтеров. У успешных она значимо возрастает к началу пубертата ($p < 0,05$) и удерживается на этом уровне до достижения ими высоких для их возрастной группы спортивных результатов – 2 разряда. К 14 годам уровень ФА снижается и вновь возрастает к 15 годам с получением 1 разряда. В 16 лет наблюдали очередное снижение уровня ФА. Полученные данные позволяют полагать, что повышение уровня ФА обуславливает достижение высоких спортивных результатов.

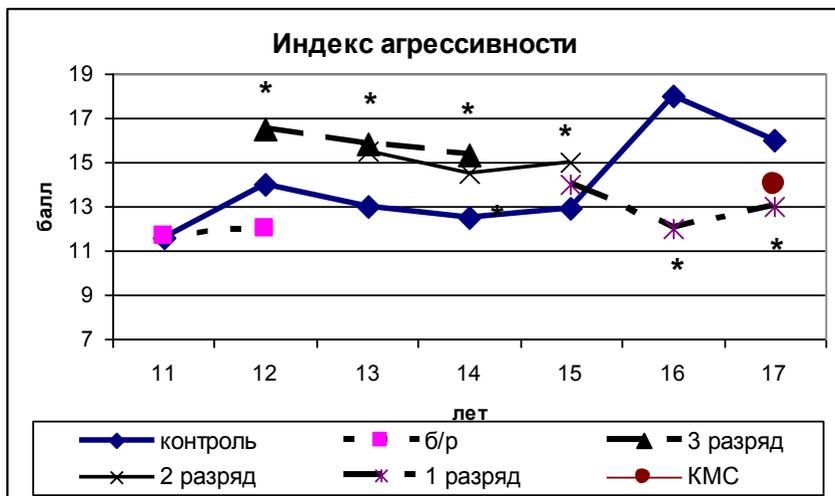


Рис. 1. Показатели индекса агрессивности у легкоатлетов-спринтеров в динамике тренировочного процесса.

*- достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

В целом, у успешных и малоуспешных легкоатлетов-спринтеров выявлена разнонаправленная динамика по большинству показателей агрессивности в критические для психического развития, по нашим данным, периоды онтогенеза – 12 и 14 лет. Физиологической основой высокой значимости показателей агрессивности в достижении высоких спортивных результатов в спринтерских видах легкой атлетики является наличие большого числа корреляционных зависимостей (от заметных до функциональных) с физиологическими показателями. Так, ИА у более квалифицированных спринтеров прямо и весьма тесно коррелирует с показателя-

ми скорости сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) ($r=0,80$) и стабильности простой (ПЗМР) (АМо – $r=0,87$), выражено – с количеством ошибок на дифференцировку СЗМР ($r=0,65$), обратно и тесно – с уровнем быстродействия и АМо ПЗМР ($r=-0,75$ и $r=-0,67$, соответственно).

Особого внимания заслуживают два факта. Первый: по ряду показателей агрессивности, в частности ИВ у легкоатлетов-спринтеров более выраженная фазная динамика, имеющая вид синусоиды, чем у подростков и юношей, не занимающихся спортом. Это допустимо расценивать как показатель экономии психической энергии в периоды нисходящей кривой, которые совпадают с критическими периодами становления регуляторных систем: 12 лет – нейроэндокринные перестройки, 15-16 лет – завершение созревания эндокринной и центральной нервной систем [1, 4]. Второй: по мере роста спортивного мастерства и спортивных достижений спринтеры становятся менее агрессивными и менее обидчивыми, а, следовательно, социально более адаптированными по сравнению с подростками, не занимающимися спортом.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования С.А. Щербача [5], который относит спортивную агрессию к «доброкачественной агрессии», занимающей 1 место в иерархии типов агрессии, и Е.В. Деевой [2], согласно которым спортивная деятельность является эффективным средством социализации и адаптации юношей, а формирование их социальной успешности – одна из важнейших задач этой деятельности.

Заключение

Занятия спринтом приводят к повышению агрессивности у более квалифицированных спринтеров к концу первого года, у менее квалифицированных – к концу второго года тренировок. Выраженные различия выявлены по наиболее значимым для социально адаптированного поведения шкалам: физической и вербальной агрессии, раздражительности и негативизма, подозрительности, обиды и чувства вины, что обуславливает формирование спортивной и социальной успешности.

Литература

1. Губарева Л. И. Экологический стресс: Монография. СПб.: Лань – Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. 448 с.
2. Деева Е. В. Технология формирования социальной успешности юношей в процессе спортивной деятельности // Социально-экономические явления и процессы, 2011. №1-2 (023-024). С. 327-321.
3. Ильин Е. П. Психология агрессивного поведения. СПб.: Питер, 2014. 368 с.
4. Цехмистренко Т. А., Черных Н. А., Шеховцев И. К. Структурные преобразования cito- и фиброархитектоники фронтальной коры мозга человека от рождения до 20 лет // Физиология человека. 2010. Т. 36. №1. С.31-40.
5. Щербача С. А. Влияние агрессивности личности на ее отношение к правонарушениям: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата психоло-

гических наук по специальности 19.00.01 – общая психология, психология личности, история психологии; 19.00.06 - юридическая психология. Сочи, 2003. 29 с.

6. Buss A. H., Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility // Journal of consulting psychology. 1957. N 21. P. 343-349.

7. Buss A. H. The psychology of aggression. New York: John Wiley, 1961. 307 p.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.13.17

Психофизиологические особенности спортсменов в зависимости от стажа занятий зимним плаванием

¹*Анищенко В.Е.*, ²*Бобрешова С.С.*, ³*Докучаев О.Е.*, ³*Елифанов А.В.*

¹Институт Биологии Тюменского государственного университета,

625043, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3, inbio@utmn.ru;

²Тюменский научный центр СО РАН,

625026, г. Тюмень, ул. Малыгина, 86, fic@tmnsc.ru;

³Федерации зимнего плавания России,

690091, г. Владивосток, ул. Набережная, 7а, odokuchaiev@mail.ru

Psychophysiological features of athletes depending on the experience of winter swimming

¹*Anishchenko V.E.*, ²*Bobreshova S.S.*, ³*Dokuchaiev O.E.*, ³*Elifanov A.V.*

¹Institute of Biology, Tyumen State University,

625043, Tyumen, Pirogova str. 3, inbio@utmn.ru;

²Tyumen Scientific Center SB RAS,

625026, Tyumen. Malygina str. 86, fic@tmnsc.ru;

³Russian Winter Swimming Federations,

690091, Vladivostok, Naberezhnaya str., 7a, odokuchaiev@mail.ru

Аннотация: В статье рассматриваются психофизиологические особенности спортсменов в зависимости от стажа занятий зимним плаванием в соответствии с возрастом и гендерными различиями. Установлено, что у женщин с возрастом нарастает парасимпатикотония, а у мужчин значения ВИК указывают на вегетативное равновесие вагосимпатического баланса. В группе занятий зимним плаванием до 5 лет повышался уровень стресса и нервно-психической напряженности, увеличивалась сосредоточенность (нравственно-волевое качество личности) по отношению к группе спортсменов, которые занимаются зимним плаванием более 5 лет.

Ключевые слова: зимнее плавание, психофизиологические характеристики, соровнование по зимнему плаванию, тип нервной системы.

Введение. Зимнее плавание – это вид соревновательной деятельности на открытом воздухе, заключающийся в преодолении определённой дистанции вплавь в воде температурой ниже +16 °С. Несмотря на то, что зимнее плавание с каждым годом становится все более популярным среди людей разной спортивной подготовки, разных возрастных и социальных групп, важно учитывать, что в зависимости от силы и длительности холо-

дового воздействия возникают различные эффекты, влияющие на работу ЦНС и ВНС. Это связано с тем, что холодная вода стимулирует передачу электроимпульсов от периферических нервных окончаний в ЦНС, активирует симпатическую НС [2], способствует увеличению работоспособности и выносливости [3], снижению личностной тревожности [4], выработке особого типа поведения – терморегуляционного [5].

Цель: изучить психофизиологические особенности спортсменов, занимающихся зимним плаванием.

Материалы и методы. Исследование проводилось на Международном чемпионате по зимнему плаванию «Карелия-2022». В исследовании приняли участия 39 спортсменов. Группы составлены по стажу занятия зимним плаванием от 1 до 5 лет (1 группа; возраст $42,64 \pm 2,88$); более 5 лет (2 группа; возраст: $52,60 \pm 2,02$). Допуск к соревнованиям: справка врача-кардиолога; врача-терапевта; о эпидокружении; отсутствие Covid-19 методом ПЦР не более 2 суток. Подписаны согласия на участие в спортивном мероприятии и в научном исследовании с обработкой персональных данных. Допуск к заплывам: оценка самочувствия, замер АД, ЧСС; температуры тела. Рассчитывался вегетативный индекс Кердо, интегральные показатели по тесту Люшера, тип и сила НС оценивались теппинг-тестом. Статистическая обработка проводилась с помощью «IBM SPSS Statistics 21».

Результаты. У мужчин 1-го и 2-го зрелого возраста, занимающихся зимним плаванием значение ВИК расценивается как вегетативное равновесие вагосимпатических влияний, тогда как у женщин (1-го и 2-го зрелого и пожилого возраста) с возрастом нарастают значения ВИК в сторону парасимпатикотонии, что свидетельствует о преобладании ваготонических проявлений.



Рис.1. Характеристика ВИК в разных возрастных группах

Высокий уровень стрессового состояния отмечается у мужчин 1-го зрелого возраста. Вероятно, это связано с началом спортивного опыта в зимнем плавании, где уровень психического напряжения сочетается с воздействием холодной воды на организм. Средний уровень нервно-психической напряженной наблюдается у мужчин 1-го и женщин 2-го зрелого возраста – усталость приходится преодолевать волевым усилием. В других группах отмечается незначительный уровень нервно-психической напряженной, что соответствует всплескам высокой сверхактивности, недоступной большинству людей. Показатель «вегетативный коэффициент» свидетельствует о мобилизации физических и психических ресурсов у всех спортсменов. Тип динамики темпа движений НС в большей степени у мужчин 1-го и 2-го зрелого возраста определяется как нисходящий (слабый), но с возрастом, особенно у женщин 2-го зрелого и пожилого возраста – ровный (средний). Во всех возрастных группах отмечается слабое проявление подвижности нервных процессов, при этом коэффициент функциональной асимметрии свидетельствует о смещении баланса в сторону возбуждения.

Таблица 1

Интегральные индексы и тип нервной системы в разных возрастных группах у спортсменов, занимающихся зимним плаванием

Возраст	1-й зрелый (муж.) n=5	1-й зрелый (жен.) n=12	2-й зрелый (муж.) n=13	2-й зрелый (жен.) n=2	Пожилой (жен.) n=7
Тест Люшера	Интегральные индексы (тест Люшера)				
Стрессовое состояния	17,38±5,25	1,2±0,5	7,80±2,84	9,44±4,00	6,20±2,46
Вегетативный коэффициент	1,07±0,30	1,15±0,15	1,12±0,25	0,94±0,14	1,13±0,35
Суммарное отклонение	20,75±4,05	12,50±3,50	12,00±2,96	14,25±3,54	12,50±2,36
Тепинг-тест	Коэффициент функциональной асимметрии				
	4,12±1,15	4,20±1,40	4,98±1,59	4,88±1,07	3,81±1,09
Ровный (средний)	Тип динамики темпа движений НС				
	20%	33,3%	31%	50%	51,14%
Промежуточный (средне-слабый)	-	-	-	-	34,56%
Нисходящий (слабый)	80%	66,6%	69%	50%	14,3%
Слабый	Проявления подвижности нервных процессов				
	100%	100%	92,3%	100%	100%

Рассматривая психофизиологические особенности спортсменов в зависимости от стажа занятий зимним плаванием, установлено, что значе-

ние ВИК в обеих группах указывает на уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний ВНС, а также на оптимальную мобилизацию физических и психических ресурсов, вероятно с высокой скоростью ориентировки в экстремальной ситуации. В группе занимающихся зимним плаванием от 1 до 5 лет достоверно повышается уровень стресса и нервно-психической напряженности, повышается сосредоточенность (нравственно-волевое качество личности). Вместе с тем, в этой группе отмечается преобладание тонуса парасимпатической НС, что свидетельствует о преобладании ваготонических проявлений. В группе спортсменов со стажем зимнего плавания более 5 лет увеличивается автономность, активность, стремление к самоутверждению и успеху. По результатам теппинг-теста коэффициент функциональной асимметрии свидетельствует о смещении баланса в сторону возбуждения. Установлено, что у спортсменов с меньшим холодным стажем по отношению к спортсменам со стажем более 5 лет тип нервной системы: выпуклый (сильный) в 2,8 раз выше, а ровный (средний) ниже в 1,9 раз. Нисходящий (слабый) тип и слабое проявление подвижности нервных процессов одинаково наблюдается в обеих группах.

Таблица 2

**Интегральные индексы и тип нервной системы
у спортсменов с разным опытом занятий зимним плаванием**

Показатели	Занятия зимним плаванием от 1 до 5 лет, n=14	Занятия зимним плаванием более 5 лет, n=10
Вегетативный индекс Кердо (ВИК)	-12,97±6,20	-13,87±5,70
Гетерономность-автономность (Г)	- 0,86±1,16	-1,10±0,64
Концентричность-эксцентричность (К)	3,43±0,81	0,30±1,03*
Баланс личностных свойств (ЛБ)	1,71±0,91	0,70±0,97
Баланс ВН системы (ВБ)	-3,86±1,22	-0,90±1,37
Работоспособность (Р)	8,14±0,91	10,20±0,66
Стрессовое состояния (С)	13,14±2,49	1,88±0,96**
Вегетативный коэффициент (ВК)	0,95±0,15	1,26±0,14
Суммарное отклонение (СО)	18,14±1,92	8,20±1,47 **
Тепинг-тест		
Коэффициент функциональной асимметрии	3,83±1,00	4,17±0,84
Тип динамики темпа движений НС		
Выпуклый (сильный)	28,5%	10,0%
Ровный (средний)	21,42%	40,0%
Нисходящий (слабый)	50,0:	50,0%
Проявления подвижности нервных процессов		
Слабый	78,6%	80%

*Примечание: достоверность отличий между группами * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$*

Корреляционным анализом в группе со стажем зимнего плавания до 5 лет установлены взаимосвязи между: стажем и показателем «стрессовое состояние» ($r=-0,499$; $p=0,013$), суммарным отклонением ($r=-0,552$; $p=0,005$); ВИК и показателями «концентричность-эксцентричность» ($r=-0,427$; $p=0,038$), «Баланс ВН системы» ($r=-0,503$; $p=0,012$), «Работоспособность» ($r=-0,580$; $p=0,003$). В группе со стажем зимнего плавания более 5 лет между: показателем «коэффициент функциональной асимметрии» и «Работоспособность» ($r=-0,539$; $p=0,008$), «Баланс ВН системы» ($r=0,418$; $p=0,047$); ВИК и «гетерономность-автономность» ($r=0,417$; $p=0,042$).

Заключение

Таким образом, полученные результаты отражают некоторые психофизиологические особенности спортсменов, которые связаны с гендерными и возрастными различиями, а также зависят от стажа занятий зимним плаванием. Спортсмены, занимающиеся зимним плаванием в группе от 1 года до 5 лет, испытывали высокий уровень психоэмоционального напряжения, что, с одной стороны, дает им возможность удерживать предельную мобилизацию и высокую концентрацию внимания, как умение сосредотачиваться на достижении спортивного результата, с другой, у спортсменов повышается уровень стресса, а это значит, что система тренировок в холодной воде должна проходить под четким наблюдением специалистов и контроля состояния здоровья. Особо обращает на себя внимание показатели теппинг-теста, которые показывают проявление типологически-полярных процессов НС: «сильный процесс возбуждения - слабый процесс возбуждения» [6]. Вероятно, благодаря такому адаптивно-защитному защитному механизму вырабатывается эффективная стратегия для чередования кратковременной предельной мобилизации в холодной воде с расслаблением и отдыхом.

Литература

1. Докучаев О. Е., Каркачев Р. Н., Лукин И. С. Зимнее плавание, как новый вид спорта. Основные положения. 2021. 76 с.
2. The Effect of Cold Showering on Health and Work: A Randomized Controlled Trial / Vuijze G.A., Sierevelt I.N., van der Heijden B.C., Dijkgraaf M.G., Frings-Dresen M.H. // PLoS One. 2018. №13(8). doi: 10.1371/journal.pone.0161749.
3. Зимнее плавание как средство закаливания и оздоровления людей среднего и пожилого возраста / Шарина Е. П., Шумская О. О., Мясников Д. В., Цветкова И. А., Афанасьев Е. И. // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2021. № 6. С. 369-373.
4. Фишер Т. А. Психологические и иммунные реакции на кратковременное холодное воздействие // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. №4(41). С.66–67.
5. Smith C.J., Johnson J.M. Responses to hyperthermia. Optimizing heat dissipation by convection and evaporation: Neural control of skin blood flow and sweating in humans // Auton. Neurosci. 2016. №196. P. 25-36. doi.org/10.1016/j.autneu.2016.1001.1002.

**Исследование показателей гемограммы
и некоторых психофизиологических характеристик студентов,
обучающихся на разных курсах в СКФУ
с учетом адаптационного потенциала**

Анфиногорова О. И., Коваль П. Н.

Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23. zaxana@bk.ru

**The study of hemogram indicators and some psychophysiological
characteristics of students who study at different courses at NCFU
taking into account their adaptive potential during the educational
process**

Anfinogenova Oxana, Koval Polina

North-Caucasus Federal University, 355017, Stavropol, Pushkin str., 1/23, Russia

Аннотация. Целью исследования явилось изучение особенностей гемограммы, а также динамики психофизиологических параметров студентов, обучающихся на разных курсах обучения с учетом адаптационных возможностей. Логитюдным методом обследованы студентки 17-25 лет, обучающиеся на 1 (начальном), 3 (среднем) и 5-6 (выпускных) курсах Северо-Кавказского федерального университета. Выявлено, что признаками адаптации организма учащихся к комплексному влиянию факторов в условиях ВУЗа, является напряжение системы эритронов на первом и третьем курсе. Достоверные различия установлены по показателям индексов качества сна, эмоционального пищевого поведения и агрессивности.

Ключевые слова: адаптация, эритроны, качество сна, эмоциональное пищевое поведение, агрессивность.

Введение. Студенческая молодежь – социальная группа, которую объединяет возраст, положение в обществе и специфические условия жизнедеятельности, включающие также внушительные умственные нагрузки [1,3]. Важно учитывать, что подавляющее количество студентов высших учебных заведений - люди молодого возраста и запас компенсаторно-адаптационных ресурсов у них достаточно велик, а снижение физических и умственных способностей вследствие воздействия социальных, медико-биологических факторов и учебной среды обладает временным характером и представляет из себя функционально обратимый процесс. Для повышения эффективности обучения и оптимизации процессов адаптации в высшем учебном заведении важно учитывать действие вышеупомянутых факторов на организм молодежи в течение всего периода обучения, так как на начальных курсах происходит активная мобилизация, а ближе к окончанию обучения наблюдается постепенное истощение

как физических резервов, так и компенсаторно-адаптационных резервов молодого организма [2].

Исходя из вышеуказанного, **целью данного исследования** явилось изучение особенностей гемограммы, а также динамику психофизиологических параметров студентов, обучающихся на разных курсах обучения с учетом адаптационных возможностей.

В ходе исследования были обследованы студентки, обучающиеся на 1 (начальном), 3 (среднем) и 5-6 (выпускных) курсах ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» на специальностях «Медицинская биохимия» и «Фармация» для оценки адаптационных возможностей и психофизиологического состояния в изучаемые периоды онтогенеза. Исследование проводилось в лонгитюдном режиме на одних и тех же студентках. Количество обследуемых – 91 человек. На момент обследования все студентки были признаны клинически здоровыми. Из исследования исключены студенты с острыми воспалительными, инфекционными заболеваниями, эндокринными, обменными и наследственными болезнями. В исследовании принимали участие девушки в возрасте от 17 до 25 лет.

Результаты исследования и их обсуждение. Несмотря на то, что все полученные показатели укладывались в пределы референтных величин, получены некоторые различия показателей у студенток 1, 3 и 5-6 курсов. Так, количество эритроцитов (Эр) у студенток 3 ($4,8 \pm 0,1$) ($P < 0,002$), и 5 курса ($4,7 \pm 0,08$) ($P < 0,02$) были достоверно выше чем у студенток 1 курса ($4,4 \pm 0,09$) ($\times 10^{12}/л$); показатель гематокрита (Ht) у студенток 3 курса ($38,9 \pm 0,8$) ($P < 0,05$) достоверно ниже чем у студенток 1 курса ($41,9 \pm 1,02$) (%).

В отличие от количества Эр и Ht, концентрация гемоглобина (Hb) достоверно увеличена у студентов 3 курса ($143,9 \pm 3,2$). У третьекурсниц наблюдалось достоверное снижение количества тромбоцитов ($179,8 \pm 12,8$) ($P < 0,002$) по сравнению с 1 курсом ($256,4 \pm 17,4$) [4]. Сравнительный анализ по таким показателям, как индекс качества сна, склонность к ограничительному, эмоциональному и экстеральному типам пищевого поведения, индексы агрессивности и враждебности представлен в таблице.

Как видно из данных таблицы, в отношении психофизиологических показателей достоверно различаются показатели индексов качества сна, эмоционального пищевого поведения и агрессивности. Так, индекс качества сна у студенток 1 курса ($8,95 \pm 0,93$) демонстрирует достоверное увеличение в сравнении с студентками 3 курса ($6,17 \pm 0,73$), эмоционального пищевого поведения у студенток 1 курса ($3,9 \pm 0,4$) достоверно выше, чем у студенток 5-6 курсов ($2,1 \pm 0,6$), а индекс агрессивности у студенток 1 ($20,3 \pm 3,2$) курса также выше, чем у студенток 5-6 курсов ($13,1 \pm 2,18$). При исследовании индекса враждебности достоверных различий обнаружено не было, но у студенток 3 ($6,4 \pm 2,7$) и 5 ($6,2 \pm 2,5$) курсов для показателя индекса враждебности было выявлено снижение в сравнении с 1 курсом ($8,9 \pm 2$). В отношении индекса

агрессивности обнаружено достоверное снижение показателей у студенток 5-6 (13,1±2,18) курсов относительно студенток 1 курса (20,3±3,2). Также, наблюдается снижение показателя у студенток 3 курса (16,38±3,18) по сравнению со студентками 1 курса (20,3±3,2).

Таблица

Психофизиологические показатели студенток 1, 3 и 5-6 курсов

Показатели	1 курс	3 курс	5-6 курс
Индекс качества сна	8,95±0,93	6,17±0,73	6,82±0,98
P ₁		< 0,05	>0,1
P ₃			>0,1
Ограничительное пищевое поведение	3,43±0,58	3,1±0,72	2,35±1,14
P ₁		>0,1	>0,1
P ₃			>0,1
Эмоциональное пищевое поведение	3,9±0,4	2,08±0,94	2,1±0,6
P ₁		>0,1	< 0,02
P ₃			< 0,1
Экстернальное пищевое поведение	3,65±0,52	3,08±0,45	3,1±0,86
P ₁		>0,1	>0,1
P ₃			>0,1
Индекс враждебности	8,9±2	6,4±1,7	6,2±1,5
P ₁		>0,1	>0,1
P ₃			>0,1
Индекс агрессивности	20,3±3,2	16,38±3,18	13,1±2,18
P ₁		>0,1	< 0,05
P ₃			>0,1

Примечание: P₁ – достоверность различий между показателями студенток 1 и 3, 1 и 5 курсов; P₃ – достоверность различий между показателями периферической крови студенток 3 и 5-6 курсов.

Заключение

Таким образом, анализ динамики изменения показателей периферической крови в течении исследования выявил, что признаками адаптации организма учащихся к комплексному влиянию факторов в условиях вуза, является напряжение системы эритрон на первом и третьем курсе. Предполагается, что адаптивные изменения в организме студентов-первокурсников, развивающиеся в процессе адаптации, опосредуются клеточными перестройками в системе крови, что является своеобразным напряжением адаптивных возможностей организма на клеточном уровне.

Процессы адаптации к студенческой жизни являются важным компонентом нормальной жизнедеятельности студенческой молодежи, а стресс, которому подвергаются студенты на 1 курсе влияет на их качество жизни, снижает качество сна, влияет на тип питания и агрессивность.

Литература

1. Агаджанян Н. А., Баевский Р. М., Берсенева А. П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. М.: РУДН, 2017. 284 с.
2. Антипов В. А., Климов А. В. Влияние сна на здоровье и продуктивность студентов. // Молодой ученый. 2021. № 23 (365). С. 123-125.
3. Сбитнева О. А. Воздействие учебного процесса на организм студентов // Universum: психология и образование : электрон. научн. журн. 2017. №1 (43).
4. Анфиногенова О. И., Бондарь Т. П. Мониторинг здоровья студентов в целях оптимизации их адаптации к условиям обучения в ВУЗе. Наука. Инновации. Технологии. 2014. № 2. С. 222-230.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.21.24

Влияние адаптогенных средств на ритмическую организацию функций

*Арушанян Э.Б., Скорняков А. А., Алексанова Е. М.,
Бейер Э. В., Каминская О. В.*

¹Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, 355017,
Ставрополь, ул. Мира 310, farma@yandex.ru

The influence of adaptogenic agents on the rhythmic organization of functions

*Arushanyan E. B., Skornyakov A. A., Aleksanova E. M.,
Beyer E. V., Kaminskaya O. V.*

Аннотация: Адаптогенные средства растительного происхождения (женьшень, биолобил) оказывают оптимизирующее влияние на суточную локомоцию и временную динамику плавательного поведения у крыс. Эпифизарный гормон мелатонин, также обладающий адаптогенными свойствами, демонстрирует сходное, но более выраженное действие.

Ключевые слова: растительные адаптогены, мелатонин, суточный ритм, принудительное плавание.

Введение. В последнее время всё чаще внимание специалистов и населения привлекают растительные средства с так называемыми адаптогенными свойствами [1]. Это объясняется широким набором терапевтических возможностей подобных препаратов и их крайне низкой токсичностью. Между тем в организме человека и животных мозговой железой эпифизом вырабатывается гормон мелатонин, так же обладающей подобным действием [2]. Известно, что феномен адаптации, являющийся основным содержанием специфической активности такого рода средств, включает в свою структуру хронобиологический компонент, поскольку функциональная роль биоритмических процессов сводится к обеспечению приспособления организмов к изменениям среды [3]. В связи с этим представлялось интересным оценить влияние растительных препаратов (женьшеня и биолобила), а также мелато-

нина на организацию различных по продолжительности ритмических процессов – суточную динамику двигательной активности и временную организацию принудительного плавания у крыс.

Материал и методы исследования. Опыты выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 200 г. Предварительно у всех животных оценивали поведенческую активность, после чего каждую подразделяли на 4 равных (по 10 особей) подгруппы с внутрибрюшинным введением в равных объемах физиологического раствора (контроль), экстракта корней женьшеня (100 мг/кг), препарата Гинкго билоба билобила (50 мг/кг) и мелатонина (0,1 мг/кг).

Суточный ритм двигательной активности оценивали в течение 3 дней у крыс, находившихся в специальной подвижной жилой клетке. В автоматическом режиме с помощью специальной компьютерной программы определяли число переходов животных из одного конца клетки в другой. На основании полученных данных строили хронограммы циркадианного ритма подвижности. Определяли общую двигательную активность (число переходов за весь суточный цикл) и амплитуду ритма (AP) (отношение всего количества ночных переходов к дневным – в условных единицах - у.е.). Плавательное поведение регистрировали в резервуаре с теплой водой (Т 28⁰С) на протяжении 18 минут. Регистрировали три формы поведенческой активности: активное (сильные гребковые движения и перемещения по периметру резервуара), пассивное (слабые гребки) плавание и состояние неподвижности (иммобилизации). С целью оценки временной динамики плавания использовали разработанный в нашей лаборатории хронобиологический подход (8), который с помощью компьютерного анализа позволяет определять длительность и число циклов покоя и активности по 3 составляющим: короткие (до 6 с), средние (6-18 с) и длительные (свыше 18 с) эпизоды.

У интактных крыс максимум подвижности проходилась на ночные часы с выраженным спадом в дневное время. Её характер существенно не менялся после контрольной инъекции физиологического раствора. Экстракт корней женьшеня усиливал двигательную активность животных в ранние ночные часы. Можно отметить повышение четкости ритма со стабилизацией акрофазы в обычное время (24 ч). В результате амплитуда ритма достоверно возросла (таб. 1). Индивидуальный анализ показал, что вещество практически не влияло на локомоцию крыс с хорошо сформированным ритмом и активировал лишь особей с исходной низкой подвижностью. Сходные, но менее выраженные результаты получены и после использования билобила. Наиболее выраженное синхронизирующее влияние на околосоуточную подвижность животных оказывал эпифизарный гормон мелатонин. Ночная подвижность усиливалась более существенно, что приводило к достоверному росту амплитуды суточного ритма (табл.).

При оценке временной динамики принудительного плавания показано, что у интактных крыс в его ритмической структуре доминировали высокочастотные циклы (продолжительностью до 6 с) независимо от формы активности. Количество же эпизодов средней (6-18 с) и особенно большой (свыше 18 с) длительности оказывалось заметно меньше (рис.).

Таблица

Влияние адаптогенных средств на циркадианный ритм двигательной активности крыс

Часы		Дневная подвижность	Ночная подвижность	Амплитуда ритма
Группы животных				
Интактные	М	6,7	20,0	3,0
	м	1,2	3,9	0,6
Контроль (физ. р-р)	М	7,5	17,0	2,4
	м	1,2	3,1	0,3
Женьшень (0,1 мг/кг)	М	7,0	28,2	4,0*
	м	1,8	4,5	0,5
Билобил (100 мг/кг)	М	7,5	24,5	3,26
	м	1,9	3,8	0,7
Мелатонин (0,1 мг/кг)	М	5,7	25,9	4,5*
	м	1,6	2,5	0,3

Примечание: * - $P < 0,05$.

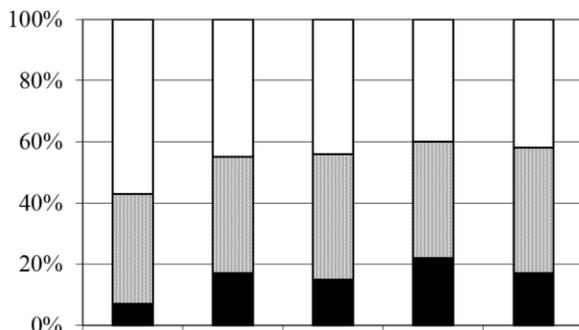


Рис. 1. Соотношение периодов разной длительности (в %) в ритмической структуре плавания крыс после введения физ. раствора (1), женьшеня (2), билобила (3) и мелатонина (4).

* - статистически значимые различия по сравнению с контролем ($P < 0,05$; ** - $P < 0,01$).

□ – циклы менее 6 с; ▨ – 6-18 с; ■ – более 18 с.

Закключение/ Таким образом, согласно полученным результатам, различные адаптогенные средства демонстрируют сходные хронотропные свойства. Они проявляются в синхронизации суточного ритма двигательной активности и затягивании колебательного процесса временной

динамики плавления. Обнаруженные эффекты могут быть обусловлены влиянием этих препаратов на структуры мозга, участвующие в организации ритмических процессов в организме человека и животных. Речь прежде всего идет о ведущем пейсмекере – супрахиазматических ядрах гипоталамуса, нейроны которых меняют свою активность после применения и растительных адаптогенов, и мелатонина [5].

Литература

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Растительные адаптогены. Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2009. 231 с.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Мелатонин: Биология. Фармакология. Клиника. Ставрополь: Изд. СтГМУ, 2015. 395 с.
3. Татков О.Г. Хронобиологические аспекты адаптации: десинхронозы // Военно-мед. журн. 2004. № 6. С. 49-52.
4. Ehlen J.C., Paul K.N. Regulation of light's action in mammalian circadian clock: role of extrasynaptic GABA A receptor // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009. V.296. P. 1606-1612.
5. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation // Br J Pharmacol. 2018. V. 175. N. 16. P. 3190-3199.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.24.27

Специфичность информационных проб в оценке психофизиологического состояния

Байгужин П.А.

Южно-Уральский государственный университет
(Национальный исследовательский университет),
454080, Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76, baiguzhinpa@susu.ru

Specificity of information samples in the assessment of the psychophysiological state

Baiguzhin Pavel

Аннотация: Выявлены особенности взаимосвязей психофизиологических параметров с показателями информационных проб: корректурной пробы Бурдона, «Таблиц Крепелина» и авторской модели интеллектуальной нагрузки – МИНа. Показаны различия функциональных связей (их количество и качество) показателей информационных и психофизиологических параметров. Установлено, что сравнительно эффективно решает задачи нагрузочного психофизиологического тестирования функциональная проба МИНа.

Ключевые слова: информационная проба, умственная работоспособность, вариабельность сердечного ритма, корреляция, студенты.

Введение. Информационные функциональные пробы применяют в комплексной оценке текущих состояний [3], в том числе – в диагностике патологических [6]. Значимыми являются результаты информационных проб

с точки зрения прогностической оценки функционального состояния ЦНС, умственной работоспособности, степени развития утомления. Актуальным является вопрос о специфичности и применимости информационных проб в оценке психофизиологической реактивности организма [2, 4].

Цель исследования: выявить особенности взаимосвязей психофизиологических параметров с показателями информационных проб.

Организация и методы исследования. В обследовании приняли участие 28 студенток, средний возраст которых составил $19,2 \pm 1,8$ года. Тестирование проводилось после учебных занятий – на фоне умственного утомления.

Аналізу психофизиологических параметров предшествовала оценка сенсомоторных реакций (тест «Реакция на движущийся объект») и результатов ряда информационных проб (корректирующей пробы Бурдона, «Таблиц Крепелина» [5], авторской модели интеллектуальной нагрузки – «МИНа» [1]). В основе МИНа – комбинаторика букв – процедура составления слов по определенным правилам «словообразования». Для достижения цели исследования унифицировали параметры проб – использовали показатели объема, продуктивности и ошибок. Текущее психическое состояние личности определяли с помощью методики оценки психической активации, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности по Курганскому-Немчину [5].

Исследование вегетативной регуляции деятельности организма основалось на результатах спектрального анализа variability ритма сердца (BPC). Регистрацию ЭКГ проводили в положении сидя во втором стандартном отведении (эпоха 310 с) сразу после проведения корректирующих проб и после проведения информационной пробы «МИНа».

Психодиагностику и психофизиологическое тестирование проводили стационарно на аппаратно-программном комплексе «НС-Психотест»; оценку BPC – в модуле «Поли-Спектр-Ритм» программного обеспечения электрокардиографа Поли-Спектр-8 (<https://neurosoft.com/ru>).

Корреляционные плеяды строились на основании соответствующего анализа (двусторонняя по Спирмену), проведенного в среде SPSS v. 17.0. В тексте представлен анализ только значимых r -взаимосвязей (при $p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Особенности корреляционной плеяды показателей после выполнения пробы «Таблицы Крепелина» (рис., А) выражены в определяющей роли *продуктивности* деятельности, в ее взаимосвязи с эмоциональным тонусом и показателями, характеризующими тормозные процессы нервной системы. *Ошибочность* арифметических действий отрицательно связано с активностью гуморально-метаболического компонента (VLF) частотного анализа BCP.

Количество взаимосвязей в плеяде показателей после выполнения корректирующей пробы Бурдона (рис., Б) относительно пробы Крепелина

увеличилось вдвое. Высокая концентрация внимания при выполнении пробы обусловила прямо пропорциональные взаимосвязи *продуктивности* и *объема* с показателем *точности* (тест РДО) и *напряженности* (тест «Оценка психических состояний»). Примечательно, что взаимосвязь *объема* и *ошибочности* выполненной работы с *напряженностью*, имеет положительную связь с процентным выражением *LF-компонента* частотного анализа ВРС.

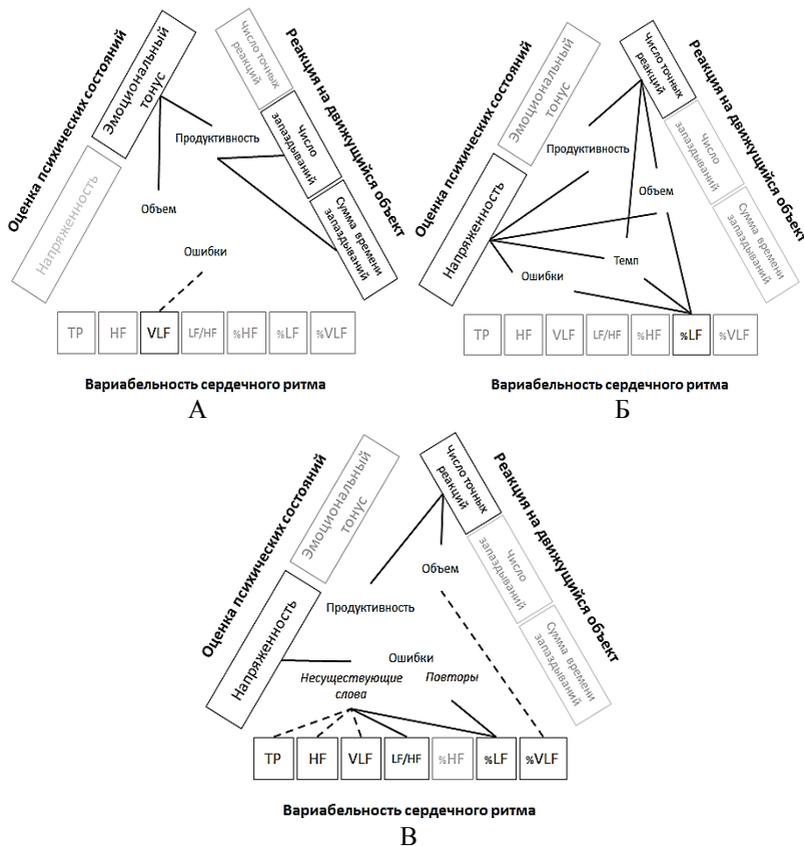


Рис. 1. Корреляционная плеяда показателей информационных и психофизиологических параметров.

Примечание: А – проб Крепелина, Б – проба Бурдона; В – МИНа.
Сплошная линия – положительная взаимосвязь, прерывистая – отрицательная

Анализ взаимосвязей исследуемых показателей после выполнения пробы МИНа (рис., В) выявил прямые функциональные связи *объема* и

продуктивности работы с *точностью* сенсомоторных реакций, при этом объем имеет отрицательную связь с процентным выражением *VLF-компонента* ВРС. *Ошибочные действия* (составление несуществующих слов) сопряжены с *напряженностью* психического состояния и снижением *общей мощности спектра* (TP), тонуca *парасимпатического* отдела (HF) на фоне повышения процентного выражения *LF-компонента* спектрального анализа ВРС.

Заключение. Количество корреляционных связей обуславливает напряжённость функциональной системы, отражающей специфику деятельности – содержание и особенности выполнения информационной пробы. МИНа – проба, сравнительно эффективно решающая задачи нагрузочного тестирования, способствующая дестабилизации механизмов вегетативной регуляции в условиях, приближенных к задачам учебно-профессиональной деятельности обучающихся. Отмечается ее информативность с точки зрения оценки и прогноза функционального состояния ЦНС (работоспособности, утомления).

Литература

1. Байгужин, П. А. Лингвистическая комбинаторика в основе моделирования информационного стресса / П. А. Байгужин // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: Матер. VII Междунар. науч.-практич. конф., Челябинск, 11–13 октября 2018 г. / Под ред. Д.З. Шибковой. – Челябинск: ЮУрГППУ, 2018. – С. 376-379.
2. Байгужин, П. А. Релевантная информация как фактор повышения качества интеллектуальной деятельности / П. А. Байгужин // Первый Национальный конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке: Сб. науч. тр., Москва, 10–16 октября 2020 г. / Отв. ред. В.Л. Ушаков и др. – Москва: Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", 2021. С. 671-673.
3. Еремина Н. М. Психоземotionalный нагрузочный тест "7±2": возможности выявления патологических реакций гемодинамики у практически здоровых молодых людей // Военная медицина. 2012. № 3(24). С. 25-29.
4. Криволапчук И. А., Чернова М. Б., Мышьяков В. В. Функциональное состояние подростков 15–16 лет при когнитивных нагрузках разной интенсивности // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2022. Т. 72, № 2. С. 201-216.
5. Мантрова И. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново: Нейрософт, 2008. 210 с.
6. Сиваков В. П. Стандартные нагрузочные пробы – фокус на артериальную гипертензию // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2010. Т. 9, № 2. С. 68-75

Изменение сенсомоторных показателей у студентов в условиях воздействия сочетанных нагрузок

¹*Байгужина О.В.*, ²*Шапошникова М.В.*,
²*Комиссарова О.А.*, ²*Никольская О.Б.*

¹Южно-Уральский государственный университет,
454080, Уральский федеральный округ, Челябинская область,
г. Челябинск, просп. В.И. Ленина, д. 76, baiguzhinaov@susu.ru;

²Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический
университет, 454080, Российская Федерация, Уральский федеральный
округ, Челябинская область, г. Челябинск, пр. Ленина, 69.

Changes in sensorimotor parameters in students under the influence of combined loads

Baiguzhina O.V., Shaposhnikova M.V., Komissarova O.A., Nikolskaya O.B.

Аннотация: Представлены особенности сенсомоторной реакции у студентов в условиях воздействия модельной нагрузки (выполнение алгоритма сердечно-легочной реанимации).

Ключевые слова: сенсомоторные показатели, симуляционная модель, сердечно-легочная реанимация, студенты, готовность.

Введение. В современных условиях риск возникновения чрезвычайных и экстремальных ситуаций различного характера остается довольно высоким. Одним из эффективных средств обучения для формирования готовности личности к экстремальной ситуации является моделирование самой ситуации, а именно ее воспроизведение в относительно правдоподобных условиях. Только с помощью тренировок можно физически и психологически сформировать навыки оперативно принимать решения и действовать в неблагоприятной ситуации [1].

Целью исследования было выявление динамики психофизиологических показателей у студентов в условиях моделирования экстремальной ситуации.

Организация исследования. Исследование проводилось на базе кафедры общей биологии и физиологии ФГБОУ ВО «ЮУрГГПУ». На основании добровольного согласия в нем приняли участие 26 студентов 3-5 курсов. Оценка сенсомоторных показателей проводили в динамике с помощью тестов: простая зрительно-моторная реакция, реакция на движущийся объект и контактная координациометрия по профилю. Симуляционная модель (нагрузка) включала сочетанное воздействие физической (сердечно-легочной реанимации продолжительностью пять минут на пружинно-механическом тренажёре «МАКСИМ III») и умственной, ко-

торая заключалась в последовательных ответах на вопросы, направленных на проявление общей эрудированности.

Результаты исследования и их обсуждение. Способность человека к координации обусловлена текущими и константными особенностями нервной системы, так как именно с нервной системы начинается управление движениями тела и осуществляется сенсорный контроль за ними. Способность к произвольной регуляции движения определялась по результатам теста «Контактная координациометрия по профилю» (рис. 1). Полученные данные указывают на то, что представленная симуляционная модель способствовала активации нервных процессов. Так, на этапе «после» нагрузки наблюдается сокращение времени выполнения теста на 11,3 %, а на этапе «восстановление» наоборот значимый его прирост ($p < 0,05$) по сравнению со средними фоновыми значениями. При этом, отмечается снижение количества касаний на 17,9 %, как на этапе «после» нагрузки, так и на 15,3 % этапе «восстановление», соответственно. Однако, общее время касаний увеличилось и сразу после выполнения нагрузки и через 10 минут после ее выполнения. Такая реакция может свидетельствовать о напряжении механизмов управления и организацией самого движения [2].

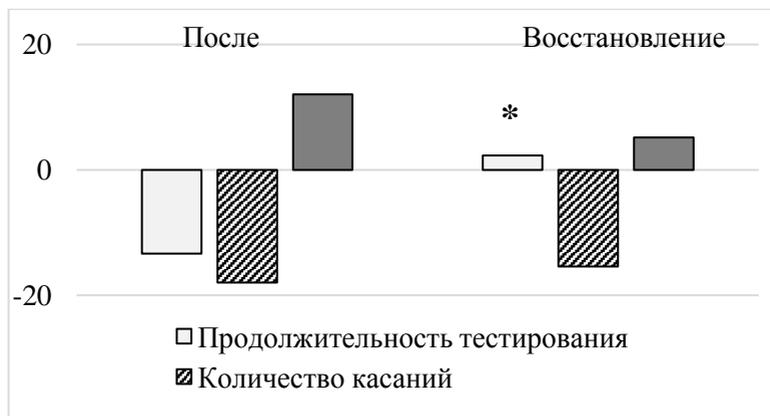


Рис. 1. Относительный прирост показателей теста «Координациометрия по профилю» у студентов относительно фонового значения, %

* – значимость различий при $p < 0,05$ относительно этапа «после нагрузки»

На рисунке 2 представлен относительный прирост результатов теста «Реакция на движущийся объект», позволяющего оценить уравновешенность нервных процессов, т.е. степени сбалансированности процессов возбуждения и торможения по силе. Представленная нами симуляционная модель, включающая сочетанные виды умственной и физической нагрузки свидетельствует о мобилизации организма на этапе «после».

Это подтверждается увеличением числа точных реакций (6,7 %) и числа опережений (15,3 %), а также снижением числа запаздываний (15,4 %) на предъявляемый раздражитель сразу после нагрузки, относительно фоновых значений. В то время, как на этапе «восстановление» уже наблюдается тенденция к уравновешенности нервных процессов, за счет значимого прироста числа точных реакций ($p < 0,05$), снижения числа опережений (23,8 %) и запаздываний ответных реакций (23,1 %).

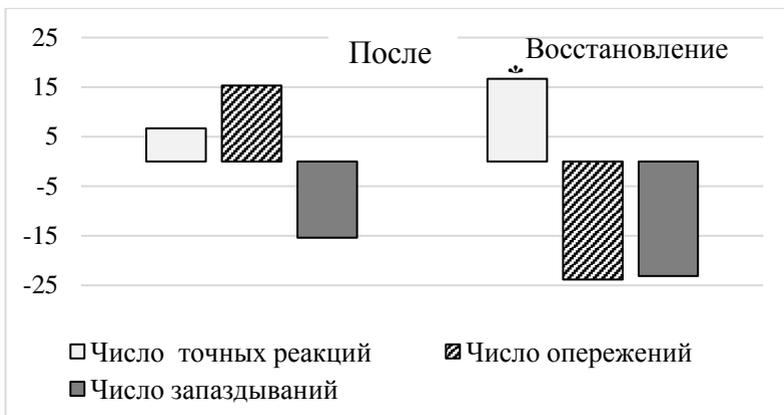


Рис. 2. Относительный прирост показателей теста «Реакция на движущийся объект» у студентов относительно фонового значения, %

* – значимость различий при $p < 0,05$ относительно этапа «до нагрузки»

Анализируя результаты, полученные по тесту «Простая зрительно-моторная реакция» (рисунок 3) отмечаем, что на этапе сразу «после» выполнения нагрузки в два раза увеличилось число преждевременных нажатий, при этом число пропусков осталось без изменений. Это может свидетельствовать о том, что данная модель повлияла на активизацию скорости реакций организма студентов, а именно мышечного напряжения (высоким темпом, сосредоточенностью выполнения СЛР). Но к этапу «восстановление» через 10 минут после нагрузки, наблюдается компенсаторный эффект, количество преждевременных нажатий снижается ($p < 0,05$), а количество пропусков значительно увеличивается.

Исходя из этого, можно предположить, что симуляционная модель способствовала активации силы возбудительных процессов, а на этапе «восстановление» наоборот, преобладанием процессов торможения над возбуждением.

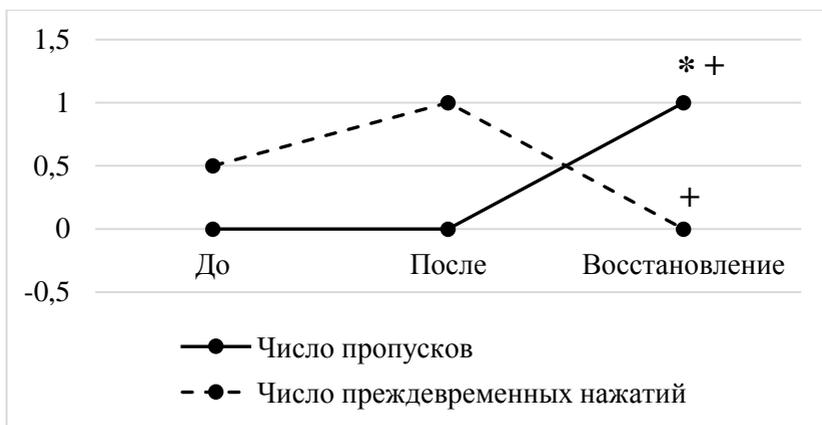


Рис. 3. Показатели теста «Простая зрительно-моторная реакция» у студентов в динамике выполнения симуляционной нагрузки

*Примечание: * – значимость различий при $p < 0,05$ относительно этапа «до нагрузки»; «+» – то же, относительно этапа «после нагрузки»*

Полученная оценка сенсомоторных реакций у студентов в условиях воздействия нагрузки позволяет установить реакцию личности в целом, с включением в реагирование всех уровней управления и регулирования [2; 3].

Для оценки качества когнитивной нагрузки нами проведен анализ полученных ответов студентов вовремя выполнения нагрузки (рисунок 4). Умственная нагрузка заключалась в последовательных ответах на вопросы, которые транслировались в автоматическом режиме в наушники с частотой предъявления 1 вопрос в 10 секунд, дополнительно сопровождаясь звуковым фоном sireны скорой помощи.

В результате графического анализа выявлено (рисунок 4), что вовремя выполнения сочетанной нагрузки количество правильных ответов дали 59,9 % студентов, из них 56,9 % ответили точно. Эта группа студентов проявила высокий уровень готовности к экстремальной ситуации, и в случае необходимости они способны активизировать и мобилизовать свою деятельность. Их устойчивость положительно связана с самоконтролем, психологической гибкостью, смелостью, интеллектом, оптимизмом [4].

Неточных ответов было лишь у 3 % студентов, а 40 % респондентов на некоторые вопросы в процессе выполнения СЛР совсем не отвечали. Возможно, эти студенты, находившись в более повышенной напряженности, и одновременно качественно выполнять сочетанную нагрузку были не готовы.

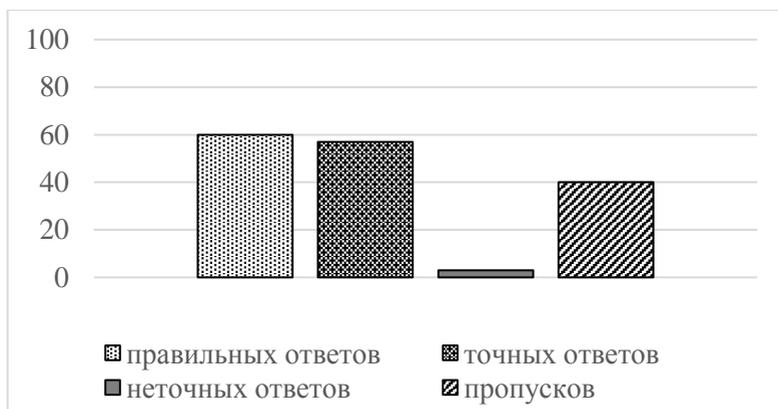


Рис. 4. Оценка выполнения умственной нагрузки у студентов в условиях выполнения симуляционной нагрузки, %

Поведенческие реакции человека в экстремальных условиях, психофизиологические возможности людей – величины чрезвычайно вариативные, зависящие от особенностей нервной системы, жизненного опыта, профессиональных знаний, навыков, мотивации. Вследствие этого готовность к экстремальным ситуациям нужна каждому человеку, чтобы не быть застигнутым врасплох, не стать их жертвой, и особенно тем, кто работает в напряжённых условиях [5].

Литература

1. Байгужина О. В., Тараскина И. В. Актуальность курса повышения квалификации педагогических работников по программе «Оказание первой помощи» (о дополнении к ФЗ «Об образовании в РФ») [Текст] // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: Материалы VI Международной научно-практической конференции (Челябинск, 08–09 ноября 2016 г.). Челябинск: ЮУрГПУ, 2016. С. 437-439.
2. Байгужин П. А., Кокорева Е. Г. Особенности проявления сенсомоторной интеграции в условиях модели учебной деятельности младших школьников [Текст] // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 1–9.
3. Наливайченко А. А., Байгужина А. П. Реактивность организма студентов при выполнении сердечно-лёгочной реанимации в условиях симуляционной модели [Текст] // Молодой учёный. 2020. № 51. С. 410–415.
4. Битехтина Л. Д. Готовность к действиям в экстремальных ситуациях среди военных // Вопросы психологии. 2005. № 11. С. 41-47.
5. Заплаткин А. Стрессовые ситуации // ОБЖ. Основы безопасности жизни. 2000. № 8. С. 11-14.

**Влияние биологически активных веществ плодов
Лоха узколистного (*E. Angustifolia*) на ориентировочно-
исследовательское поведение и уровень тревожности крыс
в Суок-тесте**

²*Байханова О. Д., ¹Кондратенко Е.И., ¹Ломтева Н. А.*

¹Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева

²Астраханский базовый медицинский колледж

**Influence of biologically active substances of fruits
of *E. angustifolia* on the exploratory behavior and level
of anxiety in rats in the Suok test**

Baykhanova O. D., Kondratenko N. A., Lomteva N.A.

Аннотация: Определены параметры ориентировочно-исследовательского поведения и проведена оценка уровня тревожности у крыс в Суок-тесте. Животные получали водные и масляные экстракты плодов лоха узколистного. Обнаружен анксиолитико-подобный эффект при введении крысам масляного экстракта лоха узколистного.

Ключевые слова: растительные анксиолитики, Суок-тест, ориентировочно-исследовательское поведение, тревожные и депрессивные расстройства, лох узколистный.

Введение. Тревожные и депрессивные расстройства в настоящее время являются одними из наиболее распространенных психических расстройств во всем мире [1,2]. Бензодиазепины – непрямые агонисты рецепторов ГАМК и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами выбора для лечения тревоги [1]. СИОЗС также широко используются для лечения депрессивных расстройств [3]. Однако хроническое употребление бензодиазепинов вызывает толерантность, а нарушение лечения может вызвать внезапный синдром отмены [4]. С другой стороны, хроническое использование СИОЗС может вызывать значительные побочные эффекты [5]. Поэтому поиск новых соединений с анксиолитическими и антидепрессивными свойствами с меньшим потенциалом побочных эффектов является актуальным. В этом отношении представляют интерес биологически активные вещества растительного происхождения, в частности лоха узколистного (*E. Angustifolia*).

Химический анализ плодов *E. angustifolia*. В среднем вес плодов лоха узколистного, собранного в Володарском районе Астраханской области, составил 2,11 г. Влагу определяли в плодах *E. angustifolia* в соответствии с ГОСТ 24027.2-80 путем нагревания растительного сырья в сушильном шкафу. Метод определения содержания золы проводили по

ГОСТ 24027.2-80 путем изучения несгораемого остатка неорганических веществ, остающихся после сжигания и прокаливания сырья.

Содержание воды составило 14,47%, сухих веществ – 85,53%. В сухом остатке были обнаружены следующие вещества: глюкоза – 0,32 г, фруктоза – 0,61 г, сахароза – 0,53 г. Таким образом, общее количество сахаров составило 69,2%. Также было установлено содержание в пределах следующих значений: жиры – 0,38%, пектин – 0,23%, клетчатка – 3,84%, пектозаны – 4,93%, зола – 1,17%.

Материал и методы исследования. Приготовление экстрактов. Для приготовления экстракта брали 10 г плодов *E. angustifolia* и доводили до 100 мл вазелиновым маслом или дистиллированной водой. Затем полученную смесь ставили на водяную баню на 30 минут. Экстракты процеживали и вводили *per os*.

Поведение животных изучали с помощью Суок-теста, позволяющего вести регистрацию широкого диапазона поведенческих реакций [6], в том числе латентный период выхода из центра (ЛП), время, проведенное в темном или светлом отсеках, груминг, падения, соскальзывания задних лап, количество сегментов, стойки, число и продолжительность остановок, заглядывания вниз, направленные движения головой при вытанутом положении тела в обоих отсеках. Тестирование проводилось однократно после последнего введения раствора. Время наблюдений – 5 минут [8].

Исследование водного и масляного экстрактов лоха узколистного проводилось на 30 самках белых беспородных крыс. Экстракты вводили *per os* в течение 14 дней в дозе 0,125 мл. Самки крыс были разделены на три группы: 1) интактный контроль; 2) животные, принимавшие водный экстракт плодов *E. angustifolia*; 3) животные, принимавшие масляный экстракт плодов *E. Angustifolia*. Изучали анксиолитическое действие и влияние водного и масляного экстрактов лоха узколистного на паттерны ориентировочно-исследовательского поведения в светлом и темном отсеках Суок-теста [7].

Поведенческие реакции изменялись следующим образом. В темном отсеке Суок-теста у крыс, получавших водный экстракт лоха узколистного, происходило небольшое увеличение латентности выхода из центра аллеи, длительности и количества остановок, числа заглядываний вниз, количества переходов между отсеками, повышение времени, проведенном в темном отсеке Суок-теста, количество соскальзываний лап с аллеи теста и число болюсов дефекации при одновременном снижении вертикальной активности, числа направленных движений головой, времени груминга в сравнении с аналогичными показателями у контрольных животных.

В светлом отсеке Суок-теста под действием масляного экстракта лоха узколистного происходило незначительное возрастание числа пересеченных сегментов, количества заглядываний вниз, числа направленных движений головой, времени, проведенном в светлом отсеке теста, числа переходов между отсеками теста, длительность остановок, при этом сни-

жались, время смещенной активности, количество болюсов дефекации, число соскальзываний с аллеи теста в сравнении с аналогичными показателями у контрольных животных.

Таблица

Влияние экстрактов *E.angustifolia* на поведенческие реакции в светлом отсеке Суок-теста

Исследуемые параметры	Контроль	Водный экстракт <i>E.angustifolia</i>	Масляный экстракт <i>E.angustifolia</i>
Длительность остановки	2,6 ± 1,87	13,2 ± 7,59	8,4 ± 3,03
Горизонтальная активность	7,1 ± 2,32	6,9 ± 0,84	8,5 ± 1,35
Вертикальная активность	0	0	0,5 ± 0,11
Остановки	0,3 ± 0,19	1,0 ± 0,05	0,7 ± 0,15
Заглядывания вниз	2,4 ± 0,60	2,3 ± 0,27	2,8 ± 0,23
Направленные движения головой	1,1 ± 0,29	1,2 ± 0,28	2,1 ± 0,18
Проведенное время в отсеке, с	47,4 ± 9,44	54,7 ± 11,15	55,2 ± 9,21
Смещенная активность, груминг	0,3 ± 0,05	0	0
Соскальзывания лап	0,69 ± 0,24	0,8 ± 0,23	0,53 ± 0,17
Дефекация	1,0 ± 0,38	0	0

Под действием водного экстракта лоха узколистного исследуемые параметры изменялись менее значительно.

Таким образом, под действием водного экстракта плодов лоха узколистного паттерны поведенческих реакций самок крыс в Суок-тесте без предварительного обусловливания [6] изменялись незначительно, но под действием масляного экстракта наметилась тенденция к увеличению паттернов ориентировочно-исследовательского поведения и снижения уровня тревожности, что дает основание к дальнейшим более детальным исследованиям анксиолитических возможностей биологически активных веществ лоха узколистного на лабораторных моделях тревожности.

Литература

1. Griebel G., Holmes A., 2013. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 12,667–687.
2. Somers, J.M., Goldner, E.M., Waraich, P., Hsu, L., 2006. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can. J. Psychiatry* 51, 100 – 113.
3. Sharp, T., 2013. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 14,309–325.
4. Hood, S.D., Norman, A., Hince, D.A., Melichar, K., Hulse, G.K., 2014. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77,285–294.
5. Graf, H., Walter, M., Metzger, C.D., Abler, B., 2014. Antidepressant – related sexual dysfunction – perspectives from neuroimaging. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 121,138–145.

6. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Поляков П.П., Липатова А.С., Ананьева Е.И., Чаплыгина К.Ю., Уварова Е.А., Терещенко О.А. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(6): 171-176. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176.

7. Ломтева Н.А., Касимова С.К., Кондратенко Е.И. Зависимость поведения и уровня тревожности от пола и гормонального статуса крыс. Проблемы репродукции. 2013, 3: 17-20.

8. Ennaceur A., Chazot P.L. Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices. Pharmacology Research & Perspectives. 2016; 4(2): 1-37. DOI: 10.1002/prp2.223.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.36.40

Влияние дисбаланса андрогенов на поведение алкоголизованных самцов белых крыс в тесте Порсолта

Балакирева Г.А.

Донецкий национальный университет МОН ДНР,
283001, Донецк, ул. Университетская, 24, g.frolova@donnu.ru

The effect of androgen imbalance on the behavior of alcoholic male white rats in the Porsolt test

Balakireva Galina A.

Аннотация: установлено, что гонадэктомия сокращает показатель депрессивности у исходно средне- и высокодепрессивных алкоголизованных животных и не влияет на исходно недепрессивных крыс. Дефицит андрогенов предупреждает индуцированное этанолом сокращение эмоциональности у среднедепрессивных крыс и повышает ее у высокодепрессивных особей.

Ключевые слова: депрессивность, этанол, гонадэктомия, эмоциональность.

Введение. Имеющиеся в литературе данные подтверждают влияние гонадной системы на функциональную активность нервных клеток и, как следствие, на реализацию высших функций мозга [1,3]. Широкая распространенность нарушений гонадной функции, обусловленная как последствиями экологических влияний, так и иными причинами, предполагает исследование характера влияния дисбаланса андрогенов на психоэмоциональное состояние животного организма. Вместе с тем известно, что мишенью действия психоактивных веществ, к которым относится алкоголь, являются эмоциогенные структуры мозга: изменение химизма ряда процессов, реализующихся на уровне этих зон мозга, приводит к развитию расстройств аффективного спектра [1]. В связи с вышесказанным, представляется актуальным изучение некоторых особенностей влияния

дефицита андрогенов на психоэмоциональное состояние животного организма. Таким образом, целью представленного фрагмента комплексной работы является установление индивидуальных особенностей влияния длительной алкоголизации на депрессивное поведение самцов белых крыс с дисбалансом андрогенов.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 60 половозрелых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 190-220 г, которые были случайным образом разделены на две равновеликие группы по 30 особей: одна – интактная (ИН), а вторая – с дефицитом андрогенов (ГЭ, моделировалась путем двусторонней гонадэктомии за 2 недели до начала исследования). Депрессивность оценивали в условиях теста Порсолта [5] по суммарному времени неподвижности и частоте актов замиранья за 6 минут тестирования. Кроме того, фиксировали общее время пассивного и активного плавания, об эмоциональности судили по количеству фекальных болюсов. Эксперимент включал 2 этапа: на первом устанавливали исходный поведенческий профиль животных в условиях теста Порсолта, на втором – характер влияния двухнедельной алкоголизации [4] (10%-ный раствор этанола из расчета 2 мл/кг, 14 дней, в/бр) на показатели поведения ИН и ГЭ самцов в указанном тесте. Экспериментальные данные обрабатывались с использованием U-критерия Манна-Уитни. Разделение групп животных на подгруппы с разным уровнем депрессивности проводилось по сигмальному отклонению [2].

Результаты исследования. В результате контрольного (исходного) тестирования был установлен исходный поведенческий профиль ИН и ГЭ животных, отличающихся по депрессивности в тесте Порсолта (табл. 1). Как видно из данных таблицы, интактные и гонадэктомированные самцы с исходно разным уровнем депрессивности отличаются по суммарному времени активного плавания. В группе ИН животных разнодепрессивные особи отличаются по суммарному количеству актов неподвижности (высокодепрессивным особям свойственно максимальное их количество, в то время как низкодепрессивным – минимальное). ГЭ животные имеют отличия по уровню эмоциональности: чем выше исходный уровень депрессивности, тем ниже эмоциональность ГЭ самцов, в то время как у интактных особей эмоциональность не зависит от уровня депрессивности, т.е. является приблизительно одинаковой у всех подгрупп ИН самцов.

Вместе с тем, установлено, что численные значения некоторых показателей поведения у ИН и ГЭ самцов отличаются внутри выделенных подгрупп. Так, суммарное время неподвижности у особей с дефицитом андрогенов в 1,5-1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем данный показатель интактных животных соответствующих подгрупп депрессивности. Кроме того, у ГЭ животных с исходно низким и средним уровнем депрессивности частота актов замираний превышала таковую ИН самцов в 1,2-1,5 раза ($p < 0,05$). Эмо-

циональность средне- и высокодепрессивных крыс с дефицитом андрогенов в 2,3 ($p<0,05$) и 7,0 ($p<0,05$) раза соответственно превышала численные значения показателя соответствующих подгрупп ИН особей.

Таблица

Поведенческий профиль самцов белых крыс в исходных условиях

Показатели поведения	Группа животных	Уровень депрессивности		
		низкий	средний	высокий
Общее время неподвижности, с	ИН	39,5±1,85 [▲]	78,1±4,43	102,7±3,80 ^{▲*}
	ГЭ	60,1±6,34 ^{▲•}	124,4±8,41 [•]	185,8±14,21 ^{▲••}
Общее время пассивного плавания, с	ИН	24,7±2,34	27,7±4,63	24,2±2,64
	ГЭ	27,2±3,57 [▲]	36,3±3,40	25,2±5,92 [▲]
Общее время активного плавания, с	ИН	295,8±3,18 [▲]	254,1±7,49	233,2±5,32 ^{▲*}
	ГЭ	272,8±9,69 ^{▲•}	199,3±8,51 [•]	149,1±16,79 ^{▲••}
Суммарное количество актов неподвижности	ИН	14,5±0,72 [▲]	22,6±1,64	28,2±1,05 ^{▲*}
	ГЭ	21,7±2,04 ^{▲•}	28,0±2,12 [•]	30,8±3,36 [*]
Количество фекальных болюсов	ИН	5,7±0,85	6,1±0,83	7,0±0,58
	ГЭ	4,5±0,85 [▲]	2,7±0,72 [•]	1,0±0,55 ^{*•}

▲ – Различия статистически значимы ($p<0,05$) при сравнении показателей условного контроля (средний уровень депрессивности) с группами высокого и низкого уровня депрессивности; * – различия статистически значимы ($p<0,05$) при сравнении показателей группы с крайними уровнями депрессивности; • – различия статистически значимы ($p<0,05$) при сравнении показателей соответствующих подгрупп интактных и гонадэктомированных животных.

На рисунке отражена направленность изменений некоторых показателей поведения в тесте Порсолта алкоголизованных и интактных самцов крыс, отличающихся по уровню депрессивности. Из фрагмента А гистограммы видно, что на характер изменения показателя депрессивности (общее время неподвижности) низкодепрессивных (НД) особей дисбаланс андрогенов не повлиял: как ИН, так и ГЭ самцы данной подгруппы показали достоверное (в 1,6-1,8 раза, $p<0,05$) увеличение показателя относительно исходных значений. У среднедепрессивных животных (СД) гонадэктомия полностью изменила характер чувствительности к алкоголизации: если на ИН особей этанол оказал депрессогенный эффект (в 1,3 раза, $p<0,05$), то на ГЭ крыс – антидепрессивный (их депрессивность сократилась в 1,3 раза, $p<0,05$). Высокодепрессивные (ВД) ИН крысы не проявили чувствительности по данному показателю к длительному введению этанола, в то

время как гонадэктомия привела к снижению депрессивности алкоголизованных самцов данной подгруппы в 1,2 раза ($p < 0,05$).

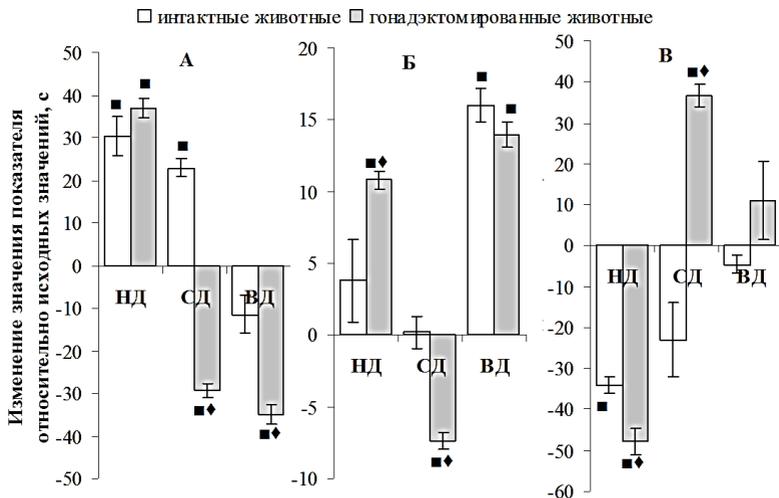


Рис. 1. Изменение общего времени неподвижности (А), времени пассивного (Б) и активного (В) плавания у экспериментальных животных в тесте Порсолта при длительной алкоголизации (за ось х приняты исходные значения показателей).

НД – низкий исходный уровень депрессивности, СД – средний исходный уровень депрессивности, ВД – высокий исходный уровень депрессивности; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями показателей; ◆ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей, полученных у интактных и гонадэктомированных животных

Направленность изменения пассивного и активного плавания в тесте Порсолта (см. рис. 1, Б и В) подтверждают описанный выше эффект дисбаланса андрогенов на СД особей, что проявляется в сокращении времени пассивного плавания в 1,3 раза ($p < 0,05$) и увеличении времени активного плавания в 1,2 раза ($p < 0,05$) у особей данной подгруппы. При этом, у ИН самцов с крайними уровнями депрессивности (низким и высоким) установлено увеличение частоты актов замираний в 1,2-1,9 раза ($p < 0,05$). Гонадэктомия сохранила данную тенденцию у НД крыс и предотвратила рост частоты замираний у ВД особей.

Длительная алкоголизация оказала однонаправленный эффект на эмоциональность животных, не зависимо от их исходного уровня депрессивности: у ИН самцов она сократилась в 1,3-1,8 раза ($p < 0,05$). Гонадэктомия не изменила такого эффекта этанола на эмоциональность НД особей, увеличила эмоциональность в 2,2 раза ($p < 0,05$) у ВД самцов и сделала СД животных не чувствительными по данному показателю к этанолу.

Закключение. Таким образом, выявлено, что гонадэктомия сокращает показатель депрессивности у исходно СД и ВД алкоголизованных животных и не влияет на исходно НД крыс. Дефицит андрогенов предупреждает этанол-индуцированное сокращение эмоциональности у СД крыс и повышает ее у ВД особей.

Литература

1. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Половые стероиды и амины в системе нейро-эндокринной регуляции функций миндалевидного комплекса мозга // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97. С. 483-491.
2. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс Вистар в водно-иммерсионной модели депрессии / В.Г. Шаляпина [и др.] // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. 2006. Т. 56. № 4. С. 543-547.
3. Кондашевская М.В., Мхитаров В.А. Морфофункциональные нарушения аденогипофиза и мужских половых желез при алкоголизме (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная морфология. 2012. Т. 2. 66-73.
4. Фролова Г.А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизованных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 2. С. 19-28.
5. Porsolt R.D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment // Nature. 1977. V. 266. P. 730-732.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.40.44

Сравнительная характеристика эффектов эстрона и синэстрола на некоторые показатели поведения разноактивных самцов белых крыс

Балакирева Е.А., Балакирева Г.А., Волчек П. Г., Лобко Т.А.

ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет» МОН ДНР, 283001, Донецк, ул. Университетская, 24, e.balakireva@donnu.ru

Comparative characteristics of the effects of estrone and sinestrol on some indicators of the behavior of male white rats with differently active

Balakireva Elena, Balakireva Galina, Volchek Polina, Lobko Tatiana

Аннотация: Установлено, что синтетический аналог женского полового гормона способствует сокращению проявлений исследовательского, двигательного и грумингового поведения иммобилизованных животных, в то время как естественный половой стероид эстрон стимулирует исследовательское и груминговое поведение у низко- и среднеактивных особей и двигательную активность у исходно неактивных крыс. Эмоциональность стрессированных животных сокращается не независимо от природы действующего женского полового гормона и исходного уровня активности животных.

Ключевые слова: активность, депрессивность, стресс, эстрон, синэстрол.

Введение. Широкое применение заместительной гормональной терапии при дисбалансе гонадной системы имеет ряд последствий для животного организма, которые выходят за пределы основной цели применения препаратов, содержащих естественные или синтетические половые гормоны. Широко известно влияние гипофизарно-гонадной системы и половых гормонов на аффективную сферу человека и животных. Однако до конца остаются не выясненными некоторые особенности этих влияний на высшие функции мозга. Представленный фрагмент исследования призван установить эффекты естественного женского полового стероида и его синтетического аналога на стресс-реактивность самцов белых крыс с учетом индивидуально-типологических особенностей животных.

Материал и методы. Эксперимент был выполнен на 60 половозрелых белых крысах массой 190-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. В качестве индивидуально-типологических особенностей выступал уровень поведенческой активности животных, устанавливаемый в открытом поле (ОП) по степени выраженности исследовательского поведения (ИА). Кроме ИА, определяемой по сумме заглядываний в отверстия-норки и вертикальных стоек за 5 минут тестирования, фиксировали двигательную активность (ДА) по количеству пересеченных квадратов и груминговую активность (Гра) по частоте актов груминга [1]. Помимо открытого поля животные проходили тестирование в условиях теста Порсолта [1] для определения характера изменения депрессивности (по общему времени неподвижности и частоте актов неподвижности) и эмоциональности (определяли по количеству фекальных болюсов) за 6 минут тестирования у разноактивных особей.

На основании показанного уровня исследовательской активности в ОП исходная группа крыс (n=60) была разделена по сигмальному отклонению [2] на подгруппы, отличающиеся по уровню активности: высокоактивных (ВА, n=16), средне- (СА, n=32) и высокоактивных (ВА, n=12) животных. Для достижения поставленной задачи, каждая из этих трех подгрупп была разделена на 2 равновеликие части: на первой (группа Э+ИМ) исследовали влияние препарата «Фолликулин» [4] (10 дней в дозе 1 мг/кг, п/к), содержащего естественный женский половой гормон эстрон, на эффекты иммобилизационного стресса [3] (10 дней по 2 часа в индивидуальных клетках-пеналах), на второй (группа СЭ+ИМ) – влияние препарата «Синэстрола» [4] (14 дней в дозе 0,8 мг/кг, п/к), содержащего синтетический аналог женского полового гормона нестероидной природы на эффекты иммобилизации. Экспериментальные данные обрабатывались с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования. В результате контрольного (исходного) тестирования установлен поведенческий профиль выделенных подгрупп крыс, отличающихся по уровню активности, который представлен в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, уровень двигательной активности (ДА) живот-

ных соответствует величине исследовательского поведения: чем выше ИА особей, тем более высокий уровень ДА показан крысами. Минимальная груминговая активность и эмоциональность свойственна высокоактивным особям. Среднеактивные самцы показали минимальный уровень депрессивности в тесте Порсолта, в то время как максимальную частоту замирания показали ВА животные.

Таблица 1

Поведенческий профиль самцов белых крыс в исходных условиях

Показатели поведения	Уровень активности		
	низкий	средний	высокий
Результаты тестирования в открытом поле			
Исследовательская активность	16,2±1,38 [■]	24,8±0,84	32,6±2,91 [◆]
Двигательная активность	25,7±3,23 [■]	33,1±2,37	40,2±2,25 [◆]
Груминговая активность	2,3±0,62	2,9±0,48	1,8±0,38 [■]
Результаты тестирования в тесте Порсолта			
Общее время неподвижности, с	45,7±5,41 [■]	31,3±1,90	43,2±6,41 [■]
Количество актов замирания	14,2±1,72	11,5±1,01	16,6±2,46 [■]
Количество фекальных болюсов	6,4±1,03	5,7±0,56	4,1±0,71 [◆]

■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей условного контроля (средний уровень активности) с группами высокого и низкого уровня активности;

◆ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей группы с крайними уровнями активности.

В таблице 2 отражена направленность тех изменений поведенческих показателей, которые оказались достоверными и указана их кратность. Так, как следует из табл. 2, синэстрол, действующий в комбинации с иммобилизационным стрессом (СЭ+ИМ), оказывает угнетающий эффект на все устанавливаемые виды активности в открытом поле (исследовательскую, двигательную и груминговую), не зависимо от того, какой исходный уровень активности животные показали в контроле. Однако степень сокращения ИА и ДА у СЭ+ИМ самцов находилась в зависимости от исходного уровня их активности: у НА особей исследовательская и двигательная активность сокращались в 1,5 и 1,6 ($p < 0,05$) раза соответственно, у СА – в 3,1 и 3,3 ($p < 0,05$) раза, у ВА – в 5,5 и 5,7 ($p < 0,05$) раза. Груминговое поведение исходно высоко- и низкоактивных СЭ+ИМ особей угнеталось полностью (\downarrow в табл. 2), а у СА – в 3,8 ($p < 0,05$) раза.

Введения эстрона иммобилизированным крысам, напротив, привело к увеличению проявлений исследовательского и грумингового поведения у исходно низко- и среднеактивных крыс в 5,4 и 3,3 ($p < 0,05$) раза у НА и 1,3 и 1,6 ($p < 0,05$) раза у СА особей соответственно. Двигательная активность СЭ+ИМ животных увеличилась в 2,5 ($p < 0,05$) раза в сравнении с исходными значениями. Направленность изменений исследовательской и

двигательной активности у высокоактивных иммобилизованных самцов, получавших эстрон, совпала с таковой у ВА самцов, получавших синэстрол – сокращалась в 3,1 ($p<0,05$) раза. Эстрон, в отличие от его синтетического аналога, стимулировал груминговую активность иммобилизованных животных, что проявилось в увеличении частоты актов груминга в 3,3 и 1,6 ($p<0,05$) раза у НА и ВА подгрупп, получавших естественный женский половой стероид.

Таблица 2

Характер влияния эстрона и его синтетического аналога на показатели поведения иммобилизованных самцов, отличающихся по исходному уровню активности

Показатели поведения	Группа крыс	Уровень активности		
		низкий	средний	высокий
Результаты тестирования в открытом поле				
Исследовательская активность	Э+ИМ	↑×5,4	↑×1,3	↓×4,6
	СЭ+ИМ	↓×1,5*	↓×3,1*	↓×5,6
Двигательная активность	Э+ИМ	↑×2,5	=	↓×3,1
	СЭ+ИМ	↓×1,6*	↓×3,3*	↓×5,6
Груминговая активность	Э+ИМ	↑×3,3	↑×1,6	=
	СЭ+ИМ	↓0*	↓×3,8*	↓0*
Результаты тестирования в тесте Порсолта				
Общее время неподвижности, с	Э+ИМ	=	=	=
	СЭ+ИМ	=	=	=
Количество актов замирения	Э+ИМ	=	=	↑×1,7
	СЭ+ИМ	=	=	=*
Количество фекальных болюсов	Э+ИМ	↓×2,1	↓×1,9	↓×2
	СЭ+ИМ	=*	↓×1,5	↓×1,6

* – различия статистически значимы ($p<0,05$) при сравнении результатов, полученных в группах Э+ИМ и СЭ+ИМ.

Следует отметить, что эстрон, так и синэстрол не оказали значимых влияний на показатели депрессивности иммобилизованных животных в тесте Порсолта. Исключение составили ВА особи, получавшие эстрон: у них увеличилась в 1,7 ($p<0,05$) раза частота актов замирения. Касательно влияния указанных веществ на эмоциональность стрессированных животных, то установлено, что оба гормона – как естественный, так и синтетический – угнетают эмоциональность экспериментальных животных не зависимо от их исходного уровня активности в 1,5-2,1 ($p<0,05$) раза.

Заключение. Таким образом, установлено, что синтетический аналог женского полового гормона способствует сокращению проявлений исследовательского, двигательного и грумингового поведения иммобилизованных животных, в то время как естественный половой стероид эстрон стимулирует исследовательское и груминговое поведение у низко- и среднеактивных особей и двигательное у исходно неактивных крыс. Эмоциональность стрессиро-

ванных животных угнетается не независимо от природы действующего женского полового гормона и исходного уровня активности животных.

Литература

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва: Медицина, 1991. 399 с.
2. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс Вистар в водно-иммерсионной модели депрессии / В.Г. Шаляпина [и др.] // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. 2006. Т. 56. № 4. С. 543-547.
3. Фролова Г.А. Изменение поведенческих характеристик белых крыс под влиянием моделей эмоционального стресса в условиях продырявленного поля // Достижения биологии та медицини. 2009. №1. С.36-39.
4. Фролова Г.А. Характер влияния эстрогена и его синтетического аналога нестероидного происхождения на стресс-ответ самцов белых крыс с учетом индивидуально-типологических особенностей // Физиологический журнал (Киев). 2014. Т. 60. №3. С. 53-54.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.44.48

Особенности психофизиологических показателей студентов-северян, проживающих в различных районах Магаданской области

БартOSH Т. П., БартOSH О.П.

Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН,
685000, Магадан, пр.Карла Маркса, 24, tatiana.bartosh@spbpo.ru

Features of psychophysiological indicators of northern students living in different districts of the Magadan region

Bartosh Tatiana P., Bartosh Olga P.

Scientific Research Center “Arktika” Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (SRC “Arktika” FEB RAS), Magadan, Russia

Аннотация: Целью исследования было изучение скорости зрительно-моторных реакций у студентов-северян (n=67), проживающих в различных районах Магаданской области. Показано, что гипокомфортные условия континентальной части области являются дополнительной функциональной нагрузкой для организма юношей, у которых наблюдается снижение функциональных резервов ЦНС, инертность и слабость нервных процессов, низкая концентрация внимания.

Ключевые слова: сенсомоторные реакции, тревожность, студенты, север.

Введение. В условиях Крайнего Северо-Востока России организм человека подвергается комплексному воздействию природно-климатических и социально-экономических факторов, которые предъявляют повышенные требования к его функциональным системам [1]. Магаданская область является регионом с разной степенью экстремальности природно-климатических факторов. Магадан находится в умеренном поясе приморской природно-

климатической зоны, относится к гипокомфортной территории. Отдаленный город Сусуман характеризуется резко континентальным климатом. Подвижность нервных процессов является одним из показателей психического развития детей, определяет скорость центральной переработки информации и характер стрессоустойчивости к изменяющимся условиям среды, влияющий на процесс умственной деятельности [2-4].

Цель исследования – изучение скорости зрительно-моторных реакций у студентов, проживающих и обучающихся в различных районах Магаданской области.

Материал и методы исследования. Для оценки психофизиологических показателей юношей Магаданской области были обследованы 30 студентов лица г. Сусуман ($17,6 \pm 0,22$ лет) и 37 студентов Северо-Восточного Государственного Университета г. Магадана ($17,9 \pm 0,07$ лет). Определение латентного периода простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и реакции выбора (РВ) проводили на «НС–ПсихоТест», «Нейрософт» (г. Иваново). Уровень ситуативной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности определяли шкалой Спилберга–Ханина. Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сопоставление данных по методике ПЗМР студентов обеих групп с нормативными значениями [4] показало, что в группе магаданцев средние показатели времени реакции достигали верхних лимитов нормы, а у юношей Сусумана их превышение (табл.).

Из данных таблицы видно, что время реакции ПЗМР юношей Сусумана значимо ($p < 0,05$) выше, чем у сверстников Магадана. Показатель РВ в обеих группах студентов практически одинаков и находился в средних пределах нормы (табл.) [4]. Также показатель среднеквадратичного отклонения (СКО) ПЗМР в обеих группах не выходил за рамки референсных значений. Однако, показатели СКО ПЗМР и РВ у студентов Сусумана значительно ($p < 0,05$) превышали показатели магаданцев, что говорит о большей неуравновешенности нервных процессов.

Показатели функции ЦНС, характеризующих функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УФВ) у обследуемых находились в пределах физиологической нормы (табл.) [4]. Однако, среди сусуманских юношей чаще встречаются лица с признаками утомления ЦНС и низкой работоспособностью.

Число ошибочных реакций на дифференцировочный сигнал у сусуманцев в два раза больше ($p < 0,05$), чем у магаданцев. Соответственно, у сусуманцев регистрировали слабую концентрацию внимания и низкое функциональное состояние ЦНС у 73 % лиц (22 чел.), а среди магаданцев – у 49 % лиц (18 чел.). В обеих группах юношей регистрировалось преобладание опережающих ответов над запаздывающими.

Таблица

**Показатели сенсомоторного реагирования юношей-студентов
различных районов Магаданской области**

Показатель	Обследуемые группы	
	Группа I Магадан (n=37) <u>(M±m)</u> Me (C ₂₅ ; C ₇₅)	Группа II Сусуман (n=30) <u>(M±m)</u> Me (C ₂₅ ; C ₇₅)
ПЗМР, мс	231±4,61* 227 (208; 252)	257±9,1 250 (220; 270)
Среднеквадратичное отклонение ПЗМР, мс	65±5,25* 55 (43; 90)	82±8,3 74 (43,0; 101)
Запаздывание, кол-во	0,6±0,23* 0,0 (0,0; 1,0)	5,9±1,30 5,0 (0,0; 7)
Опережение, кол-во	7,6±0,79 8 (3,0; 11,0)	9,2±0,94 8,0 (6,0; 12,0)
Коэффициент точности, усл. Ед	0,11±0,01* 0,12 (0,05; 0,17)	0,17±0,02 0,17 (0,11; 0,21)
ФУС, усл. Ед	4,2±0,08 4,2 (3,9; 4,6)	4,0±0,11 4,1 (3,7; 4,3)
УР, усл. Ед	1,9±0,07 1,9 (1,6; 2,1)	1,8±0,12 1,7 (1,3; 2,2)
УФВ, усл. Ед	3,5±0,08 3,5 (3,2; 3,7)	3,3±0,13 3,4 (2,9; 3,8)
РВ, мс	369±9,15 357 (327; 399)	365±8,17 350 (330; 395)
Среднеквадратичное отклонение РВ, мс	78±3,17* 78 (64; 88)	100±4,5 95 (80; 110)
Ошибки на дифференцировку, кол-во	3,8±0,38 3,5 (2,0; 6,0)	7,0±1,19 5,0 (3,3; 7,0)
Запаздывание, кол-во	0,6±0,15* 0,0 (0,0; 1,0)	5,7±1,36 3,5 (0,0; 8,5)
Опережение, кол-во	7,3±0,94 6,0 (3,0; 10,0)	7,3±0,69 6,5 (5,0; 10,0)
Коэффициент точности, усл. Ед	<u>0,15±0,01</u> 0,14 (0,10; 0,21)	<u>0,22±0,01</u> 0,21 (0,16; 0,25)
* – статистически значимые различия между показателями групп I и II при (p<0,05)		

Это явно указывает на неуравновешенность нервных процессов возбуждения и торможения в ЦНС. Обращает внимание, что все же у магаданских студентов количество запаздывающих реакций значительно (p<0,01) меньше, чем у сусуманцев (табл.). Заметим, что у сусуманцев коэффициент точности значительно (p<0,05) превышал этот показатель

магаданских сверстников при выполнении обеих методик (табл.) и был выше референсных значений. Это указывает на слабость нервных процессов сусуманских студентов. Показано, что студенты с высоким уровнем подвижности и силы нервных процессов характеризуются большей успешностью в учебе, устойчивостью к стрессу и сбалансированной активностью симпатической и парасимпатической нервной системы [3].

Следует отметить, что студенты Сусумана, в основном, проживают вне дома, в общежитии, и это определенным образом влечет за собой более низкий уровень качества жизни и ухудшение сенсомоторной интеграции. Студенты Сусумана при устном опросе говорили, что они очень поздно ложатся спать и не высыпаются.

Известно, что скорость и точность показателей сенсомоторных реакций зависит от устойчивости внимания, эмоциональных факторов и т.д. [5]. Наше исследование показало, что показатель ситуативной и личностной тревожности у юношей обеих групп находился в пределах умеренной тревожности: СТ $33 \pm 1,52$ и ЛТ $35 \pm 1,39$ – в группе магаданских студентов; СТ $-36 \pm 1,21$, ЛТ $-36 \pm 1,36$ у сусуманцев. Причем у последних уровень СТ значимо ($p \leq 0,05$) выше, чем у магаданцев. Установлены положительные ассоциации с уровнем СТ: у студентов Сусумана с количеством ошибок на дифференцировочный сигнал ($r=0,35$, $p < 0,05$), у студентов Магадана с количеством запаздывающих реакций ($r=0,45$, $p < 0,05$). В эмоциональной ситуации выбора состояние тревожности влияет на работоспособность и когнитивную деятельность юношей. Таким образом, у студентов Магадана значительно выше скорость и точность выполнения ПЗМР, значительно меньше запаздывающих реакций и ошибок при дифференцировке зрительных стимулов ($p < 0,05$). Соответственно, у юношей Магадана, по сравнению со сверстниками из Сусумана, наблюдается большая подвижность, уравновешенность и сила нервных процессов, лучше концентрация внимания и функциональная активность ЦНС. Для студентов Магадана характерен средний уровень силы и подвижности нервных процессов, с преобладанием процессов возбуждения. Юноши Сусумана характеризуются инертностью нервных процессов, неуравновешенностью с преобладанием процессов возбуждения и слабости нервной системы, низкой концентрацией внимания. Однако, в обеих группах были студенты, у которых регистрировали низкую подвижность нервных процессов, нарушение стабильности реакции на световые стимулы, ослабленное внимание. Мы можем говорить как о проявлениях региональной специфики показателей сенсомоторных реакций студентов разных районов Магаданской области, так и социально-обусловленном низком уровне сенсомоторного реагирования.

Заключение. Гипокомфортные условия континентальной части Магаданской области являются дополнительной функциональной нагрузкой для

организма юношей. Психофизиологическая «цена» адаптации сусуманцев проявляется в снижении функциональных резервов ЦНС, инертности и слабости нервных процессов, низкой концентрации внимания, в более быстром развитии умственного и физического утомления и, возможно, формировании астенических состояний.

Литература

1. Бартош Т.П., Бартош О.П. Время реакции и психическая ригидность у подростков Северо-Восточного региона России // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. № 4. С. 81-88.

2. Губарева Л. И., Будкевич Р. О., Агаркова Е. В. Психофизиология: Учеб. пособие. М.: Владос, 2007. 189 с.

3. Литвинова Н. А., Казин Э. М., Лурье С.Б., Булатова О. В. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей в адаптации к умственной деятельности // Вестник КемГУ. 2011. № 1 (45). С.141-147.

4. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново, «Нейрософт». 2007. 216 с.

5. Николаева Е. И., Джалаева А. К. Сенсомоторная интеграция в подростковом возрасте. Обзор литературных источников // Вестник психофизиологии. 2020. №3. С.11-25.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.48.51

Изучение аутоиммунных механизмов регуляции поведения крыс в тесте «открытое поле»

Батурин В. А., Бейер Э. В., Батурина М. В.

Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, prof.baturin@gmail.com

Study of autoimmune mechanisms of regulation of rat behavior in the "open field" test

Baturin Vladimir.A., Beyer Edward V., Baturina Maria V.

Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 355017, Stavropol, Mira str., 310

Аннотация. Из 32 крыс-самцов сформировано две группы: 1 – не подвергавшаяся и 2 - подвергавшаяся стрессированию в течение 7 дней. Изучено поведение в «открытом поле». После оценки поведения получали сыворотку крови и определяли уровень аутоантител к дофаминовым рецепторам (DR1 и DR2), NMDA рецепторам (NR1, NR2A, NR2B). Крысы 2 группы по сравнению с 1 реже посещали центральные зоны поля, была ниже вертикальная активность, они реже совершали акты умыывания. Во 2 группе были выше уровни аутоантител к DR1 и DR2, но ниже к NR2B. Корреляционный анализ выявил, что у крыс 2 группы уровень аутоантител к DR2 связан с горизонтальной активностью ($r = -0,60$). У крыс 1 группы установлена связь уровня аутоантител к NR2B и количества побегов через центральные зоны поля ($r = +0,68$).

Ключевые слова: крысы, открытое поле, аутоантитела, дофаминовые рецепторы, NMDA рецепторы.

Введение. В последние годы внимание исследователей привлекают аутоиммунные механизмы регуляции физиологических процессов. В ответ на повреждение или экспрессию белков происходит увеличение уровней аутоантител, которые обеспечивают восстановление нарушенного равновесия. Высокие уровни аутоантител обнаруживаются при многих заболеваниях. Так, при нарушениях мозгового кровообращения находят высокие уровни аутоантител к белку S100, основному белку миелина, NMDA рецепторам [3]. Обнаружено повышение содержания аутоантител, особенно нейроспецифических, у больных перенесших COVID-19 [1]. Показано, что у больных шизофренией увеличено количество аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам [4]. Ранее нами было установлено, что длительное введение антипсихотических средств (галоперидол, рисперидон) крысам также может существенно повышать уровни аутоантител к дофаминовым рецепторам, NMDA рецепторам, к дофамину, белку S100 [2]. В связи с чем возникло предположение о вовлечении аутоиммунных механизмов в реализацию фармакологического действия психотропных препаратов. Соответственно можно было предполагать участие нейроспецифических аутоантител в регуляции поведения. Поэтому представлялось интересным оценить уровни аутоантител в сыворотке крови у экспериментальных животных с оценкой их поведения в тесте «открытое поле».

Материал и методы. Исследование выполнялось в соответствии с положениями Женевской конвенции 1985 года о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных» и Хельсинкской декларацией 2000 года о гуманном отношении к животным, а также Приказа МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г.

Опыты были выполнены на 32 крысах линии Wistar, самцах, массой тела 270-320 г. Животные содержались в условиях вивария и свободным доступом к пище и воде. Были сформированы две группы: 1 – не подвергалась стресс воздействию (20 крыс). Животных 2 группы (12 крыс) подвергали стрессу в течение 7 дней, фиксируя крыс зажимом за кожную складку на 15 минут. Через 3 суток после последней стресс-процедуры проводили тестирование в «открытом поле». Оценивали в течение 3 минут число пройденный краевых зон, а также количество переходов через центральный сектор освещенного поля. Регистрировали число вертикальных стоек, а также количество обследованных отверстий в полу арены. Подсчитывали также количество актов умыывания (длительный груминг). В сыворотке крови оценивали концентрацию аутоантител (IgG) к дофаминовым рецепторам 1 и 2 типов и дофамину, а также к NMDA рецепторам (NR1, NR2A, NR2B) с помощью ИФА тест-систем (ООО НПО «Иммунотэкс, Россия). Исследование проводили на автоматическом

иммуноферментном анализаторе. Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения. Учитывая, что был выявлен ненормальный характер распределения, для сравнения групп применяли критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Проводился также корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты исследования. Поведение в «открытом поле» группы крыс, которых подвергали повторному стрессированию (2 группа), отличалось низким количеством посещений центрального сектора арены, а также существенным ограничением количества актов умыывания Me (Q25-75%) (таблица). Была ниже вертикальная активность, эти крысы заметно реже совершали акты умыывания. Подобные различия позволяют полагать, что стрессированные крысы имеют более высокий уровень тревожности.

Уровень аутоантител к DR1 и DR2, а также к NR2B в сыворотке крови был существенно выше у крыс 2 группы. При этом содержание аутоантител к субъединицам NMDA рецепторов: NR1 NR2A, было сопоставимо в обеих группах.

Таблица

Сравнительная оценка поведения в «открытом поле» и уровней сывороточных аутоантител к нейрорецепторам у крыс 1 и 2 групп

Поведение в открытом поле и уровни аутоантител	Группа 1 Me (Q25-75%)	Группа 2 Me (Q25-75%)	Статистическая значимость различий
Пересечение краевых зон	18,0 (15,5 - 21,5)	14,4 (2 - 27,5)	$p > 0,05$
Пересечение центральной зоны	3,5 (3,0 - 4,0)	0	$p = 0,000016$
Вертикальные стойки	5,0 (4,0 - 6,5)	3,5 (2,0 - 6,5)	$p = 0,00092$
Исследовательская активность	2,0 (1,0 - 3,0)	1,5 (1,0 - 2,0)	$p > 0,05$
Умыывания	3,0 (2,0 - 4,5)	0,5 (0 - 2,0)	$p = 0,00021$
AAT DR1	5,4 (4,1 - 10,9)	17,1 (16,3 - 32,0)	$p = 0,000008$
AAT DR2	4,3 (2,9 - 6,9)	21,2 (19,0 - 24,3)	$p = 0,000001$
NR1	1,5 (0,9 - 2,0)	1,8 (1,6 - 1,9)	$p > 0,05$
NR2A	1,3 (1,0 - 2,5)	1,5 (1,4 - 1,8)	$p > 0,05$
NR2B	1,3 (0,8 - 1,9)	2,2 (2,0 - 3,8)	$p = 0,00026$

Корреляционный анализ у животных 1 группы обнаружил, что имеется положительная связь между содержанием в крови аутоантител к NR1 и числом пересеченных периферических зон ($r = +0,52$; $p < 0,05$), уровнем аутоантител к NR2B и количеством заходов в центральный сектор поля ($r = +0,68$; $p < 0,05$). У крыс 2 группы, подвергавшихся стресс-воздействию, установлена отрицательная связь между содержанием аутоантител в крови к DR2 и числом пересеченных периферических секторов

поля ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Следует отметить, что прослеживалась умеренная связь аутоантител к DR2 с количеством вертикальных стоек ($r = -0,43$) и числом обследованных отверстий в полу арены ($r = -0,5$). Впрочем, статистическая значимость корреляции не подтверждалась.

Таким образом, полученные данные в первую очередь интересны тем, что хроническое стрессирование животных сопровождается повышением уровня аутоантител в крови к дофаминовым рецепторам. При этом выявляется взаимосвязь между содержанием аутоантител к нейрорецепторам и изменениями поведения животных в открытом поле. Вероятно, что это повышение аутоантител носит адаптационный характер, как ответ на стрессиндуцированную активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и её дофаминергических механизмов. Учитывая выявленную связь уровня аутоантител и активностью в открытом поле, можно предположить, что степень повышения титров IgG в крови к DR2 рецепторам, видимо, отражает выраженность сдвигов в поведении животных при стрессе. С другой стороны, в связи с появившимися данными о возможности проникновения IgG через гематоэнцефалический барьер [5], можно предположить и влияние аутоантител на DR рецепторы головного мозга с ограничением активности дофаминергической системы.

Литература

1. Батуринов В. А., Костровская М. В., Грудина Е. В. и др. Определение уровня нейроспецифических аутоантител у больных COVID-19: предварительное сообщение. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. Т. 16. № 1. С. 66-67.
2. Батурина М. В., Бейер Э. В., Батуринов В. А. и др. Зависимость выраженности галоперидоловой каталепсии от активности дофаминергической и глутаматергической систем мозга крыс при длительном введении нейролептиков. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15. № 3. С. 307-310.
3. Ермаков С. В., Можейко Р. А., Батуринов В. А. и др. Уровень аутоантител к белку S-100 – возможный предиктор исходов острого нарушения мозгового кровообращения. Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11. № 6. С. 11-15.
4. Baturina V., Baturina M., Mamtseva G.I. e.a. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia. Medical News of North Caucasus. 2016. V. 11. № 2. 176-178.
5. Pollak T. A., Beck K., Irani S. R. e.a. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. – Psychopharmacology. 2016. V. 233. P. 1605–1621.

Особенности поведения крыс в открытом поле в зависимости от повышения уровня аутоантител к нейрорецепторам, вызванного хроническим введением дофаминергических средств

Батурина М. В., Бейер Э. В.

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, nimdark@mail.ru

Features of the behavior of rats in the open field depending on the increase in the level of autoantibodies to neuroreceptors caused by chronic administration of dopaminergic agents

Baturina Maria V., Beyer Edward V.

Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 355017, Stavropol, Mira str., 310

Аннотация. В опытах на 115 крысах проведено хроническое внутрибрюшинное введение (30 дней) бромокриптина (1 мг/кг), амантадина (5 мг/кг), L-DOPA (25 мг/кг). Инъектировали также эти препараты в сочетании с галоперидолом (0,5 мг/кг). По завершению хронического введения препаратов проводили тестирование животных в открытом поле и определяли содержание аутоантител к нейрорецепторам в сыворотке крови. Введение препаратов приводило к снижению двигательной активности и увеличению уровней аутоантител к NMDA (субъединицы NR1, NR2A, NR2B) и дофаминовым рецепторам (DR1 и DR2) по сравнению с контрольной группой (введение физиологического раствора). Были выявлены корреляции между некоторыми показателями поведения в открытом поле и уровнем аутоантител, при этом характер связей зависел от соотношения уровней аутоантител к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам, а также от соотношения содержания аутоантител к NR2A и NR2B субъединицам.

Ключевые слова: открытое поле, аутоантитела, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы, бромокриптин, амантадин, L-DOPA, галоперидол.

Введение. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на проблеме аутоиммунных поражений центральной нервной системы. Предполагается, что высокие уровни аутоантител к нейрорецепторам могут приводить к развитию шизофрении, психической депрессии [4]. Ранее нами было установлено, что хроническое использование нейролептиков и антипаркинсонических дофаминергических средств у лабораторных крыс может повышать у них содержание аутоантител (IgG) к дофаминовым и к NMDA рецепторам в крови [1, 2]. Остается открытым вопрос в какой мере этот аутоиммунный ответ на хроническое введение средств, влияющих на дофаминергические и глутаматергические механизмы, сказывается на активности дофаминовых и NMDA рецепто-

ров в головном мозге, учитывая наличие гематоэнцефалического барьера. В связи с этим представлялось важным попытаться оценить в какой мере связано нарастание аутоантител в крови с поведением животных. Для этого исследования есть основания, поскольку появились работы в которых доказывалось, что IgGs в норме присутствуют в головном мозге.

Материал и методы. Опыты были выполнены на 115 белых крысах линии Wistar массой тела 250-300 г. Животные были разделены на группы, каждая из которых хронически получала определенный препарат. Крысам контрольной группы инъецировали физиологический раствор. Вторая группа крыс получала бромокриптин (1 мг/кг), третья - амантадин (5 мг/кг) и четвертая – L-DOPA (25 мг/кг). Инъецировали также галоперидол (0,5 мг/кг) с бромокриптином (1 мг/кг) – пятая группа; галоперидол (0,5 мг/кг) с амантадином (5 мг/кг) – шестая группа; галоперидол (0,5 мг/кг) с L-ДОФА (25 мг/кг) – седьмая группа. Инъекции проводили внутривентрикулярно в объеме 0,5 мл ежедневно, всего 30 введений. По завершению введения лекарственных средств через 3 суток животных тестировали в открытом поле. Оценивали в течение 3 минут число пройденных краевых зон, а также количество переходов через центральный сектор освещенного поля. Регистрировали число вертикальных стоек, количество обследованных отверстий в полу арены, а также количество актов умыывания (длительный груминг). Затем забирали венозную кровь, из которой получали сыворотку. В сыворотке крови оценивали концентрацию аутоантител (IgG) к дофаминовым рецепторам 1 и 2 типов (DR1 и DR2), а также к NR1, NR2A, NR2B субъединицам NMDA рецептора, а также к дофамину. Количественное определение аутоантител (ААТ) видоспецифичных для крыс в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Применялись тест-системы, разработанные ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex Technologies, США) при длине волны 450 нм. Исследование выполнялось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 2000 года о гуманном отношении к животным, а также Приказа МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г. Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). Учитывая, что распределение определялось как ненормальное, применяли критерий Манна-Уитни. Был также проведен корреляционный анализ (по Спирмену) для выявления взаимосвязи уровней аутоантител и поведением в открытом поле.

Результаты исследования. Было установлено, что по сравнению с контрольной группой животных у крыс, хронически получавших антипаркинсонические средства и их сочетание с галоперидолом, обнаружено увеличение титров аутоантител ко всем субъединицам NMDA рецептора

– NR1, NR2A и NR2B ($p=0,000001$). Выявлялись высокие значения аутоантител к DR1 и DR2 ($p=0,000001$) и к дофамину ($p=0,000001$).

Поведение в открытом поле в группах крыс, получавших антипаркинсонические средства, отличалось от контрольных животных. Происходило снижение двигательной активности: регистрировалось меньше количество пересечений краевых зон открытого поля, крысы реже делали вертикальные стойки, снижалась исследовательская активность. При этом более всего подвижность угнеталась при использовании амантадина.

Поведение в открытом поле у отдельных животных существенно варьировало, также, как и уровни аутоантител в крови. При проведении корреляционного анализа было установлено, что выявляются связи между показателями поведения в открытом поле и содержанием в сыворотке крови некоторых аутоантител. Так, у крыс, получавших бромокриптин выявлялась положительная средняя связь между уровнем ААТ к DR2 и количеством актов умывания ($r=0,68$; $p < 0,05$). При этом обнаруживалась слабая связь с количеством пересеченных периферических зон поля и уровнями ААТ к NR1 ($r=0,42$; $p > 0,05$), NR2A ($r=0,51$; $p > 0,05$), DR1 ($r=0,55$; $p > 0,05$) и DR2 ($r=0,41$; $p > 0,05$). Несмотря на то, что эти коэффициенты корреляции не были статистически достоверными, однако на них следовало обратить внимание, так как аналогичная тенденция для ААТ к дофаминовым рецепторам прослеживалась для вертикальной и исследовательской активности крыс.

При сочетанном применении бромокриптина и галоперидола обнаруживалась средняя и высокая между числом пересеченных краевых зон поля и уровнями ААТ к NR1 и ($r=0,7$; $p < 0,05$), к NR2A ($r=0,85$; $p < 0,05$). Обнаружена средняя связь между подвижностью и уровнем ААТ к дофамину ($r=0,69$; $p < 0,05$). Если учесть, что при введении бромокриптина и, особенно, его комбинации с галоперидолом у крыс обнаруживались самые высокие уровни ААТ к NMDA рецепторам (NR1, NR2A), можно предположить блокаду глутаматергической системы, усиление влияния дофаминергической системы и подавление тормозных воздействий неостриатума на двигательную активность.

В группе животных, получавших амантадин – антагонист NMDA рецепторов, выявлялась значимая отрицательная связь между количеством пересеченных краевых зон открытого поля и уровнем ААТ к NR1 ($r=-0,61$; $p < 0,05$), числом вертикальных стоек и ААТ к NR2B ($r=-0,64$; $p < 0,05$), к DR1 ($r=-0,61$; $p < 0,05$) и к DR2 ($r=-0,53$; $p > 0,05$). При сочетанном применении амантадина с галоперидолом при существенном уменьшении уровней ААТ к NR2B (по сравнению с одним амантадином) и меньшем содержании ААТ к DR1 и DR2 (по сравнению с бромокриптином), выявлялась отрицательная средняя связь количества ААТ к NR2B с числом пересечений краевых зон поля ($r= -0,7$, $p < 0,05$). При этом связь

показателей двигательной активности и уровней ААТ к DR1 и DR2 сменилась на положительную, слабую ($r=0,44$; $r=0,41$ при $p>0,05$). Обнаружена также средняя связь между ААТ к DR2 и числом актов умывания ($r=0,62$, $p<0,05$). Можно думать, что, ограничивая активность глутаматергической системы, ААТ к NR2B (их уровень был у этих животных значимо выше чем у крыс с бромокриптином и L-DOPA) повышают активность дофаминергической системы. Ограничение активности последней не достигается в связи с меньшими уровнями ААТ к DR1 и DR2, чем у животных, получавших бромокриптин.

У крыс, получавших L-DOPA или L-DOPA в сочетании с галоперидолом, существенных корреляционных связей между поведением в открытом поле и уровнями ААТ не выявлялось. Возможно, это объясняется тем, что дофамин, образующийся из L-DOPA, является относительно слабым агонистом DR2, уступающим по активности бромокриптину [3]. Уровни ААТ в крови по сравнению с группами крыс, получавших бромокриптин или амантадин, были меньше.

Заключение. Таким образом, выявляются связи между поведением крыс в открытом поле и содержанием ААТ к нейрорецепторам. Это позволяет предположить, что высокое содержание ААТ в крови у животных может оказывать воздействие и на активность нейрорецепторов головного мозга. При этом содержание ААТ к рецепторам глутаматергической и дофаминергической систем находится в динамическом равновесии и преобладание какого-то вида модифицирует взаимосвязи между ААТ и поведением крыс.

Литература

1. Батурина М. В., Бейер Э. В., Батурин В. А. Влияние хронического введения галоперидола и рисперидона на уровень аутоантител к дофамину и дофаминовым рецепторам у крыс // Экспериментальная. 2021. Т. 84. № 7. С. 3-5.
2. Батурина М. В., Бейер Э. В., Журбин С. А. и др. Влияние хронического введения антипаркинсонических средств на уровни сывороточных аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т.17(№2). С.178-182.
3. Шабанов П. Д. Структура и функции рецепторов дофамина // Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т.1 (№1). С. 2-18.
4. Baturin V., Baturina M., Mamtseva G.I., e.a. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia. Medical News of North Caucasus. 2016. Т. 11. № 2. 176-178.

Особенности галоперидоловой каталепсии у крыс, получавших длительно галоперидол и рисперидон, в зависимости от уровней аутоантител к нейрорецепторам в крови

Батурина М. В., Бейер Э. В., Батурин В. А.

Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ,
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Features of haloperidol catalepsy in rats treated with haloperidol and risperidone for a long time, depending on the levels of autoantibodies to neuroreceptors in the blood

Baturina Maria.V., Beyer Edward.V., Baturin Vladimir.A.

Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
355017, Stavropol, Mira str., 310

Аннотация. Проведены опыты на 66 крысах, которые в течение 30 дней получали внутривенно галоперидол в дозах 0,1 или 0,5 мг/кг и рисперидон в аналогичных дозах. Контрольная группа крыс получала физиологический раствор. У всех животных определяли выраженность галоперидоловой (2мг/кг) каталепсии через 14 дней регулярного введения нейролептиков и через 30 дней их использования. После этого определяли в сыворотке крови уровни аутоантител к NMDA рецепторам (субъединицы NR1, NR2A и NR2B), к дофаминовым рецепторам (DR1 и DR2), а также к дофамину. Галоперидол и рисперидон в дозе 0,5 мг/кг ослабляли каталепсию по сравнению с контролем, как при первом (14 дней введения), так и при втором тестировании (30 дней введения). У крыс, получавших галоперидол или рисперидон в дозе 0,5 мг/кг, при втором тестировании выраженность каталепсии усиливалась, но была значительно слабее, чем у контрольных животных. Малые дозы нейролептиков обеспечивали большее повышение аутоантител к дофамину и дофаминовым рецепторам: DR1 и DR2. Корреляционный анализ выявил связи между уровнем аутоантител к DR2 и выраженностью каталепсии при втором тестировании в группе крыс, получавших рисперидон (0,5 мг/кг) ($r=0,62$; $p<0,05$). У животных, получавших галоперидол (0,5 мг/кг), выявлена связь аутоантител к DR2 и степенью усиления каталепсии при втором тестировании по сравнению с первым определением ($r=0,72$; $p<0,05$).

Ключевые слова: нейролептики, галоперидол, рисперидон, каталепсия, аутоантитела, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы.

Введение. Каталепсия у животных, вызываемая введением больших доз галоперидола, является экспериментальной моделью экстрапирамидных нарушений, возникающих при лечении больных типичными нейролептиками [1]. Вместе с тем выраженность каталептогенного действия галоперидола позволяет оценить состояние дофаминергической системы и её реакцию на введение нейролептика [3]. Установлено, что длительное применение нейролептиков у лабораторных животных может вызывать

повышение содержания аутоантител в крови [2]. Поэтому при изучении аутоиммунных изменений, вызываемых нейролептиками, представлялось интересным оценить взаимосвязь между уровнями аутоантител (ААТ) в крови к нейрорецепторам и выраженностью каталептогенного действия галоперидола.

Материал и методы. Опыты были выполнены на 66 крысах линии Wistar, самцах, массой тела 270-320 г. Животные содержались в условиях вивария и свободным доступом к пище и воде. Было сформировано 5 групп животных. Животные первой группы (10 крыс) – контрольная группа, получали внутрибрюшинно физиологический раствор. Вторая группа крыс (15 животных) получала галоперидол в дозе 0,1 мг/кг, третья (14) – галоперидол в дозе 0,5 мг/кг, четвертая (15) – рисперидон 0,1 мг/кг и пятая (12) – рисперидон 0,5 мг/кг. Инъекции выполнялись внутрибрюшинно в течение 30 дней. На 14 сутки от начала хронического введения нейролептиков проводилось первое тестирование с оценкой выраженности катаlepsии, которую получали введением галоперидола в дозе 2 мг/кг. Катаlepsию определяли по общепринятой методике, регистрируя длительность удержания животным позы «лектора» (сек) у барьера высотой 15 см. Тестирование каждой крысы проводили через 1 час, 1,5 часа и 2 часа после инъекции галоперидола. По завершению хронического введения нейролептиков через 2 суток повторно проводили оценку выраженности катаlepsии. Затем проводился забор крови и определение уровней аутоантител в сыворотке концентрации аутоантител (IgG) к дофаминовым рецепторам 1 и 2 типов и дофамину, а также к NMDA рецепторам (субъединицы NR1, NR2A, NR2B) с помощью ИФА тест-систем (ООО НПО «Иммунотэкс, Россия). Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе. Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования. Выраженность катаlepsии у крыс из контрольной группы при первом тестировании поэтапно нарастала от определения через 1 час после введения галоперидола (1 мг/кг) до тестирования через 2 часа после инъекции нейролептика. Аналогичная динамика наблюдалась и в группах животных, получавших в течение 14 дней нейролептики. При этом у крыс, получавших галоперидол в дозе 0,5 мг/кг, катаlepsия была менее выраженной, чем у контрольных животных. У животных, которым вводился рисперидон, катаlepsия была слабее, чем в контроле, как при введении 0,1 мг/кг, так и особенно при использовании 0,5 мг/кг.

При втором тестировании (через 30 дней хронического введения нейролептиков) у крыс контрольной группы выраженность катаlepsии практически не изменялась. У животных, получавших галоперидол в дозе 0,1 мг/кг выраженность катаlepsии также значимо не изменялась. При ис-

пользовании галоперидола в дозе 0,5 мг/кг, обнаруживалась тенденция к усилению каталепсии, особенно при тестировании через 2 часа после инъекции каталептогенной дозы галоперидола. Аналогичным образом в группе крыс, получавших рисперидон в дозе 0,1 мг/кг при повторном тестировании (через 30 дней) выраженность каталепсии не изменялась. У животных, получавших препарат в дозе 0,5 мг/кг, каталепсия усиливалась по сравнению с первым определением, особенно при тестировании через 1,5 часа после введения каталептогенной дозы галоперидола. Впрочем, в сравнении с контрольной группой выраженность каталепсии через 1 час и 1,5 часа после введения каталептогенной дозы галоперидола, была значимо меньшей.

Хроническое введение нейролептиков приводило к повышению уровня ААТ в сыворотке крови животных. При этом при введении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг уровень ААТ к NR2A был выше по сравнению с дозой 0,1 мг/кг. Также при использовании рисперидона в дозе 0,5 мг/кг содержание в крови аутоантител к NR2A было выше, чем в группе, получавшей 0,1 мг/кг. Малые дозы нейролептиков обеспечивали большее повышение аутоантител к дофамину и дофаминовым рецепторам: DR1 и DR2.

Корреляционный анализ выявил связи между уровнем аутоантител к DR2 и выраженностью каталепсии при втором тестировании (через 1,5 часа) в группе крыс, получавших рисперидон (0,5 мг/кг) ($r=0,62$; $p<0,05$). У животных, получавших галоперидол (0,5 мг/кг), выявлена (статистически не значимая) умеренная связь ААТ к DR2 и выраженностью каталепсии при тестировании через 1,5 часа после введения каталептогенной дозы галоперидола ($r=0,44$; $p>0,05$), а также сильная связь ААТ к DR2 и степенью усиления каталепсии при втором тестировании по сравнению с первым определением ($r=0,72$; $p<0,05$). У крыс, получавших рисперидон в дозе 0,1 мг/кг выявлялась также связь между уровнем ААТ к NR1 и выраженностью каталепсии при тестировании через 1 и 1,5 часа после введения каталептогенной дозы галоперидола ($r=0,65$; $r=0,54$ при $p<0,05$).

Выводы. Таким образом, высокие уровни ААТ к DR2 согласуются с большей выраженностью каталепсии у животных, получавших хронически галоперидол и атипичный нейролептик – рисперидон. Полученные данные позволяют предположить, что ААТ к нейрорецепторам, уровень которых существенно повышался при хроническом введении как галоперидола, так и рисперидона, способны влиять на активность центральных нейрорецепторов, в частности дофаминовых, что может изменять выраженность каталепсии, вызванной введением большой дозы галоперидола.

Литература

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

2. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A., e.a. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors. *Medical News of North Caucasus*. 2022. V. 17. №2. 178-182.

3. Manvelyan M.M., Manvelyan E.A., Baturin V.A., e.a. Anticatalytic activity of 2-SUBSTITUTED DERIVATIVES of 3(H)-QUINAZOLIN-4-ONE. *Medical News of North Caucasus*. 2021. V. 16. №2. 191-193.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.59.62

Динамика показателей гормонального статуса квалифицированных лыжников-гонщиков на разных этапах подготовительного периода

Бахарева А.С., Шибкова Д.З., Эрлих В.В.
Южно-Уральский государственный университет
(Национальный исследовательский университет),
454080 г.Челябинск, проспект Ленина, 76; baxar@bk.ru

Dynamics of indicators of hormonal status of qualified ski racers at different stages of the preparatory period

Bakhareva Anastasia S., Shibkova Daria Z., Erlich Vadim V.
South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Анализируется эффективность адаптационных изменений эндокринной системы лыжников-гонщиков с различной спортивной квалификацией по динамике показателей тестостерона и кортизола на этапах подготовительного периода. Выявлены более эффективные гормональные сдвиги в группе лидеров, характеризующиеся повышением анаболического индекса (АИ) к концу подготовительного периода. Одновременное повышение уровня тестостерона и кортизола дало основание предположить о снижении общей и эффективной концентрации альбуминов, влияющих на связывание продуктов метаболизма и гормонов.

Ключевые слова: лыжники гонщики, анаболический индекс, тестостерон, кортизол.

Введение. Известно, что высокие тренировочные нагрузки на разных этапах годичного цикла подготовки лыжников-гонщиков ассоциированы с активацией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикотропной системой, продукты которой составляют гуморальное звено управления адаптационным процессом. Сопряженность гормонального статуса спортсмена с активностью метаболизма скелетной мускулатуры оказывает на него ключевое влияние, определяя эффективность работоспособности организма в целом. Результаты динамического исследования уровня гормонов в организме спортсмена могут указывать на эффективность тренировочного процесса и адаптацию организма к нагрузкам [2]. Показатели гормонального статуса позволяют оценивать роль метаболических систем в мышечной деятельно-

сти. При физических нагрузках и воздействии иных факторов среды, а также при изменениях обмена веществ, содержание отдельных биохимических компонентов крови существенно изменяется [4]. Показано, что половые гормоны способны влиять на уровень экспрессии отдельных генов [5], изменяя параметры метаболических процессов.

Целью нашего исследования является оценка динамики гормональной активности организма квалифицированных лыжников-гонщиков на разных этапах подготовительного периода.

Материалы и методы. Исследование проходило на базе Института спорта, туризма и сервиса Южно-Уральского государственного университета (Национального исследовательского университета) (Россия, г. Челябинск). Группу обследуемых составили лыжники-гонщики мужского пола, которые дали информированное согласие на участие в исследовании. Общая выборка ($n=20$) была разделена на группу спортсменов-лидеров (1-я группа, $n=10$), средний возраст которых составил $23,50 \pm 2,99$ ($M \pm \delta$), с квалификацией кандидаты и мастера спорта; выборку 2-й группы ($n=10$) составили преимущественно спортсмены – перворазрядники и кандидаты в мастера спорта, средний возраст которых составил $19,20 \pm 4,13$ ($M \pm \delta$). Для оценки эффективности адаптационных изменений в физиологических системах организма оценивали динамику показателей гормональной активности организма лыжников-гонщиков по показателям тестостерона и кортизола. Биохимические показатели крови были получены при заборе и анализе венозной крови спортсменов в медицинском центре ЮУрГУ (аналитическая система Roche Diagnostics, Швейцария). Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 23. Для понимания степени относительного разброса данных в выборках рассчитывался коэффициент вариации: $Cv = \delta / M \times 100\%$. При значении коэффициента вариации $< 33\%$, выборка считается однородной; при $> 33\%$ – ряд считается неоднородным, то есть большой разброс данных относительно среднего значения.

Результаты исследования. Нами на разных этапах подготовительного периода спортсменов-лыжников оценивались динамические значения тестостерона, кортизола и анаболического индекса (тестостерон/кортизол), которые представлены в таблице.

Результаты, представленные в таблице, позволяют констатировать, что распределение данных в выборках обследования можно считать нормальным (по критерию Шапиро-Уилка, W). Значения коэффициента вариации показателей гормонального статуса, кроме уровня кортизола во 2-ой группе лыжников-гонщиков ($Cv = 33,90\%$) на окончании базового этапа подготовительного периода, указали на однородность их распределения.

На этапах подготовительного периода уровень общего тестостерона у спортсменов обеих групп находился в границах физиологической нормы (1,88-8,82 нг/мл) и между группами достоверных отличий выявлено не было. Уровень кортизола (нормативные значения 6,2-19,4 мкг/дл.) у лыжников-

гонщиков 1–й группы в конце базового этапа подготовительного периода по сравнению со 2–й группой спортсменов был выше на 16,09% ($p < 0,05$), а к концу специально-подготовительного этапа, оказался ниже на 21,90% ($p=0,05$). Анаболический индекс в конце базового этапа подготовительного периода в группе лидеров, по сравнению с группой резерва, был ниже на 23,42% ($p < 0,05$). К концу специально-подготовительного этапа в 1-й группе лыжников-гонщиков наблюдалось тенденция к его увеличению (на 14,12%).

Таблица

Динамика показателей гормональной активности организма лыжников-гонщиков в различные периоды макроцикла ($M \pm m$)

Параметр	1–я группа (n = 10)			2–я группа (n = 10)			Т-тест, p^{**}
	$M \pm m$	W, p^*	Cv, %	$M \pm m$	W, p^*	Cv, %	
Конец базового этапа							
Тестостерон (Т), нг/мл	5,20 ± 0,28	0,896	15,85	5,15 ± 0,27	0,925	16,39	0,343
Кортизол (К), мкг/дл	19,56 ± 1,33	0,047	21,54	16,41 ± 1,76	0,366	33,90	0,016
АИ, Т/К	0,28 ± 0,02	0,420	22,02	0,34 ± 0,03	0,883	30,84	0,018
Конец специально-подготовительного этапа							
Тестостерон (Т), нг/мл	5,78 ± 0,29	0,902	15,61	5,89 ± 0,32	0,089	20,72	0,866
Кортизол (К), мкг/дл	14,39 ± 0,66	0,002	14,57	17,54 ± 1,49	0,958	26,90	0,050
АИ, Т/К	0,41 ± 0,03	0,545	20,60	0,35 ± 0,03	0,617	24,82	0,181

*Примечание: низкое значение p предполагает нарушение предположения о нормальности

**Примечание: $p < ,05$ достоверные различия; $p < 0,01$ и $< 0,001$ – высоко достоверные различия

Динамика показателей гормональной активности в периодах подготовки у лыжников-гонщиков представлена на рисунке.

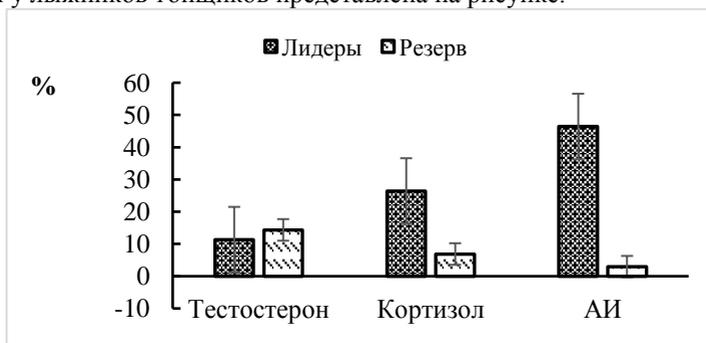


Рис. Изменения (%) гормональной активности у лыжников-гонщиков на этапах подготовительного периода

Анализ данных, представленных на рисунке, показывает, что в 1-й группе спортсменов к концу подготовительного периода на фоне роста АИ произошло повышение общего тестостерона на 11,05% и снижение кортизола на 26,43% ($p=0,000$). В группе резерва наблюдалась тенденция к увеличению концентрации тестостерона и кортизола.

Заключение. Соотношение кортизола и тестостерона оказывает прямое влияние на показатели мышечной силы в ходе тренировочных и соревновательных мероприятий [3]. Установленный нами прирост анаболического индекса к концу подготовительного периода у спортсменов 1-ой группы свидетельствует о преобладании в организме синтеза белка. Однонаправленная тенденция к приросту тестостерона и кортизола у спортсменов 2-ой группы указывает на снижение общей и эффективной концентрации альбуминов, влияющих на связывание продуктов метаболизма и гормонов, согласно мнению [1].

Литература

1. Жуков Ю. Ю. Уровень кортизола как маркер хронического стресса и его влияние на организм спортсмена // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2009. № 9(55). С. 33-38.

2. Лифке М. В. Динамика гормонального статуса спортсменов различной квалификации, выполняющих физическую нагрузку умеренной интенсивности на фоне лазерного воздействия. Курск: [б. и.], 2009. 24 с.

3. Минвалеев Р. С. Кортизол и тестостерон в спортивной деятельности: эффекты и управление // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Физическая культура и спорт в системе образования России: инновации и перспективы развития, Санкт-Петербург. 2015.

4. Румянцева В. Д., Рыбина И. Л. Динамика биохимических показателей крови высококвалифицированных спортсменов в биатлоне в зависимости от направленности тренировочных нагрузок // Прикладная спортивная наука. 2021. № 2(14). С. 76-81.

5. Щелкунова Т. А. Влияние половых гормонов на уровни мРНК, кодирующих белки, связанные с липидным обменом, в макрофагах / Т. А. Щелкунова, И. А. Морозов, П. М. Рубцов [и др.] // Биохимия. 2013. Т. 78. № 12. С. 1695-1709.

Влияние метформиновой терапии на базовый и стимулированный гонадотропином и аллостерическим агонистом рецептора лютеинизирующего гормона стероидогенез у диабетических самцов крыс

*Бахтюков А.А., Лебедев И. А., Деркач К. В.,
Сорокоумов В. Н., Шпаков А. О.*

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, bahtyukov@gmail.com

Effect of metformin treatment on basal and stimulated by gonadotropin and allosteric luteinizing hormone receptor steroidogenesis in diabetic male rats

*Bakhtyukov Andrew, Lebedev Ivan, Derkach Kira,
Sorokoumov Viktor, Shpakov Alexandr*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, 194223, Russia, St. Petersburg, Thorez Av. 44.

Аннотация. Антидиабетический препарат метформин (МФ) способен улучшать функции мужской репродуктивной системы при сахарном диабете 2 типа (СД2), но механизмы этого мало изучены. Мы показали, что 5-недельное лечение МФ самцов крыс с СД2 нормализует у них уровни тестостерона в крови и семенниках, уровень эстрадиола в семенниках, восстанавливает экспрессию генов рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГР) и ароматазы в семенниках, а также усиливает стероидогенный ответ клеток Лейдига на различные по механизму действия ЛГР-агонисты при их однократном введении. Однако, в случае хронической обработки леченных МФ диабетических крыс ЛГР-агонистами их стероидогенный эффект снижался.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет, андрогенный дефицит, гонадотропин, аллостерический агонист.

Введение. Метформин (МФ) – препарат первой линии выбора при лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. В основе его антидиабетического эффекта лежит повышение чувствительности тканей к инсулину, восстановление углеводного и липидного обмена, нормализация метаболизма клеток, нарушенного при СД2. В последние годы появились данные, что при СД2 и ряде других метаболических расстройств МФ улучшает функции мужской репродуктивной системы, нормализуя уровни половых стероидных гормонов и сперматогенез [2-4]. Однако механизмы этого остаются малоизученными, и совершенно не исследовано совместное воздействие МФ и других активаторов гонадной оси, в том числе агонистов рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГР), на мужскую

репродукцию. Целью работы было изучить эффекты длительного лечения МФ самцов крыс с СД2 на уровне тестостерона в крови и семенниках, уровень эстрадиола и экспрессию генов ЛГР и ароматазы (CYP19A1) в семенниках, а также оценить влияние МФ на стероидогенные эффекты хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и разработанного ранее нами низкомолекулярного ЛГР-агониста ТП03 [5].

В экспериментах использовали самцов крыс Wistar, которых содержали в стандартных условиях вивария. Работу с крысами осуществляли в соответствии с требованиями Этического комитета ИЭФБ РАН, European Communities Council Directive 1986 и Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. СД2 вызывали 10-недельной высокожировой диетой, затем крыс однократно обрабатывали стрептозотоцином (25 мг/кг, в/б), после чего продолжали диету 2 недели и тестировали животных для оценки степени развития СД2. Крыс с СД2 (уровень глюкозы в глюкозотолерантном тесте через 120 мин выше 8 мМ, содержание гликированного гемоглобина HbA1c выше 6%) делили на две группы, одной давали плацебо (Д, $n=30$), другой – в течение 5 недель МФ перорально, в суточной дозе 120 мг/кг (ДМ, $n=30$). Контрольные животные содержались на стандартном рационе и вместо стрептозотоцина и препаратов получали их растворители (К, $n=30$). В конце эксперимента крыс из групп К, Д и ДМ обрабатывали ХГЧ (15 МЕ/крысу/сутки) или ТП03 (15 мг/кг/сутки) однократно (группы К1, К-ХГ1, К-ТП1, Д1, Д-ХГ1, Д-ТП1, ДМ1, ДМ-ХГ1, ДМ-ТП1, во всех группах $n=5$) или в течение 5 дней (группы К5, К-ХГ5, К-ТП5, Д5, Д-ХГ5, Д-ТП5, ДМ5, ДМ-ХГ5, ДМ-ТП5, $n=5$). Уровень тестостерона оценивали с помощью ИФА-набора фирмы Алкор-Био (Россия). Для оценки экспрессии генов с помощью РТ-ПЦР из семенников выделяли тотальную РНК, используя «ExtractRNA Reagent», обратную транскрипцию осуществляли с помощью «MMLV RT kit» (Евроген, Россия). Сигнал детектировали с помощью амплификатора «7500 Real-Time PCR System» (США). Для оценки экспрессии генов использовали ранее апробированные праймеры, ген β -актина использовали как референсный [5]. Статистический анализ проводили с помощью программы «Microsoft Office Excel 2007». Для сравнения 2 выборок с нормальным распределением использовали t -критерий Стьюдента, для сравнения 3 и более групп – дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Значимыми считали различия при $p < 0.05$.

У крыс с СД2 были значимо повышены масса тела и жировой ткани, уровни глюкозы и инсулина натощак и через 120 мин после глюкозной нагрузки, индекс инсулинорезистентности, содержание триглицеридов и гликированного гемоглобина. При СД2 был снижен уровень тестостерона в крови (в течение одного дня на протяжении 5 ч и в течение 5 дней) и в семенниках, повышен уровень эстрадиола в семенниках. МФ значимо улучшал эти показатели, нормализовал стероидогенный статус, восстанавливал сниженную при СД2 экспрессию гена *Lhr*, кодирующего ЛГР,

ингибировал экспрессию гена *Cyp19a1*, кодирующего ароматазу (табл. 1, 2), что было ассоциировано с повышением соотношения тестостерон/эстрадиол.

Таблица 1

Уровни тестостерона в крови (AUC), тестостерона и эстрадиола в семенниках, экспрессия генов *Lhr* и *Cyp19a1* в семенниках СД2-крыс и влияние на них 5-недельного лечения МФ и однократной обработки ХГЧ и ТП03

Группа	AUC (5 ч)	Тестостерон, нмоль/г	Эстрадиол, пмоль/г	<i>Lhr</i> , отн.ед.	<i>Cyp19a1</i> , отн.ед.
К1	67±8	1.08±0.05	49.4±3.0	1.09±0.34	0.97±0.19
К-ХГ1	126±15 ^c	1.52±0.10	44.0±2.3	0.81±0.25	2.05±0.34 ^c
К-ТП1	239±8 ^{de}	1.83±0.21 ^d	35.8±1.7 ^d	1.21±0.37	1.63±0.57
Д1	28±2 ^a	0.72±0.06 ^a	57.2±2.5	0.68±0.15	1.07±0.14
Д-ХГ1	70±4 ^{cf}	1.30±0.18 ^c	36.6±5.2 ^c	1.19±0.25 ^{cf}	2.32±0.51 ^c
Д-ТП1	130±8 ^{deg}	1.46±0.14 ^d	35.9±2.5 ^d	0.93±0.24	1.96±0.47 ^d
ДМ1	51±6 ^b	1.00±0.15	39.1±2.5 ^{ab}	1.28±0.30 ^b	0.40±0.13 ^{ab}
ДМ-ХГ1	114±5 ^{ch}	1.68±0.15	35.1±3.7	0.82±0.16	1.09±0.40 ^{ch}
ДМ-ТП1	212±10 ^{deh}	2.37±0.34 ^d	29.2±2.4	0.74±0.33 ^d	1.02±0.20 ^{dh}

Примечание. ^a – К1 vs. Д1 или ДМ1, ^b – Д1 vs. ДМ1; ^c – К1 vs. К-ТП1, Д1 vs. Д-ТП1, ДМ1 vs. ДМ-ТП1; ^d – К1 vs. К-ХГ1, Д1 vs. Д-ХГ1, ДМ1 vs. ДМ-ХГ1; ^e – К-ТП1 vs. К-ХГ1, Д-ТП1 vs. Д-ХГ1, ДМ-ТП1 vs. ДМ-ХГ1; ^f – К-ТП1 vs. Д-ТП1 или ДМ-ТП1; ^g – К-ХГ1 vs. Д-ХГ1 или ДМ-ХГ1 – различия статистически значимы при $p < 0.05$. В каждой группе $n=5$, значения представлены, как $M \pm SEM$.

Таблица 2

Уровни тестостерона в крови (AUC), тестостерона и эстрадиола в семенниках, экспрессия генов *Lhr* и *Cyp19a1* в семенниках СД2-крыс и влияние на них 5-недельного лечения МФ и 5-дневной обработки ХГЧ и ТП03

Группа	AUC (5 дней)	Тестостерон, нмоль/г	Эстрадиол, пмоль/г	<i>Lhr</i> , отн.ед.	<i>Cyp19a1</i> , отн.ед.
К5	53±4	1.15±0.10	51.3±3.5	1.03±0.34	1.08±0.28
К-ХГ5	133±12 ^c	1.60±0.15	50.6±1.3	0.86±0.30	0.96±0.26
К-ТП5	163±9 ^d	1.72±0.10 ^d	37.8±6.3	0.19±0.09 ^{de}	0.83±0.28
Д5	26±3 ^a	0.68±0.08 ^a	56.0±1.5	0.59±0.15 ^a	1.02±0.31
Д-ХГ5	106±13 ^c	1.46±0.08 ^c	48.9±4.2	0.98±0.20 ^c	0.81±0.27
Д-ТП5	135±11 ^d	1.60±0.11 ^d	39.1±3.6 ^d	0.24±0.08 ^{de}	0.69±0.31
ДМ5	44±4 ^b	1.27±0.16 ^b	36.4±5.3 ^{ab}	0.90±0.10	0.30±0.18 ^a
ДМ-ХГ5	109±6 ^c	1.17±0.11	55.3±3.7 ^c	0.54±0.25 ^c	1.14±0.48 ^c
ДМ-ТП5	142±13 ^{de}	1.47±0.15	46.0±3.8	0.08±0.04 ^{deh}	0.99±0.34 ^d

Примечание. ^a – К5 vs. Д5 или ДМ5, ^b – Д5 vs. ДМ5; ^c – К5 vs. К-ТП5, Д5 vs. Д-ТП5, ДМ5 vs. ДМ-ТП5; ^d – К5 vs. К-ХГ5, Д5 vs. Д-ХГ5, ДМ5 vs. ДМ-ХГ5; ^e – К-ТП5 vs. К-ХГ5, Д-ТП5 vs. Д-ХГ5, ДМ-ТП5 vs. ДМ-ХГ5; ^f – К-ТП5 vs. Д-ТП5 или ДМ-ТП5; ^g – К-ХГ5 vs. Д-ХГ5 или ДМ-ХГ5 – различия статистически значимы при $p < 0.05$. В каждой группе $n=5$, значения представлены, как $M \pm SEM$.

В соответствии со значениями АУС (интегрированная площадь под кривой «концентрация тестостерона, нМ–время (часы/дни)», в МФ-группе усиливались стероидогенные эффекты однократно введенных ХГЧ и ТПОЗ (табл. 1), в то время как при 5-дневном введении они ослаблялись (табл. 2), в основном в 3–5-й дни обработки. Пятидневная обработка ЛГР-агонистами «отменяла» ингибирующий эффект МФ на экспрессию гена *Cyp19a1* (табл. 2). При этом усиливался ингибирующий эффект ХГЧ и ТПОЗ на экспрессию гена *Lhr*. В сравнении с контролем его экспрессия после 5 дней введения ХГЧ и ТПОЗ снижалась в 11 раз и на 40%, соответственно.

Заключение. Таким образом, лечение крыс с СД2 МФ восстанавливает продукцию тестостерона, что обусловлено нормализацией экспрессии ЛГР, снижением экспрессии ароматазы и нормализацией повышенного при СД2 уровня эстрадиола. МФ также повышает стероидогенный ответ семенников на однократное, но не длительное, введение ЛГР-агонистов. Эти данные указывают на перспективность МФ для коррекции андрогенного дефицита при СД2 и на необходимость выбора оптимальной стратегии при совместном применении МФ и агонистов ЛГР.

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

Литература

1. Lv Z., Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. V. 11. E191.
2. Yan W.J., Mu Y., Yu N., Yi T.L., Zhang Y., Pang X.L., Cheng D., Yang J. Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. V. 32 (7). P. 1097-1104.
3. Shpakov A.O. Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. V. 14 (1). E42.
4. Derkach K.V., Bakhtyukov A.A., Romanova I.V., Zorina I.I., Bayunova L.V., Bondareva V.M., Morina I., Kumar Roy V., Shpakov A.O. The effect of metformin treatment on the basal and gonadotropin-stimulated steroidogenesis in male rats with type 2 diabetes mellitus // *Andrologia*. 2020. V. 52 (11). e13816.
5. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Gureev M.A., Dar'in D.V., Sorokoumov V.N., Romanova I.V., Morina I.Yu., Stepanchikina A.M., Shpakov A.O. Comparative study of the steroidogenic effect of human chorionic gonadotropin and thieno[2,3-d]pyrimidine-based allosteric agonist of luteinizing hormone receptor in young adult, aging and diabetic male rats // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21 (20). E7493.

Роль антибактериальной терапии венитрикулитов и коррекции гидроцефалии у новорожденных детей в процессах развития ЦНС

^{1,2}*Белецкая Ю.А.*, ^{1,2}*Яковлева Е. Е.*, ²*Мелашенко Т.В.*, ²*Усенко И.Н.*,
²*Родионова И. А.*

¹Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург

The role of antibacterial therapy of ventriculitis and correction of hydrocephalus in newborns in the process development of the central nervous system

*Beletskaya Yulia, Yakovleva Ekatherina, Melashenko T.V., Usenko I.N.,
Rodionova Irina*

Аннотация. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных лидирует среди причин ранней заболеваемости, инвалидизации и смертности. В особую группу выделяют внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), которые могут осложняться развитием постгеморрагической гидроцефалии. У новорожденных детей постгеморрагическая гидроцефалия диктует необходимость хирургического вмешательства, приводит к длительному пребыванию в стационаре и отделении реанимации, увеличению риска развития венитрикулита, сопровождается формированием резистентной, гипервирулентной, нозокомиальной флоры, трудно поддающейся антибактериальному лечению.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния, гидроцефалия, новорожденные дети.

Введение. В этиологической структуре возбудителей бактериальных инфекций у новорожденных с гидроцефалией характерно сочетание нескольких микроорганизмов, выделяемых из различных очагов, при этом, в процессе лечения часто происходит смена ведущих возбудителей с появлением новой микрофлоры в сочетании с грибковой инфекцией. У новорожденных детей наблюдается разнообразные вариации колонизации госпитальной флорой, которая нередко изменяется. Серьезную опасность для детей, находящихся в отделении реанимации, представляет карбопен-резистентные штаммы *Klebsiella pneumonia* и *Acinetobactor baumani*.

Одним из наиболее важных аспектов в лечении венитрикулитов является антибактериальная терапия (АБТ). Для обеспечения эффективности АБТ важен выбор оптимальной комбинации препаратов для стартовой терапии, исходя из предполагаемой этиологии венитрикулита, с учётом данных микробиологического мониторинга в конкретном лечебном

учреждении, с учётом проницаемости антибиотика через гематоэнцефалический барьер, а также адекватного дозирования и кратности введения препарата. На примере нескольких клинических случаев представлены особенности течения и фармакотерапии бактериальных венитрикулитов у новорожденных детей, опосредующих возможность коррекции гидроцефалии и дальнейших процессов развития ЦНС ребенка.

Цель исследования. Изучить особенности течения антибактериальной терапии гнойного венитрикулита у новорожденных детей с гидроцефалиями различной этиологии.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения гнойного венитрикулита у новорожденных детей с постгеморрагической окклюзионной гидроцефалией (пациент Р. и И.) и врожденной гидроцефалией в структуре аномалии Арнольда-Киари и spina Bifida (пациент В).

Пациент В. родилась от матери 34 лет и пятой беременности. Настоящая беременность протекала на фоне анемии, во втором триместре перенесла ОРВИ, роды в 36 -37 недель гестации. Состояние при рождении тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью третьей степени. Диагноз при рождении: врожденный порок развития ЦНС spina bifida, окклюзионная гидроцефалия, ликворея. После стабилизации состояния ребенка и выполнения обследования (нейровизуализация) выполнено оперативное вмешательство: микрохирургическая пластика миеломенингоградикулоцеле груднопоясничного отдела позвоночника, наружное венитрикулярное дренирование слева под стереотаксической УС навигацией. На НСГ отмечались признаки бивенитрикулярной критичной гидроцефалии и венитрикулита. В венитрикулярном ликворе (интраоперационный забор) отмечались воспалительные изменения: (цитоз 2500/3, белок: до 12 г/л, глюкоза 0,54 ммол/л). Из ликвора высеян *Acinetobacteria baumani*. В раннем послеоперационном периоде в связи с выявлением гнойного венитрикулита произведена смена АБТ по чувствительности выделенного возбудителя: меропенем и ванкомицин – отменены и назначены цефоперазон/сульбактам в дозе 40мг/кг/8ч, амикацин в дозе 15мг/кг/24 с параллельным интратекальным введением Полимиксина В в дозе 2 мг. На фоне комбинированной АБТ терапии у ребенка удалось добиться стабилизации состояния по течению инфекционного процесса в виде нормализации уровня С-реактивного белка, снижения лейкоцитоза, и нормализации нейтрофильного индекса, нормализации состава спинномозговой жидкости. В период санации ликвора выполнена имплантация венитрикуло-перитонеального шунта с последующей стабилизацией гидроцефального синдрома, и с выраженным улучшением состояния ребенка выписан по месту жительства.

Пациент Р: ребенок от третьей беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания. Роды преждевременные оперативные на 28 неделе. В родильном зале проводились реанимационные мероприятия. В дальней-

шем в раннем неонатальном периоде продолжена искусственная вентиляция легких, выявлены сонографические признаки двухстороннего ВЖК 2 степени. Пациент с первого дня жизни получал антибактериальную терапию. В возрасте 1 месяца выполнено наложение наружного вентрикулярного дренажа. В раннем послеоперационном периоде состояние осложнилось развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). На фоне генерализации инфекционного процесса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у ребенка наблюдалось развитие гнойного вентрикулита, выделение *Klebsiella pneumoniae* из ликвора. Производилась смена стартовой АБТ на антибиотики резерва: меропенем 40 мг/кг/8ч и ванкомицин 10 мг/кг/6ч. В дальнейшем в связи с ухудшением состояния по течению инфекционного процесса и высевом нозокомиальной флоры к терапии были добавлены фосфомицин в дозе 100мг/кг/8ч. и полимиксин В в дозе 2мг/кг/12ч. Кроме парентерального введения АБТ было принято решение об интратекальном введении Полимиксина В. За время проведения антибактериальной мультимодальной терапии сохранялись признаки течения сепсиса, вызванного нозокомиальной флорой (*Klebsiella pneumoniae*), длительно сохранялись воспалительные изменения ликвора. Положительная динамика воспалительных изменений ликвора отмечена только на 48-й день терапии (значительное снижение цитоза до 63 клеток/мл³, белка до 0.5 г/л, повышение глюкозы до 2,27 ммоль/л).

Пациент И. Ребенок от третьей беременности, вторых преждевременных родов на 31-й неделе. На 4-е сутки ребенок переведен в отделение реанимации с диагнозом: ранний неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность 3 степени, переведен на ИВЛ. На 8-е сутки выявлено ВЖК 2степени с двух сторон, постгеморрагическая гидроцефалия, вентрикулит. В ликворе выявлены следующие изменения: цитоз нейтрофильного характера (3024/3), протеинорхия (белок 20г/л), отмечалось выраженное повышение воспалительных маркеров в крови: повышение уровня С-реактивного белка, прогрессирующая тромбоцитопения и лейкоцитоз, повышение нейтрофильного индекса. Ребенок с первого дня жизни получал стартовую антибактериальную терапию. После того как в посевах ликвора выявлена *Klebsiella pneumoniae* была произведена смена АБТ. Парентерально были назначены меропенем в дозе 40мг/кг/8ч в виде 3-часовых продленных инфузий и амикацин в дозе 15мг/кг/24ч в соответствии с чувствительностью возбудителя. Интратекально был назначен Полимиксин В в дозе 2мг. На фоне проводимой терапии удалось стабилизировать состояние ребенка по течению инфекционного процесса: цитоз снизился до физиологических показателей (20/3 с преобладанием лимфоцитов), концентрация белка составила 1 г/л. На фоне нормализации ликворных нарушений и санации ликвора (последние посева ликвора стерильные) выполнена пластика вентриколо-перитонеального шунта. В последующем ребенок выписан по

месту жительства под наблюдение невролога, нейрохирурга в условиях амбулаторной медицинской помощи.

Результаты и их обсуждение. Многие исследования показывают преимущество сочетания интравентрикулярной и внутривенной АБТ в сравнении с только внутривенной АБТ [5] В практических рекомендациях от 2016 г. по ведению больных с наружным вентрикулярным дренированием интравентрикулярная АБТ рекомендована к применению у больных со слабым ответом на внутривенную АБТ, а также в случаях, когда по результатам микробиологического исследования выявленные в церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) микроорганизмы требуют высокой минимально подавляющей концентрации антибиотика, не способного достигать высоких концентраций в ЦСЖ при внутривенном применении, особенно при инфекциях, вызванных мульти-резистентными штаммами микроорганизмов [1-4].

Учитывая нозокомиальную этиологию гнойных энцефалитов у представленных пациентов (мультирезистентная флора), низкую эффективность традиционного лечения заболевания, было использовано мультимодальное антибактериальное лечение (комбинированное парентеральное и интратекальное введение препаратов). На фоне выполняемой антибактериальной мультимодальной терапии удалось добиться стабилизации состояния и получить контроль над течением инфекционного процесса (санации ликвора, стерильность посевов ликвора, крови и других локусов).

Комплексное консервативно-оперативное лечение, проводимое в условиях отделения реанимации складывалось из инфузионной, дезинтоксикационной, нейропротективной, иммуномодулирующей терапии и комбинированной АБТ: С целью достижения требуемого антибактериального эффекта в схемы фармакотерапии потребовалось включить не только антибактериальные препараты второго выбора, направленные на преодоление устойчивых штаммов (аминогликозиды и «защищенные» цефалоспорины), но и препараты резерва, применяемые при тяжелых формах заболеваний с полирезистентной флорой, такие как карбапенемы, гликопептиды и полимиксин В. Интратекальное введение антибактериальных препаратов (гентамицин, ванкомицин, амикацин и полимиксин В) осуществлялось через систему длительного наружного вентрикулярного дренирования. Пациенту с длительным течением гнойного энцефалита (пациент Р.) потребовалось интратекальное введение двух антибактериальных препаратов (амикацин и полимиксин В) по предложенной авторами схеме - чередование введения препаратов через сутки).

Пациенты В. и И. были выписаны в удовлетворительном состоянии. Пациенту Р. удалось стабилизировать состояние и получить значительное снижение воспалительных изменений вентрикулярного ликвора (нормализация цитоза, нормопроteinорахия), значительное снижение маркеров системного воспаления. В дальнейшие задачи исследования будет включена подробная оценка дальнейшего психомоторного развития детей.

Таким образом, правильный выбор оптимальной комбинации фармакологических (и в том числе антибактериальных) препаратов в терапии даже такой тяжелой инфекционной патологии как бактериальный вентрикулит и своевременная коррекция течения гидроцефалии у новорожденных детей обеспечивает возможность оптимизации процессов дальнейшего формирования и развития ЦНС ребенка.

Литература

1. Борщев, С.П. Исторические спирали интратекальной терапии бактериальных менингоэнцефалитов: от прошлого к настоящему. ScienceRise.- 2015.- Т. 10, No3(15). - С. 131-138.
2. Венгеров, Ю.Я. Актуальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2018.- Т. 7, No1(24). С. 78-85
3. Венгеров, Ю.Я. Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях. Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2015.- Т. 20, No 3.- С. 17-22.
4. Remel' F., Tombl' R., Jindr'ok V. et al. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state // J Neurosurg. 2013. Vol. 119, No 6. P. 1596–1602.
5. Wilkie M. D., Hanson M. F., Statham P. F., Brennan P. M. Infections of cerebrospinal fluid diversion devices in adults: the role of intraventricular antimicrobial therapy // J Infect. 2013. Vol. 66, No 3. P. 239–2

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.71.75

Влияние тревожности на взаимодействие аналога гормона мелатонина с подсистемами памяти

Белозерцев Ф.Ю., Колодий В.Л., Белозерцев Ю.А.

Читинская государственная медицинская академия,
672090, Чита, ул. Горького, 39а, beloz@mail.ru

Influence of anxiety on the interaction of the analogue of the hormone melatonin with memory subsystems

Belozertsev FelixYu., Kolodiy V.L., Belozertsev Yuri

Аннотация. У лиц с различным уровнем и типом тревожности 6-дневное назначение мелаксена 3 мг/сутки улучшает обучение с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти, исключительно в группе лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью. При высокой личностной тревожности страдает влияние препарата на процессы научения и припоминания с участием основных систем памяти.

Ключевые слова: тревожность, память, аналог мелатонина.

Введение. Актуальность настоящей работы обусловлена распространенностью патологии памяти и обучения и необходимостью поиска новых средств их коррекции.

Организация и методы исследования. Одинарное слепое исследование выполнено на базе кафедры фармакологии и неврологии в соответствии с принципами GCP по стандартному протоколу с одобрения Комитета по этике ЧГМА. По данным опросника Спилбергера-Ханина 175 испытуемых были разделены на группы: с умеренной и высокой личностной или ситуативной тревожностью [4]. Для оценки состояния процедурной, семантической и эпизодической памяти использованы психометрические тесты: заучивание процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в виртуальном лабиринте. «заучивание списка из 30 односложных слов после арифметического счета», «заучивание 30 событий, датированных по времени». Анализ состояния «поддерживающего повторении» проводили по тесту «тремякратного субвокального повторения списка слов», а организующего повторения по «опознанию вербальной информации на основе структурного и смыслового кода в 2 сеансах» [2,3,6]. В каждой серии исследований выделяли контрольную подгруппу лиц, получавших плацебо. Аналог гормона мелатонина (мелаксен) назначали 6 дневным курсом по 3 мг на прием. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и (U) Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. В серии контрольных исследований обнаружено, что высокая ситуативная тревожность положительно влияет на обучение процедурному навыку с использованием пространственного мышления. Так, на фоне высокой ситуативной тревожности уменьшается время выработки процедурного навыка с 10 кратным выбором направления движения в пространственном лабиринте на 16% ($p \leq 0,01$). Вместе с тем, при ситуативной форме тревожности пациентов ухудшается в среднем на 7,4-8% семантическое словесное и эпизодическое обучение ($p \leq 0,05$). Негативное влияние высокого уровня личностной тревожности на обучение с участием системы семантической и эпизодической памяти было незначительным (таб. 1).

Согласно полученным данным назначение 6-дневного курса аналога гормона мелатонина изменяет функционирование отдельных систем и механизмов памяти (табл. 1, 2). В частности, после короткого курса мелаксена достоверно улучшается обучение процедурному навыку исключительно в группе лиц с умеренной тревожностью по сравнению с контрольными наблюдениями (табл. 1). Анализ сдвигов успешности словесного обучения с участием семантической и эпизодической памяти выявил важную роль уровня тревожности на эффект мелаксена. В частности, в группе лиц с умеренной и ситуативной тревожностью под влиянием препарата в 4 сеансе обучения на 10-21% повышается объем воспроизведения заученного вербального материала с участием долговременной семантической памяти и на 11,4-14,5% — объем воспроизведения событий,

датированных по времени с участием долговременной эпизодической памяти ($p \leq 0,05$). В группе лиц с высокой личностной тревожностью не прослежено позитивного эффекта аналога гормона мелатонина (табл 1.). Таким образом, влияние аналога гормона мелатонина зависит от типа и уровня тревожности.

Таблица 1

Влияние мелаксена на эффективность научения с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти

Группа и уровень тревожности (n – число наблюдений)	Обучение до критерия лабиринтному навыку (сек.)	Индекс заучивания слов-терминов (%)		Индекс заучивания событий (%)	
		3 сеанс	4 сеанс	3 сеанс	4 сеанс
Контроль					
Умеренная тревожность n=65	1149±41	56.1±2,11	64.4±2,05	42.5±2,21	50.3±1,98
Высокая ситуативная тревожность n=60	967±21* ↓	47.7±2,82* ↓	54. 2±2,38* ↓	35. 1±2,38* ↓	42.9±2,87* ↓
Высокая личностная тревожность n=48	994±31	47.9±2,64* ↓	62.6±2,59	41.2±1,81	45.3±1,62
Мелаксен (3 мг/сутки, курс 6 дней)					
Умеренная тревожность n=41	966±57,9* ↓	63.6±3,09	74.8±3.22* ↑	49.4±3.59	58.8±2. 54* ↑
Высокая ситуативная тревожность n=32	856±63,9	62.8±4,14* ↑	74.7±4.66* ↑	39.2±4,35	54.3±3,45* ↑
Высокая личностная тревожность n=32	989±39	53.85±3.69	66.6±4.22	38.3±3.8	51.36±3.3

Примечание: Значимость различий контроль умеренная тревожность – контроль высокая тревожность и контроль – препарат в группах с различной тревожностью: * при $p < 0,05$.

Как известно, научению благоприятствует поддерживающее повторение, благодаря которому информация удерживается в памяти, но не подвергается более глубокой обработке, так и организующее повторение, которое подвергает информацию, например, опознанию с помощью семантического кодирования [2,6]. В нашем исследовании проанализировано состояние функции повторения информации перед воспроизведением вербального материала различного уровня сложности на фоне действия мелаксена.

Результаты контрольных наблюдений свидетельствуют об отсутствии влияния уровня тревожности на эффекты воспроизведения в тесте субвокального поддерживающего повторения и тесте организующего повторения информации с использованием смыслового кодирования. На фоне действия аналога гормона мелатонина в группе лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью растет успешность опознания и вос-

произведения слов при субвокальном повторении на 21,4%, а при использовании смыслового кода на 19,6% ($p \leq 0,05$). Напротив, не наблюдается четких изменений поддерживающего и организующего повторения у лиц с высокой личностной тревожностью (табл. 2).

Таблица 2

Влияние аналога гормона мелатонина на функцию поддерживающего и организующего повторения слов

Группа и уровень тревожности (n – число наблюдений)	Индекс успешности поддерживающего повторения (%)	Индекс успешности организующего повторения на основе смыслового кода (%)
Контроль		
Умеренная тревожность n=65	44.2 ±2.29	40.8±3.78
Высокая ситуативная тревожность n=60	38.7±3.74	42.8±2.18
Высокая личностная тревожность n=48	40.7±3.79	36.7±2.46
Мелаксен (3 мг/сутки, курс 6 дней)		
Умеренная тревожность n=25	55.9±4.29* ↑	54.2±4.32* ↑
Высокая ситуативная тревожность n=17	60.1±4.53* ↑	62.4±4.63* ↑
Высокая личностная тревожность n=17	32.9 ± 1.45	43.3±4.26

Примечание: Значимость различий контроль – препарат в группах с различной тревожностью: * при $p < 0,05$.

Таким образом, исключительно при высокой личностной тревожности страдает влияние препарата на процессы научения и припоминания с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти. Причину различий следует искать как в особенностях молекулярного действия мелаксена на нейрональные сети мозга [5], так и функционально-структурных изменений мозга при различном уровне и типе тревожности [2, 3, 6]. Полученные результаты следует принимать во внимание при назначении мелаксена для терапии когнитивных расстройств различного генеза.

Заклучение. Мелаксен улучшает научение и припоминанием с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти при высокой ситуативной или умеренной тревожности пациентов.

Литература

1. Арушанян Э. Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь, 2009. 119 с.
2. Баддли А., Айзенк М., Андерссон М. Память. Москва: Питер, 2011. 554 с.

3. Белозерцев Ю. А. Коррекция когнитивных расстройств при инсомнии / Ю. А. Белозерцев, Ф. Ю. Белозерцев, Ю. А. Ширшов, С. В. Юнцев. Чита: Изд. ЧГМА, 2016. 121 с.

4. Бурлачук Л. Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психодиагностике. СПб.: Питер, 2001. 276 с.

5. Niles L.P., Armstrong K.J., Rincon Castro L.M. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalisation of the MT1 receptor with neural and glial markers // BMC Neuroscience, 2004. V.10. P. 1186-1195.

6. Солсо Р. Когнитивная психология. СПб.: Питер, 2006. 587 с.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.75.78

Нейроэндокринные детерминанты снижения минеральной плотности костной ткани в условиях адаптации к интенсивным мышечным нагрузкам

¹Беляев Н.Г., ²Шульц Н.А., ¹Бахматская Е.С., ¹Демиденко В.Н.

¹Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь, 355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23, belyaev_nikolay@mail.ru

²Ставропольский краевой консультативно-диагностический центр г. Ставрополь, Россия

Neuroendocrine determinants of a decrease in bone mineral density in conditions of adaptation to intensive muscle loads

Belyaev Nikolai, Shults Nikita, Bakhmatskaya Ekatherina, Demidenko Viktoria

Аннотация: В экспериментальной модели на взрослых самцах крыс линии Вистар установлено, что гиперкальциемия, регистрируемая на начальных этапах тренировок и на пике выполняемых мышечных нагрузок является одним из основных факторов снижения минеральной плотности кости. В наибольшей степени это свойственно для трабекулярного отдела кости, как отдела способного к относительно быстрому накоплению и потере кальция.

Ключевые слова: тренировка, мышечные нагрузки, кальций, кость.

Введение. Физические упражнения и спортивная деятельность способствуют формированию ряда положительных адаптивных изменений в опорно-двигательном аппарате [1,6,7], наиболее ярко проявляемые при нагрузках скоростно-силового характера [3].

В то же время, большие по объему и интенсивности тренировочные нагрузки могут явиться причиной значительных патологических изменений в костной ткани. Одной из причин падения механической прочности кости при высоких физических нагрузках является снижение ее минеральной плотности. В большинстве случаев данные изменения у спортсменов протекают бессимптомно во всем скелете и диагностируются поздно. Лечение занимает длительный промежуток времени, являясь

причиной детренированности, а иногда и прекращения спортивной карьеры. В связи с этим, актуально всестороннее изучение механизмов, способствующих патологическим изменениям костной ткани, поиск маркеров снижения минеральной плотности кости с целью их своевременной коррекции. В этом плане информативным может явиться комплексное исследование метаболизма кальция, как основного минерального компонента костной ткани, определяющего ее механическую прочность.

Материалы и методы исследования. Динамику минеральной плотности костной ткани и гормональную регуляцию содержания общего кальция (Ca) в крови определяли в условиях экспериментальной модели на лабораторных животных самцах крыс линии Wistar в возрасте 6 месяцев. Для моделирования мышечных нагрузок использовался тредмил. Исследуемые показатели определялись в условиях моделирования хронического физического перенапряжения (ХФП). ХФП моделировалось на предварительно тренированных животных. Тренировка осуществлялась по модифицированной методике, описанной ранее [2]. Состояние ХФП формировалось путем ежедневного увеличения объема и интенсивности выполняемых нагрузок. По окончании каждого этапа тренировочных циклов (1-4 недели подготовительный цикл; 5-6 – переходный; 7-8 – цикл интенсивных нагрузок; 9 – цикл активного отдыха) и по истечении 5, 10, 15, 20, 25, 30 дней моделирования ХФП осуществлялось взятие крови для биохимического анализа, определялась минеральная плотность бедренной кости.

В крови определяли концентрацию Ca методом титрования, содержание кальцитонина (КТ), паратиреоидного гормона (ПТГ), тестостерона (Т) и тироксина (Т₄) методом иммуноферментного анализа. О минеральной плотности кости судили по результатам компьютерной микротомографии. В частности, определялась минеральная плотность кортикального (Cortikal BMD) и трабекулярного (Trabecular BMD) отделов бедренной кости. При статистической обработке результатов использовали t-критерий Стьюдента, достоверной считали разницу при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. При определении минеральной плотности костной ткани в процессе 9-и недельной тренировки отмечались фазовые изменения Trabecular BMD. Понижение через 4 недели тренировок с $0,20 \pm 0,02$ г/см³ до $0,17 \pm 0,03$ г/см³, незначительным повышением через 6 недель и пиком на этапе интенсивных нагрузок. К моменту окончания тренировочных циклов Trabecular BMD соответствовала $0,28 \pm 0,01$ г/см³, достоверно превосходя ($P \geq 0,001$) величины, определяемые на начало эксперимента.

Cortikal BMD в течении первых 6-ти недель тренировок оставалась без изменений. К концу 9 недели соответствовала $1,15 \pm 0,02$ г/см³, что достоверно превосходило показатели минеральной плотности кости животных, регистрируемые на начало эксперимента.

Фазовые изменения отмечены и в содержании общего Са в крови: незначительное повышение в подготовительном периоде с последующим снижением в переходном цикле и с пиком гиперкальциемии в цикле интенсивных мышечных нагрузок. В условиях адаптации к любому стрессирующему фактору возрастает потребность систем организма в Са. Соответственно, происходит извлечение его из основного депо – кости и, как результат, снижение ее минеральной плотности. Трабекулярный отдел кости характеризуется наибольшей динамичностью в потере и восполнении данного минерального компонента, чем и объясняются фазовые изменения минеральной плотности именно этого отдела бедренной кости.

При высоком содержании Са, в крови не регистрируется повышение секреторной активности светлых клеток щитовидной железы. Так, уровень КТ в период начала тренировок соответствовал $7,96 \pm 0,81$ пг/мл, а в пике гиперкальциемии – $3,14 \pm 0,37$ пг/мл. Высокие величины Са не связаны с гиперкальциемическим эффектом ПТГ. Концентрация данного гормона на протяжении всех этапов тренировок была достоверно ниже исходных величин. Т.е. в условиях адаптации к неблагоприятному фактору формируются механизмы, обеспечивающие длительное поддержание гиперкальциемии как одного из важных элементов стрессреакции организма, и данный механизм не обеспечен изменением секреторной активности как светлых клеток ЩЖ, так и ПЩЖ.

В формировании положительных адаптивных изменений активно задействована нейроэндокринная система. Регистрируемое снижение концентрации Т в период интенсификации тренировочных нагрузок свидетельствует о высокой востребованности половых гормонов в становлении адаптивных механизмов. Обладая мощным анаболическим эффектом Т вовлечен и в формирование неорганического компонента костной ткани, и в процесс кальцинации костей [5]. Но на начальных этапах адаптации к мышечным нагрузкам эндокринная система не обладает высокими потенциальными возможностями. Соответственно, недостаточная секреторная активность как половых желез, так и тироцитов щитовидной железы является дополнительным фактором, опосредующим снижение минеральной плотности кости на начальных этапах тренировок.

Начальные этапы моделирования ХФП характеризовались повышением минеральной плотности кости с последующим ее снижением. Наиболее низкие величины минеральной плотности кости отмечены к моменту окончания эксперимента. Но этому предшествовала длительная гиперкальциемия. На 20 день эксперимента, когда регистрировалась наиболее высокая работоспособность животных, уровень Са в крови соответствовал $2,97 \pm 0,02$ ммоль/л при $2,19 \pm 0,01$ ммоль/л на начальном этапе моделирования ХФП.

В пике гиперкальциемии не регистрировалось повышение секреторной активности С-клеток ЩЖ, уровень КТ с $6,23 \pm 0,54$ пг/мл на начало моделирования ХФП понизился до $0,98 \pm 0,07$ пг/мл через 15 дней, и до $0,38 \pm 0,02$ пг/мл через 20 дней эксперимента.

Начиная с 15 дня и до конца эксперимента регистрировались низкие концентрации тестостерона и падение концентрации Т₄. Период с 15 по 30 день эксперимента характеризовался и выраженным снижением минеральной плотности кости.

Заключение. Гиперкальциемия, регистрируемая на начальных этапах тренировок и на пике выполняемых мышечных нагрузок как обязательный компонент стрессреакции организма, является одним из основных факторов снижения минеральной плотности кости. В наибольшей степени это свойственно для Trabecular BMD, как отдела кости, способного к относительно быстрому накоплению и потере Са. При этом в условиях адаптации организма к интенсивным мышечным нагрузкам формируются механизмы, препятствующие развитию гиперкальциемии как важного элемента высокой функциональной активности систем ограничения.

Литература

1. Авсиевич В. Н., Федоров А. И., Плахута Г. А. Физические упражнения как основа профилактики остеопороза // Современные вопросы биомедицины. 2019. Т. 3. № 4. С. 14-36.
2. Беляев Н. Г., Болотова Е. Г. Особенности метаболизма кальция в условиях гиперандрогении // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т.108. №1. С.26-29. 144 с.
3. Никитина К. Т., Абрамова Т. Ф., Никитина Т. М., Кочеткова Н. И. Выявление гормональных маркеров риска снижения минеральной плотности пяточной кости у спортсменов в видах спорта с различной мощностью тренировочных нагрузок // Наука и современность. 2011. №11. С.153-156.
4. Никитина К. И., Абрамова Т. Ф., Никитина Т. М. Минеральная плотность костной ткани и показатели костного ремоделирования у спортсменов высокой квалификации на этапах годового цикла подготовки // Человек. Спорт. Медицина. 2019. Т. 19. No 4. С. 43-49
5. Смирнов В. В., Воробцова И. Н., Бондарев С. А. Влияние андрогенов на костную ткань у спортсменок с СПКЯ // Медицина и здравоохранение / Клиническая медицина. 2021. №S1. С. 57-61.
6. Foong Kiew Ooi. Effects of short-term swimming exercise on bone mineral density, geometry, and microstructural properties in sham and ovariectomized rats/ Kiew Ooi Foong, Wan Mohd Norsyam, Asok Kumar Ghosh, Siti Amrah Sulaiman, Chee Keong Chen, Leung-kim Hung/ Foong Kiew Ooi// Journal of Exercise Science & Fitness Volume 12, Issue 2, December 2014, Pages 80-87.
7. Sansoni V. Bone turnover response is linked to both acute and established metabolic changes in ultramarathon runners / V. Sansoni, G. Vernillo, S. Perego et al. // Endocrine. 2016. Vol. 56, No. 1. P. 196-204. DOI: 10.1007/s12020-016-1012-8

Особенности спейсинга и тайминга у юных гандболистов

Бердичевская Елена Маевна

Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма
Министерства спорта РФ, 350016 г. Краснодар, ул. Буденного, 161, Россия,
emberd@mail.ru

Specifics of spacing and timing among young handball players

Berdichevskaya Elena Maевна

Аннотация: В работе представлены результаты исследования основных характеристик спейсинга и тайминга у юных квалифицированных гандболистов. Доказано преимущество юных гандболистов по сравнению с нетренированными сверстниками по большинству пространственно-временных характеристик и гетерохронизм их формирования в течение годовичного тренировочного цикла.

Ключевые слова: пространственно-временное восприятие, спейсинг, тайминг, юные квалифицированные гандболисты.

Введение. Восприятие – сложный психический процесс целостного отражения предметов и явлений действительности в совокупности их различных свойств и частей. В нем участвуют такие понятия, как смысл, взаимосвязи, контекст, субъективная оценка, предшествующий опыт, память [3]. Восприятие пространства (или, как все чаще используют термин, «спейсинг») — образное отражение пространственных характеристик окружающего мира, которое включает восприятие величины и формы предметов, их взаимного расположения. Особенное участие принимают зрительный, двигательный, кожный и вестибулярный анализаторы. В основе лежат измерения расстояний и углов в окружающем пространстве, осуществляемые активными движениями при контроле органами чувств. Восприятие пространства неразрывно связано с индивидуальным восприятием времени (или таймингом).

По мнению Ю.В. Корягиной [6], высокий уровень пространственно-временного восприятия в значительной степени определяет успешность спортивной деятельности во многих видах спорта.

В гандболе, как и в других игровых видах спорта, особенно важную роль играет умение дифференцировать, анализировать и синтезировать множество раздражителей различной модальности. С этим связаны такие специфические термины, как «чувство мяча» и мн. др. [7]. Аутохронометрия также занимает важное место в физиологических процессах, необходимых для любого вида деятельности и, особенно, спортивной.

Ю.В. Корягина [6] и многие другие авторы солидарны во мнении, что для спортсменов, специализирующихся в различных видах спорта, характерны особые качественные и количественные нюансы спейсинга и тайминга. Эта закономерность подтверждается и результатами наших

исследований последних лет применительно к настольному теннису, борьбе, боксу и другим ситуационным видам спорта [2].

Ю.В. Корягина, В.В. Вернер [4] предложили разработанную ими схему факторов времени и пространства для различных игровых видов спорта. Они считают, что для баскетболистов и волейболистов наиболее важны восприятие пространственных величин, время реакции на свет и время реакции выбора, оценка скорости движения и временных интервалов.

Следует также обратить внимание, что литературные и собственные данные подтверждают наличие связи функциональных проявлений сенсомоторной асимметрии с процессами восприятия времени и пространства [1].

Однако исследования динамики становления пространственно-временного восприятия у юных спортсменов в процессе целенаправленной подготовки в ситуационных (игровых) видах спорта в настоящее время практически отсутствуют, что актуализирует выявление специфики спейсинга и тайминга у юных гандболистов.

Организация и методы исследования. В исследовании принимали участие квалифицированные подростки (2 разряд), специализирующихся в гандболе в течение 4-5 лет. Исследование проводили дважды с годичным интервалом на базе ГБУ КК «ЦОП № 1» (г. Краснодар). В качестве группы сравнения использованы данные, полученные при исследовании нетренированных сверстников.

Предварительно проводили тестирование индивидуального профиля асимметрии по схеме: «рука» - «нога» - «глаз» - «ухо», а также исследование спейсинга и тайминга с помощью специальной программы «ИВПС» [5], которая включала 11 наиболее распространенных тестов для оценки временных и пространственных свойств человека. Для статистического анализа применяли программу «STATISTICA 10.0».

Результаты исследования. Выявлено статистически значимое преимущество юных квалифицированных гандболистов по сравнению с нетренированными сверстниками по большинству показателей тайминга: времени простой сенсомоторной реакции на световой стимул, времени сложной сенсомоторной реакции на движущийся объект, времени реакции выбора и максимальной частоте движений в теппинг-тесте (на 13, 40, 9 и 16%, соответственно). Превосходство гандболистов по точности воспроизведения длительности временного интервала, заполненного светом и звуком, достигало 78 и 57%.

Установлено статистически значимое преимущество гандболистов по всем показателям спейсинга: точности оценивания и узнавания углов, узнавания угловой скорости движения объектов, точности оценивания и отмеривания отрезков.

Динамика пространственно-временных свойств в течение года наблюдений для различных параметров восприятия времени и простран-

ства была неоднородной. Так, статистически значимые позитивные изменения относились к времени реакции выбора и величине ошибки при оценивании отрезков. Выявленная закономерность связана, по-видимому, с гетерохронизмом формирования конкретных центрально-нервных механизмов, определяющих специфику каждого параметра, и соответствующих сенситивных периодов для пространственно-временных способностей юного спортсмена. Поскольку основную группу обследуемых составляли правши, описанные выше закономерности распространяются, прежде всего, на них.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что механизмы спейсинга и тайминга более совершенны даже у юных представителей ситуационных видов спорта. Руководствуясь полученными данными в перечень модельных пространственно-временных характеристик юных квалифицированных гандболистов можно рекомендовать включить все использованные нами показатели спейсинга и тайминга. Выявленные параметры специфики пространственно-временных свойств могут быть рекомендованы в качестве ориентиров для получения оперативной и объективной информации об индивидуальном уровне развития специализированных психомоторных способностей, использоваться как один из критериев оценки функционального состояния и адаптоспособности к требованиям избранного вида спорта.

Литература

1. Бердичевская Е.М., Тришин Е.С. Функциональные асимметрии в спорте: курс лекций для студентов, обучающихся по направлению 49.04.01. Физическая культура. Профиль подготовки «Адаптация организма человека к физическим нагрузкам» (уровень магистратуры). Краснодар: РИО КГУФКСТ, 2017. 120 с.
2. Бердичевская Е.М., Тришин Е.С. Функциональные асимметрии в адаптации человека к экстремальным нагрузкам в настольном теннисе: монография. Краснодар: КГУФКСТ, 2018. 171 с.
3. Бердичевская Е.М., Тришин Е.С. Современные проблемы физиологии спорта: учебное пособие для магистрантов по направлению подготовки: 49.04.01 «Физическая культура» направленность (профиль) «Научно-методическое обеспечение медико-биологического сопровождения физической культуры и спорта». Краснодар: КГУФКСТ, 2020. 75 с.
4. Корягина Ю.В., Вернер В.В. Особенности временных характеристик движений у занимающихся различными видами спорта // Теория и практика физической культуры. 2004. № 12. С.37-38.
5. Корягина Ю.В., Нопин С.В. Исследователь временных и пространственных свойств человека // Теория и практика физической культуры. 2004. № 2. С. 51-55.
6. Корягина Ю. В. Восприятие времени и пространства в спортивной деятельности. М.: Научно-издательский центр «Теория и практика физической культуры и спорта», 2006. 224 с.
7. Шестаков М.П., Шестаков И.Г. Гандбол. Тактическая подготовка. М.: СпортАкадемПресс, 2001. 132 с.

Исследование систем грелина головного мозга у *Danio rerio*

^{1,2}Блаженко А.А., ¹Хохлов П.П., ¹Лебедев А. А., ¹Бычков Е. Р.,
¹Казаков С.В., ¹Гольц В.А., ¹Шабанов П.Д.

¹Отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова,
Институт экспериментальной медицины,
Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12.

²Группа Фармакологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».
alexandrablazhenko@gmail.com

Study of brain ghrelin systems in *Danio rerio*

*Blazhenko Alexandra A., Khokhlov Platon P., Lebedev Andrew A,
Bychkov Evgeny R., Kazakov Sergey. V., Golts Vladenka A., Shabanov Peter D.*

Аннотация. Согласно литературным данным грелин может является нейропептидом стресса у некоторых животных, в том числе и у *Danio rerio*. В нашем исследовании было использовано 68 моделей *Danio rerio*, один хищник *Cichlasoma nicaraguensis*. Уровень грелина проверяли тестом ELISA. В контрольной группе уровень грелина определялся только в заднем мозге, значения концентрации грелина в переднем и среднем мозге были менее 4 пг/мг общего белка. После предъявления хищнику, концентрация грелина значительно изменилась во всех трех отделах головного мозга. При использовании антагонистов грелина и окситоцина в группах экспозиции хищнику, концентрация грелина в переднем и среднем мозге значительно снизилась.

Ключевые слова: danio rerio, ghrelin, stress, грелин, стресс.

Введение. Различные факторы могут привести к нарушению психического здоровья. Значительный процент людей подвержен тревожным, депрессивным, вызванным стрессом расстройствам. Согласно исследованиям ВОЗ, в будущем число этих расстройств будет только увеличиваться [1]. Точная причина неизвестна, у некоторых людей это может появиться без каких-либо стрессовых ситуаций, но у других любой стресс может спровоцировать это состояние [2]. Были предложены различные виды животных моделей для исследования механизмов тревоги и депрессии, но в основном использовались грызуны [3]. Однако по данным литературы известно, что одной из лучших моделей животных для этой цели может быть *Danio rerio* [4]. Также доказано, что *Danio rerio* обладает консервативной нервной системой и является хорошей моделью для тестирования эмоционального и мотивационного поведения, включая реакции на психоактивные вещества [5]. У *Danio rerio* грелин представляет собой консервативную структуру, именно поэтому мы выбрали эту модель для нашего эксперимента. Согласно литературе, грелин может быть биомаркером стресса [6]. Грелин обладает как анксиолитической, так и анксиогенным эффектом и играет двойную роль в модуляции тревожного поведения.

В нашем эксперименте мы хотели изучить уровень грелина в переднем, среднем и заднем мозге *Danio rerio*. Мы полагаем, что эти знания помогут нам более глубоко понять его функции в будущем.

Цель нашего исследования – измерить уровень грелина в головном мозге *Danio rerio* (передний мозг, средний мозг и задний мозг) после воздействия хищника (стресс-тест с хищником) и после введения антагонистов грелина и окситоцина, чтобы оценить функцию грелина в реакции на стресс.

Материалы и методы. В нашем исследовании было использовано 68 моделей *Danio rerio*, один хищник *Cichlasoma nicaraguensis*. Рыб содержали при нормальной комнатной температуре (22-23 °C) со стандартным временем кормления (два раза в день). Уровень грелина проверяли тестом ELISA. Хирургическим путем выполнен забор головного мозга *Danio rerio*. После этого был изготовлен материал для ИФА.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе грелин был определен только в мозжечке у 57,14%. Мы предполагаем, что значения ниже чувствительности тест-системы следует рассматривать как 4 пг/мг белка.

В эксперименте с хищником грелин был обнаружен во всех отделах головного мозга экспериментальных рыб. Контакт с хищником приводил к значительному повышению содержания грелина в переднем мозге рыб. У стрессированных рыб концентрация грелина в головном мозге достигала $965,52 \pm 11,52$ пг/мг белка.

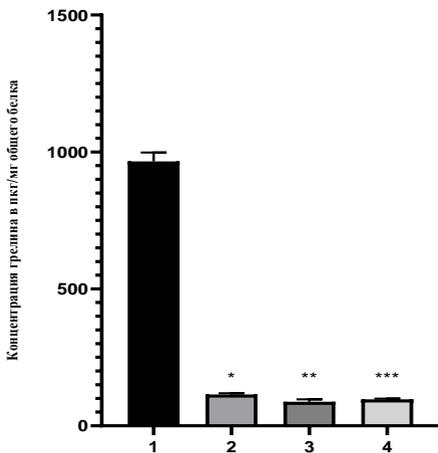


Рис. Содержание грелина в переднем мозге *Danio rerio* (пг/мг общего белка) после контакта с хищником и инкубации с окситоцином и антагонистами грелина

1 – контакт с хищником, 2 – хищник + окситоцин, 3 – хищник + агрелакс, 4 – хищник + [D-Lys3]-GHRP-6. *, **, *** $p < 0,05$ относительно группы 1

Далее изучали влияние стресс-протекторных пептидов на содержание грелина в переднем мозге *Danio rerio*, после стрессорного воздействия. Все исследуемые препараты приводят к значительному снижению уровня грелина. На фоне агрелакса, [D-Lys3]-GHRP-6, и окситоцина содержание грелина у стрессированных рыб составляло $88,13 \pm 3,03$, $96,8175 \pm 0,98$, $114,78 \pm 1,42$ пг/мг белка, соответственно. Полученные данные говорят о том, что грелиновая система переднего мозга *Danio rerio* отвечает на стрессорное раздражение повышением концентрации грелина, которая, в свою очередь, значительно уменьшается после применения антагонистов грелина и окситоцина.

Исследование содержания нейрпептида грелина в среднем головном мозге *Danio rerio* показали схожие результаты с данными по переднему мозгу. Однако в исследовании концентрации грелина в заднем мозге *Danio rerio* было выяснено, что при применении агрелакса отмечается наивысшая концентрация грелина, по сравнению с другими использованными препаратами, но все еще значительно меньшая, чем после экспозиции хищнику.

Заключение. Использование высокочувствительного иммуноферментного анализа (ИФА) позволило нам идентифицировать пептид грелин в различных частях мозга *Danio rerio*.

Состояние психоэмоционального стресса привело к значительному изменению концентрации грелина в мозгу *Danio rerio*. Воздействие антагонистов грелина и окситоцина наглядно привело к элиминации грелина в мозге *Danio rerio*.

Литература

1. Rothbaum B.O., Kearns M.C., Price M., Malcoun E., Davis M., Ressler K.J., Lang D., Houry D. Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: A randomized pilot civilian study with modified prolonged exposure // *Biological Psychiatry*. 2012. № 11(72). С. 957–963. DOI:10.1016/j.biopsych.2012.06.002.
2. Kumar A., Pareek V., Raza K., Kumar P., Faiq M.A., Dantham S. Induction – reversal modeling of psychiatric disorders by functional manipulation of habenular pathways in zebrafish // *Neurology Psychiatry and Brain Research*. 2017. (24). С. 1–8. DOI:10.1016/J.NPBR.2016.12.003.
3. Foster M.T., Solomon M.B., Huhman K.L., Bartness T.J. Social defeat increases food intake, body mass, and adiposity in Syrian hamsters // *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2006. № 5(290). DOI:10.1152/ajpregu.00437.2005.
4. Biran J., Blechman J., Wircer E., Levkowitz G. Development and Function of the Zebrafish Neuroendocrine System // *Model Animals in Neuroendocrinology*. 2018. С. 101–131. DOI:10.1002/9781119391128.CH5.
5. Khan K.M., Collier A.D., Meshalkina D.A., Kysil E. V., Khatsko S.L., Kolesnikova T., Morzherin Y.Y., Warnick J.E., Kalueff A. V., Echevarria D.J. Zebrafish models in neuropsychopharmacology and CNS drug discovery // *British Journal of Pharmacology*. 2017. № 13(174). С. 1925–1944. DOI:10.1111/bph.13754.

6. Maruna P., Gürlich R., Rosická M. Ghrelin as an acute-phase reactant during postoperative stress response // Hormone and Metabolic Research. 2008. № 6(40). С. 404–409. DOI:10.1055/S-2008-1065329.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.85.88

Дифференциальная психофизиологическая диагностика больных шизофренией от условно здоровых лиц

Боев О.И., Ахвердова О.А.

Ставропольский государственный медицинский университет
Минздрава России, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, i.boev@bk.ru
Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал
Волгоградский государственный медицинский университет
Минздрава России, Волгоград

Differential psychophysiological diagnosis of patients with schizophrenia from apparently healthy individuals

Boev Oleg I., Akhverdova Olga A.

Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical institute is a branch of the Volgograd State
Medical University of the Ministry of Health of Russia

Аннотация. Основным вопросом в клинике является возможность проведения достоверной дифференциальной диагностики по психофизиологическим параметрам между представителями условной нормы и больными с верифицированным клиническим диагнозом шизофрения, позволяя, тем самым, выделить психофизиологические характеристики, свойственные условно здоровым лицам и больным шизофренического спектра.

Ключевые слова: условная норма, шизофрения, психофизиология, диагностика.

Введение. Результаты психофизиологических исследований тесно взаимосвязаны с гомеостазом организма, с нейрохимией мозга, с нейрометаболизмом мозга, что позволяет приблизиться к более точному диагнозу, прогнозированию течения заболеваний и выбору индивидуальной терапии для конкретного человека. Исследователь после проведения диагностики должен быть уверен в состоянии обследуемого – это условно здоровый человек или психически больной человек. Для ответа на этот вопрос необходимо провести сравнительную дифференциальную диагностику по психофизиологическим параметрам между представителями условной нормы и больными с верифицированным клиническим диагнозом шизофрения в соответствии МКБ-10 [1]

Цель исследования состоит в выявлении психофизиологических маркеров, совокупность которых будет достаточно точно отражать психически здоровый гомеостаз или гомеостаз больного шизофренией.

Полученные результаты. Психофизиолого-математический анализ двух сравниваемых групп – условно-здоровых лиц (n=178) и больных шизофренией (n=57) на основании показателей вызванной электропроводности кожи в биологически-активных зонах (БАЗ) кожи лба, ладоней и стоп, полученных при обследовании с помощью аппаратно-программного комплекса «АМСАТ-Коверт», позволил дискриминировать сравниваемые группы с высокой степенью достоверности.

К первой группе относятся психофизиологические показатели со значением выше 10% со знаком «+». Для условно-здоровых лиц оказалось характерным взаимосочетание следующих маркеров дискриминации: FO 2=11,75%; PIK 8=19,62%; INT 8=22,62%; FO 20=29,05%; INT 12=33,21%; PIK 7=40,30%; INT 14=42,09%; FO 5=42,61%; FO 7=45,43%; INT 22=77,77%.

Ко второй группе также относятся значения выше 10% со знаком «-». Были выделены взаимосочетания маркеров дискриминации, позволяющие отличить больных шизофренией от условно здоровых лиц: FO 19=-11,57%; INT 7=-14,05%; FO 14=-14,40%; FO 12=-14,69%; INT 19=-15,61%; INT 13=-19,64%; INT 5=-25,17%; INT 20=-66,90%; FO 22=-68,08%.

Следовательно, обследуемых обеих групп отличает друг от друга взаимосочетание психофизиологических маркеры, удельный вес которых выше 10%. Результаты сравнительного многомерного непараметрического анализа психофизиологических параметров, относящихся к условной норме, и у лиц, страдающих шизофренией, позволил прийти к следующим выводам. В группе нормы регистрируется достоверно более высокие значения показателя, характеризующего конституциональную маскулинность (INT8), в то время как для группы лиц, страдающих шизофренией, достоверно характерны сниженные значения данного показателя (INT7). Также для лиц диапазона условной нормы свойственны более высокая эмоциональность (INT 12) и более высокий витальный тонус (INT 14), нежели для больных, страдающих шизофренией (INT13). Показатели INT 19, 20, 22 указывают на высокую маскулинность условно здоровых лиц, подтверждая выдвинутые предположения.

Психофизиологические характеристики, отражающие состояние физиологического резерва личности, в данной группе сравнения представлены лишь параметрами PIK 7 и PIK 8. Несмотря на кажущуюся незначительную разность средних данных показателей, их вклад в дискриминацию достаточно высок и составляет 40,3% и 19,6%, что, на наш взгляд, свидетельствует о большей истощаемости у представителей условной нормы тех отделов психонейроэндокринной системы, которые отвечают за выработку мужских половых гормонов.

Третья группа изучаемых показателей в виде фактора отклонения (ФО) представляет собой интегративную оценку психофизиологических характе-

ристик каждого отведения и для группы нормы свойственна гармоничность баланса между эмоциональным и социальным началами личности (FO 2), однако, у них же регистрируется своеобразная «диспропорция» между конституционально-биологическими основами личности и ее текущим эмоциональным состоянием (FO 5, FO 7), что, на наш взгляд, является вполне закономерным для гармоничной, адекватно социализированной личности, у которой высшие психические функции (произвольный самоконтроль, саморегуляция и т.п.) преобладают над проявлениями характера и темперамента. В группе обследуемых с шизофренией выявлена значительная эмоциональная ригидности (FO 12) и, в меньшей степени, снижение конституционально-детерминированных звеньев механизмов адаптации (FO 14). На соматическом уровне отмечается снижение общего функционального состояния поджелудочной железы, желчного пузыря, печени, надпочечников, яичников (яичек у мужчин) (FO 19, FO 20, FO 22).

Значение квадрата Махаланобиса, равное 4,4012 условным единицам, подтверждает достоверность различий между сравниваемыми группами.

Линейная дискриминантная функция представлена в виде арифметического уравнения:

$$Y = +0,0611X_1 + 0,0410X_2 + 0,1036X_3 - 0,0183X_4 - 0,4302X_5 + 0,0923X_6 - 0,1548X_7 + 0,3254X_8 + 0,1680X_9 - 0,0033X_{10} - 0,0956X_{11} + 0,4283X_{12} - 0,3761X_{13} + 0,7576X_{14} - 0,0832X_{15} - 0,0255X_{16} - 0,3078X_{17} + 0,0812X_{18} - 0,2474X_{19} - 0,7895X_{20} - 0,2518X_{21} + 1,2334X_{22} + 0,0801X_{23} + 0,0376X_{24} + 0,0915X_{25} - 0,1730X_{26} - 0,1040X_{27} - 0,2778X_{28} + 1,5969X_{29} + 0,5928X_{30} - 0,1588X_{31} + 0,1292X_{32} - 0,0036X_{33} + 0,0010X_{34} - 0,4784X_{35} + 0,4213X_{36} + 0,0491X_{37} - 0,0658X_{38} + 0,0703X_{39} - 0,0511X_{40} - 0,2499X_{41} - 0,2952X_{42} - 0,4972X_{43} - 0,7618X_{44} + 0,0261X_{45} + 0,0598X_{46} - 0,0549X_{47} - 0,0052X_{48} + 0,0669X_{49} + 0,0216X_{50} + 0,0699X_{51} - 0,0073X_{52} - 0,0571X_{53} - 0,0083X_{54} + 0,0043X_{55} - 0,0221X_{56} + 0,0305X_{57} - 0,0669X_{58} - 0,0530X_{59} - 0,0307X_{60} + 0,0553X_{61} + 0,0459X_{62} - 0,0319X_{63} + 0,0485X_{64} - 0,0250X_{65} - 0,1015X_{66},$$

где X_1 - X_{66} – значения конкретных психофизиологических показателей. Если после подстановки в формулу значений X вычисленное значение Y будет больше дискриминантного индекса R , то результаты обследования конкретного пациента следует отнести к группе условно-здоровых лиц, если же значение Y будет меньше дискриминантного индекса – то к группе больных с шизофренией. Ошибки дискриминации составляют 11,8% в группе условно-здоровых лиц и 26,32% в группе больных шизофренией.

Заключение. Таким образом, среди условно здоровых лиц в 11,8% случаев мы рискуем пропустить больных с психическими расстройствами, а среди больных шизофренией в 26,32% случаев обнаруживаются больные или с другими расстройствами шизофренического спектра, или условно здоровые лица.

Литература

1. Смулевич А. Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств. М., 2009. 202 с.
2. Меграбян А. А. Очерки по теории психологии и психиатрии. Ереван, 1984. 194 с.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.88.90

Психофизиологические возможности дифференциации больных с шизофренией и шизоаффективным психозом

Боев О.И., Боев И.В.

Ставропольский государственный медицинский университет
Минздрава России, Ставрополь, ул. Мира, 310, i.boev@bk.ru

Psychophysiological possibilities of differentiation of patients with schizophrenia and schizoaffective psychosis

Boev O. I., Boev I. V.

Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Аннотация. Продолжаются научные споры в отношении нозологической самостоятельности психических заболеваний шизофренического спектра. Представляет определенные трудности проведение клинической верификации диагноза шизофрении и шизоаффективного психоза (ШАП). В течение нескольких лет проводился клинический отбор больных, страдающих психическими расстройствами шизофренического спектра, с целью зарегистрировать изменения функционального состояния органов и систем организма через биологически активные зоны (БАЗ) кожи.

Ключевые слова: психофизиологическая дифференциация, шизофрения, шизоаффективный психоз.

Введение. Нозологическая самостоятельность психических расстройств шизофренического спектра до настоящего времени является предметом дискуссий. Одни авторы придерживаются взглядов, что это одно заболевание, другие же отстаивают нозологическую самостоятельность всех психических расстройств шизофренического спектра.

Цель исследования: подтвердить или опровергнуть нозологическую самостоятельность шизоаффективного психоза (ШАП) на основе оценки электродермальной активности.

Материал и методы исследования. В эмпирическом клинико-психофизиологическом исследовании было задействовано 79 человек, мужского и женского пола, жителей Ставропольского края и регионов Юга России, в возрасте 18-65 лет, проходивших обследование и лечение в Клинике пограничных состояний СтГМУ. Психические расстройства,

которые соответствовали нозологическим клиническим критериям МКБ-10 для шизофрении и шизоаффективного психоза (ШАП), были верифицированы с помощью многоуровневой диагностики - клинико-психопатологическими, патопсихологическими и психофизиологическими методами исследования. Первая группа больных с шизофренией параноидной формы с рекуррентным течением включала 42 человека, вторая группа с клинической картиной ШАП состояла из 37 человек. Для регистрации электродермальных характеристик использовали аппаратно-программный комплекс «АМСАТ-Коверт» [1], результаты которого были подвергнуты непараметрическому дискриминантному анализу.

Полученные результаты. Возможность построения психофизиолого-математической модели дифференциальной диагностики между больными шизофренией и, страдающими шизоаффективным психозом (ШАП), поселает в сознании исследователей определенную уверенность в существовании или отсутствии различий между нозологическими единицами психических расстройств по классификации МКБ-10:

$$\begin{aligned}
 Y = & 0,331X1 + 0,571X2 + 1,009X3 + 0,250X4 - 1,295X5 - 1,283X6 - 1,148X7 \\
 & - 0,347X8 + 0,399X9 - 0,223X10 + 0,593X11 + 1,410X12 + 1,745X13 - \\
 & 0,064X14 - 0,135X15 - 0,808X16 - 0,569X17 + 0,194X18 - 0,129X19 + \\
 & 0,183X20 + 1,071X21 + 0,101X22 + 0,054X23 - 0,138X24 - 1,057X25 - \\
 & 1,014X26 - 0,022X27 - 1,038X28 - 1,007X29 - 2,021X30 + 0,089X31 - \\
 & 0,137X32 - 0,035X33 + 1,712X34 + 0,285X35 + 0,843X36 + 0,201X37 - \\
 & 0,233X38 - 0,006X39 + 0,018X40 - 0,437X41 + 0,861X42 - 0,198X43 + \\
 & 0,726X44 - 0,115X45 - 0,159X46 + 0,156X47 - 0,013X48 + 0,148X49 - \\
 & 0,085X50 + 0,157X51 + 0,251X52 - 0,185X53 + 0,015X54 + 0,065X55 - \\
 & 0,210X56 + 0,008X57 - 0,050X58 - 0,146X59 + 0,055X60 + 0,173X61 - \\
 & 0,147X62 + 0,182X63 - 0,087X64 - 0,068X65 - 0,160X66,
 \end{aligned}$$

где X1-66 – конкретное значение психофизиологических параметров (ИУ с 1 по 22 параметр, ПС с 23 по 44 параметр, ФО с 44 по 66 параметр) в виде исходного уровня.

После подстановки полученных психофизиологических параметров в уравнение и выполнения арифметических действий мы получаем определенное значение Y, если это значение Y больше дискриминантного индекса R, то результаты психофизиологического исследования правомерно отнести к группе больных шизофренией, если полученное значение Y будет меньше индекса R, то результаты будут соответствовать клиническому диапазону ШАП в континууме шизофренического спектра. Если мы спроецируем среднестатистические психофизиологические результаты в трехмерном пространстве (Евклидово пространство), то получим распределение результатов каждого больного именно в своей группе. Сравнимые группы больных по своим психофизиологическим среднестатистическим результатам удалены друг от друга в пространстве на 7,3

условных единицы, что отражает значение квадрата Махаланобиса и подтверждает высокий уровень достоверности проведенной психофизиологической дифференциальной диагностики.

Таким образом, мы убеждаемся в возможности дифференциального разграничения между больными шизофренией и ШАП с последующей объективизацией результатов на психофизиологическом уровне, подтверждая, тем самым, различия в нозологической принадлежности исследуемых больных.

Следующий шаг, который может нас приблизить к пониманию структуры ШАП это попытка провести дифференциальную диагностику между аффектдоминантной и шизодоминантной формой ШАП до начала терапии, подтверждая, тем самым, справедливость клинического разграничения по средним значениям и их стандартным отклонениям. Результаты разности средних и вычисленного значения Т по показателям ИУ, ПС, ФО позволяют выделить наиболее значимые маркеры дифференциации. Дискриминантный анализ в виде арифметической формулы позволяет на достоверном уровне получить различия между клиническими формами ШАП, что подробно представлено в монографии [2]. Квадрат Махаланобиса равен 3,73 условных единицы подтверждает достоверность разграничения шизодоминантной формы ШАП от аффектдоминантной формы.

Заключение. Обнаруженное взаимосочетание психофизиологических маркеров (показатели ИУ 12, 13, 20) демонстрирует высокие возможности дифференциальной диагностики между сравниваемыми группами и подтверждает, вероятнее всего, более высокий витальный тонус и надежность конституциональных механизмов защиты у лиц с аффектдоминантной формой ШАП, нежели с шизодоминантной формой ШАП. В группе больных с аффектдоминантной формой ШАП регистрируется физиологически более значимое снижение функционального психофизиологического резерва (показатели ФО 1, 9, 15, 18), что может свидетельствовать косвенным образом об их большей биологической тропности к психофармакотерапии по сравнению с больными шизодоминантной формой ШАП.

Литература

1. Руев В. В., Туков А. А. Практическое применение АПК «АМСАТ-КОБЕРТ». М., 2010. 128 с.
2. Боев И. В. Шизоаффективный психоз (клиника, диагностика, психофизиология, лечение). Ставрополь, 2021. 368 с.

Старческая астения: психофизиологические и геронтологические аспекты

Бузник Г.В., Шабанов П.Д.

Институт экспериментальной медицины,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Aged asthenia: psychophysiological and gerontological aspects

Buznik Galina V., Shabanov Peter D.

Institute of Experimental Medicine, SM Kirov Military Medical Academy,
St. Petersburg, 197022, Acad. Pavlov, 12

Аннотация: Краткий обзор физиологических и психологических расстройств в пожилом возрасте с точки зрения развития астении (старческой астении – СА). Даны общие представления об астении, ее сравнение со СА с позиции физического и психического здоровья, принципы диагностики, индивидуальный план ведения пациентов, психофизиологические и фармакологические подходы к лечению СА.

Ключевые слова: старческая астения, геронтология, психофизиология.

Астенические расстройства представляют собой весьма распространенные нарушения, широко встречающиеся в клинической практике специалистов различного профиля [11]. Астения проявляется в разных клинических формах, часто сопровождаясь усложнением структуры болезненного состояния, развитием не только астенических жалоб, но и многочисленными соматическими, прежде всего, вегетативно-сосудистыми нарушениями [1]. Это создает определенные трудности в диагностике собственно астенического состояния и, следовательно, подборе эффективных средств коррекции ее проявлений.

Термин «астения» в переводе с греческого языка означает «отсутствие силы», «бессилие» [2]. В клинической практике астения может встречаться в качестве ведущего (или единственного) либо одного из многих проявлений основного заболевания [10]. Астенические проявления (синдромы) формируются в период реконвалесценции после инфекционных болезней и экзогенных интоксикаций, нередко встречаются в исходе соматических заболеваний, травм и ранений, отмечаются при многих профессиональных заболеваниях, связанных с чрезмерными нагрузками и хроническими стрессирующими воздействиями [14]. Распространенность астений в общей популяции, по данным разных исследователей, составляет от 7% до 45% в зависимости от методов их оценки. Чаще всего больные описывают астению как повышенную утомляемость.

С медицинской точки зрения астения – это аномальная, спонтанная вялость, возникающая без нагрузки, продолжающаяся долго и не проходящая после отдыха [9].

Терминологически понятие «астения», может обозначать (оцениваться как) «астеническое состояние», «астено-невротическое состояние», «астеническую реакцию адаптации», «неврастению», «неврастенический синдром», «болезнь руководителя», «синдром эмоционального выгорания», «синдром хронической усталости» и т.д. [2]. Эти варианты диагнозов соматогенных и психогенных астенических расстройств не являются эквивалентными и чаще всего имеют свои конкретные особенности [1,2,10]. В англоязычной литературе в большей мере употребляется термин «синдром хронической усталости» (fatigue syndrome или chronic fatigue syndrome), а не астенический синдром, как в России [1,6], это в определенной степени затрудняет сопоставление клинических и фармакотерапевтических данных [1,2], особенно представляемых в Кохрейновской базе данных, например, группой исследователей L.Laun и соавторов [6] на протяжении многих лет (2014-2018).

Особое место в структуре астенических расстройств занимает старческая астения (СА), рассматриваемая как ключевой гериатрический синдром (ГС), характеризующийся снижением физиологического резерва и функций организма, повышенной уязвимостью к эндо- и экзогенным факторам, потерей автономности, высоким риском неблагоприятных исходов для здоровья и смерти [1,2]. Согласно клиническим рекомендациям, составленным Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» (2018), синдром СА тесно связан с другими ГС и с полиморбидностью, потенциально обратим, влияет на тактику ведения пациента. С позиции развития СА, важным является увеличение риска неблагоприятных исходов СА, определяющихся повышенным числом госпитализаций, клинически выраженных функциональных дефицитов, смертельных случаев, физических ограничений, падений и переломов, которые встречаются при СА чаще в 1,5-2,8 раз [1,6].

Факторами риска СА являются возраст, низкий уровень физической активности, плохое питание, наличие депрессии, полипрагмазия и социальные факторы (низкий доход, одиночество, низкий уровень образования). Как правило, СА ассоциируется с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, заболеваниями суставов, дыхательных путей, злокачественными новообразованиями.

СА развивается постепенно при достаточно быстром снижении функциональной активности. Синдрому СА, как правило, предшествует преастения, проявляющаяся отдельными количественно недостаточными для диагноза СА признаками [3].

Эпидемиология СА предусматривает распространенность у людей старше 65 лет, причем у проживающие дома СА встречается сравнительно редко (10-26%), преастения – значительно чаще (41,6%), а в домах престарелых – у каждого второго (52,3%). СА достоверно чаще встречается у женщин [2,4]. В РФ после 65 лет распространенность СА колеблется в границах 21,1-43,9% (Санкт-Петербург, где имеется специализированная гериатрическая служба), причем у мужчин СА встречается лишь в 4,2-8,9% случаев.

Согласно МКБ-10, СА кодируется как R54 – Старческий возраст без упоминания о психозе, старость без упоминания о психозе, старческая астения, слабость. Классификационные построения СА исходят из традиций национальной оценки болезней. В зависимости от функциональной активности выделяют СА легкой, умеренной и тяжелой степени [4].

Клиническая шкала СА включает 9 степеней [13]:

1. Отличное состояние здоровья.
2. Хорошее состояние здоровья: заболевания в неактивной фазе, нередко выполняют физические упражнения.
3. Удовлетворительное состояние здоровья: хронические заболевания хорошо контролируются лечением, активность нерегулярная.
4. Преастения: физическая активность (ФА) ограничена, медлительность, повышенная утомляемость, в основном независимы от посторонней помощи, мобильность снижена, единичные ГС.
5. Легкая СА: более медлительны, при инструментальной активности нуждаются в помощи и зависимы от неё, ФА сохранена или незначительно снижена, множественные ГС, возможна легкая деменция.
6. Умеренная СА: необходима помощь при ведении хозяйства, сложности в подъеме по лестнице, помощь при гигиенических процедурах, зависимость от посторонней помощи, ФА снижена, множественные ГС, возможна деменция от легкой до тяжелой.
7. Тяжелая СА: полностью зависимы от помощи, невысокий риск смерти в ближайшие 6 месяцев, ФА значительно снижена, множественные ГС, возможна деменция от легкой до тяжелой.
8. Очень тяжелая СА: полная зависимость, обычно не восстанавливаются даже после легкой болезни, множественные ГС, возможна деменция от легкой до крайне тяжелой.
9. Терминальное состояние: расчётная продолжительность жизни менее 6 месяцев, уровень зависимости от посторонней помощи различный, возможны множественные ГС, возможна деменция от легкой до крайне тяжелой.

В клинической картине наиболее значимыми признаками СА являются: непреднамеренное снижение веса на 4,5 кг и более за прошедший

год, падения, недержание мочи, развитие делирия, деменция, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности.

Признаками и симптомами, указывающими на синдром СА или повышенный риск его формирования являются [7] следующие факторы и проявления:

а) клинические проявления: непреднамеренная потеря веса (особенно $\geq 4,5$ кг за год), недержание мочи, потеря аппетита, саркопения, остеопороз, снижение зрения или слуха, хроническая боль, повторные вызовы скорой медицинской помощи или госпитализации.

б) Психоэмоциональные признаки и симптомы: делирий, когнитивные нарушения/деменция, депрессия, поведенческие нарушения, нарушенный режим сон/бодрствование.

в) Функциональные признаки и симптомы: зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности, недавнее падение, страх падений, нарушение равновесия, повышенная утомляемость, снижение физической активности/выносливости,

г) отношение к лекарствам и алкоголю: факторы, предрасполагающие к нежелательным лекарственным реакциям, полипрагмазия, увеличение потребления алкоголя.

д) Социальные факторы: социальная изоляция, изменение жизненных обстоятельств, изменение в поддержке семьи/опекуна, пребывание ухаживающего лица в состоянии стресса.

Выявление СА не должно приводить к отказу от диагностического поиска заболеваний и синдромов, вносящих вклад в клинику и функциональное состояние. Диагностика СА подразумевает выполнение ряда этапов, куда включены скрининг (выполняется любым медработником) и комплексная гериатрическая оценка (проводится гериатром, медсестрой, врачом мультидисциплинарной команды).

Скрининг СА основан, прежде всего, на учете частых жалоб (повышенная утомляемость, снижение активности, нарастание затруднений при ходьбе, изменение походки, обусловленные хроническими заболеваниями и ГС). Для СА характерно постепенное прогрессирование симптомов [7].

Индивидуальный план ведения пациента со СА включает рекомендации по поддержанию физической активности, питания, когнитивного тренинга, дополнительные обследования и консультации в соответствии с ГС и состояниями, влияющими на течение старческой астении, коррекцию ГС и цель-ориентированное лечение хронических заболеваний; оптимизацию терапии с учетом STOPP/START-критериев и при необходимости консультация клинического фармаколога, использование средств и методов адаптации (трость, ходунки, протезирование и ортезирование, очки, слуховой аппарат и др.), организацию безопасного быта, направление на реабилитационные мероприятия, уровень потребности в социаль-

но-бытовой помощи и долговременном уходе, оценку потребности в медицинском патронаже и паллиативной помощи. Проводят обсуждение плана ведения с пациентом и/или родственниками/опекунами (при возможности). Индивидуальный план ведения передается врачу, непосредственно наблюдающему пациента, для обеспечения совместного преемственного долгосрочного наблюдения [12].

Повторные плановые обследования рекомендовано проводить не реже 1 раза в год, внеплановые – при ситуациях, значимо влияющих на функциональное состояние пациента, перед плановым хирургическим вмешательством.

При выборе тактики лекарственной терапии СА следует учитывать хронические и/или острые заболевания, гериатрические синдромы, результаты оценки функционального статуса, когнитивные и эмоциональные нарушения, социальные проблемы, жизненные приоритеты пациента. Ориентируются на достижение оптимального качества жизни и независимость от посторонней помощи. Проводят мониторинг появления/усугубления ГС для оценки безопасности терапии [5,8]. Основное внимание уделяют лечению сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с синдромом СА (артериальная гипертония, аритмии, антиромботическая терапия, назначение статинов, лечение сахарного диабета 2-го типа (преимущество за препаратами первой линии), инсулинотерапия, препараты антидементной направленности (мемантин, донепезил, ривастигмин), при болевом синдроме анальгетики, антидепрессанты и нейролептики по показаниям.

Литература

1. Бузник Г. В., Шабанов П. Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2020. Т.17, №3. С.17-30.
2. Шабанов П. Д., Бузник Г. В., Байрамов А. А. Фармакотерапия астенического синдрома средствами метаболической терапии: рекомендации для врачей. СПб.: ВМедА, 2020. 76 с.
3. Belkhair J. Atypical chronic myeloid leukemia BCR-ABL 1 negative: A case report and literature review / J. Belkhair, A. Raissi, H. Elyahaoui et al. // Leuk. Res. Rep. 2019. Vol.12. P. 100172.
4. Breymann C. Treatment of Iron Deficiency in Women / C. Breymann, T. Römer, J. W. Dudenhausen // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013. Vol.73, N 3. P. 256-261.
5. Koutsimani P., Montgomery A., Georganta K. The Relationship Between Burnout, Depression, and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis // Front. Psychol. 2019. Vol.10. P. 284.
6. Larun L. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome (individual patient data) / L. Larun, J. Odgaard-Jensen, K.G. Brurberg et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol.2018, N 12. CD011040.

7. Légaré F. Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals / F. Légaré, R. Adekpedjou, D. Stacey et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 2018, N 7. CD006732.

8. Leyton E., Pross H. Chronic Fatigue Syndrome: Do herbs or homeopathy help? // *Can. Fam. Physician.* 1992. Vol.38. P. 2021-2026.

9. Neumeister B. Virale Infektionen//Klinikleitfaden Labordiagnostik.2018.P.633-696.

10.Panossian A., Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity // *Pharmaceuticals (Basel).* 2010. Vol.3, N 1. P. 188-224.

11.Rousseau M.-C., Baumstarck K., Billette de Villemeur T., Auquier P. Evaluation of quality of life in individuals with severe chronic motor disability: A major challenge // *Intractable Rare Dis. Res.* 2016. Vol.5, N 2. P. 83-89.

12.Scherr, J. Bewegung und Erkrankungen des Immunsystems // *Körperliche Aktivität und Gesundheit.* 2017. P. 249-264.

13.Stangel M. Towards the implementation of ‘no evidence of disease activity’ in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model / M. Stangel, I.K. Penner, B.A. Kallmann et al. // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2015. Vol.8, N 1. P. 3-13.

14. Xiao Z. Efficacy and safety of Jianpishengsui for chemotherapy-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial / Z. Xiao, L. Hu, J. Lin et al. // *Trials.* 2020. Vol.21. P. 94.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.96.99

Диагностика мозговой дисфункции у детей с сахарным диабетом 1-го типа на этапе декомпенсации заболевания

^{1,2}*Быков Ю.В., ¹Батурич В.А.*

¹Ставропольский государственный медицинский университет,
Минздрава России, 355017, улица Мира, 310, prof.baturin@gmail.com

²Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филлипского,
Ставрополь, 355002, улица Пономарева 5

Diagnosis of brain dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus at the stage of disease decompensation

Bykov Y.V., Baturin V.A.

Аннотация. Обследовано 54 подростка, из них 27 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа после перенесенного диабетического кетоацидоза (ДКА) и 27 условно здоровых пациентов. Проведена диагностика церебральной недостаточности по Монреальской когнитивной шкале и нейропсихологический скрининг с целью оценки минимальной мозговой дисфункции. Обнаружено, что пациенты с СД 1-го типа, после перенесенного ДКА имели достоверное снижение когнитивных функций – 22 (21-24) баллов, по сравнению с условно здоровыми детьми 29 (28-30) баллов ($p=0,000$). Выявлены достоверные нарушения по праксису ($p=0,0019$) и письму ($p=0,000$) у пациентов с СД 1-го типа, что говорит о наличии минимальной

мозговой дисфункции на этапе декомпенсации заболевания. Показана корреляционная связь между выявленной мозговой дисфункцией, длительностью заболеванием СД 1-го типа и количеством экстренных госпитализаций с ДКА в анамнезе.

Ключевые слова: сахарный диабет, мозговая дисфункция, декомпенсация.

Введение. На сегодняшний день фиксируется рост распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа у детей и подростков во всем мире, в том числе и на территории нашей страны [1]. Особую озабоченность вызывает поражение центральной нервной системы, как одного из основных осложнений СД 1-го типа в детском возрасте [2]. Известно, что дети с СД 1-го типа подвержены риску дефицита нейрокогнитивных функций по сравнению со сверстниками без данной патологии, особенно в области памяти, обучения и исполнительных функций [3]. Выяснение факторов риска нейрокогнитивной дисфункции у детей с СД 1-го типа имеет решающее значение, поскольку эти результаты имеют важное значение для последующей терапевтической тактики и профилактических мер [4]. В предыдущих работах нами показано, что повышение аутоантител к белку S-100B на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) является результатом стрессового повреждения головного мозга и служит маркером развития диабетической энцефалопатии у детей с СД 1-го типа [5]. В этом исследовании мы попытались выявить клинические критерии в нарушении работы головного мозга у данного контингента больных.

Материал и методы. В исследование были включены 54 подростка, в возрасте от 14 до 18 лет: средний возраст $16,9 \pm 1,83$ лет, из них 29 мальчиков и 25 девочек. В группу исследования (I группа: больные СД) были включены 27 подростков: 16 мальчиков и 11 девочек, средний возраст которых составил $16,5 \pm 1,69$ лет. Все подростки из группы исследования с СД 1-го типа были госпитализированы в экстренном порядке в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ), в тяжелом состоянии, на фоне декомпенсации основного заболевания, с проявлениями ДКА. У подростков из группы исследования оценивали: среднюю длительность заболевания СД 1-го типа, которая составила $7,1 \pm 0,32$ лет; среднее число госпитализаций в ПРИТ с проявлениями ДКА в экстренном порядке в анамнезе, которое оставило $4,6 \pm 0,19$ раз.

В контрольную группу (II группа: условно здоровые дети) вошли 27 подростков (средний возраст $16,9 \pm 1,78$ лет, 13 мальчиков и 14 девочек). Дети из II группы были госпитализированы в клинику в плановом порядке по поводу обследования на фоне гастроэнтерологической патологии.

Уровень когнитивной функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (МКШ). Оценку в 26 баллов и более относили к норме. Минимальную мозговую дисфункцию (ММД) оценивали по «Схеме нейро-

психологического скрининга для школьников для выявления ММД в процессе нарушений» (праксис и письмо). Степень нарушений оценивали по балльной системе от 0 до 5 (0 баллов – отсутствие нарушений, 5 баллов – максимальные нарушения).

Для сравнительного анализа количественных признаков двух групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Также проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов по МКШ показал, что подростки с СД 1-го типа, после перенесенного ДКА, имели явное нарушение когнитивных функций. Средние баллы по МКШ у пациентов из I группы исследования составили 22 [21-24], что было достоверно ниже ($p=0,000$) по сравнению с детьми из II группы, у которых этот показатель составил 29 [28-30] баллов.

При диагностике ММД, выявлена существенная разница между пациентами с СД 1-го типа и условно здоровыми детьми. Средние показатели степени нарушений по праксису у пациентов I группы составили 1,5 [0-2], баллов, что было достоверно выше ($p=0,0019$), по сравнению с отсутствием нарушений у детей из II группы. Средние показатели степени нарушения по письму у подростков из группы исследования, были также достоверно выше ($p=0,000$), по сравнению с подростками из группы сравнения и оставили соответственно: 1,2 [0-1,5] и 0 баллов.

Обнаружена достоверная корреляция между когнитивным дефицитом, выявленным по МКШ, длительностью заболевания ($r=-0,834530$) и количеством госпитализаций в ПРИТ в экстренном порядке с ДКА в анамнезе ($r=-0,890947$). Средние показатели степени нарушения по письму (нейропсихологический скрининг) достоверно коррелировали с когнитивными нарушениями по ШКГ ($r=-0,432033$), длительностью заболевания ($r=0,462996$) и количеством госпитализаций в ПРИТ в экстренном порядке с ДКА в анамнезе ($r=0,400007$).

Выводы. Выявленные нами проявления когнитивного дефицита и ММД, свидетельствуют о том, что у детей на этапе декомпенсации СД 1-го типа, имеются нарушения в работе головного мозга. Данная мозговая дисфункция является результатом острого поражения головного мозга после перенесенного ДКА, протекавшего с элементами церебральной недостаточности, которая была отмечена и другими авторами [6]. С другой стороны, выявленные нами эпизоды неконтролируемой гипергликемии в анамнезе (частые ДКА и экстренные госпитализации), которые оказались связанными с выраженностью мозговой дисфункции, также могут утяжелять недостаточность в работе головного мозга у данного контингента пациентов по ходу течения заболевания. Максимально ран-

няя диагностика мозговой дисфункции у детей с СД 1-го типа, может иметь не только терапевтическое, но и профилактическое значение.

Литература

1. Petryaykina E.E., Laptev D.N., Vorontsova I.G., Demidov N.A., Ryapolova Yu.A. Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents in Moscow. Data from the Moscow Segment of the Federal Register of Diabetic Patients 2015-2020 // Probl Endokrinol (Mosk). 2021. Vol. 67(6). P. 113-123.

2. Mauras N., Buckingham B., White N.H., Tsalikian E., Weinzimer S.A., Jo B., Cato A., Fox L.A., Aye T., Arbelaez A.M., Hershey T., Tansey M., Tamborlane W., Foland-Ross L.C., Shen H., Englert K., Mazaika P., Marzelli M., Reiss A.R. Affiliations expand Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study // Diabetes Care 2021. Vol. 44(4). P. 983-992.

3. Broadley M.M., White M.J., Andrew B. A systematic review and meta-analysis of executive function performance in type 1 diabetes mellitus // Psychosomat Med. 2017. Vol. 79(6). P. 684-696.

4. Jaser S.S., Jordan L.C. Brain Health in Children with Type 1 Diabetes: Risk and Protective Factors // Curr Diab Rep. 2021. Vol. 21(4). P. 12.

5. Быков Ю.В., Углова Т.А. Аутоантитела к белку S-100B как предиктор тяжести течения сахарного диабета 1 типа у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 17, вып. 1. С. 31-33.

6. Nevo-Shenker M., Shalitin S. The Impact of Hypo- and Hyperglycemia on Cognition and Brain Development in Young Children with Type 1 Diabetes // Horm Res Paediatr. 2021. Vol. 94(3/4). P. 115-123.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.99.103

Острый психический стресс влияет на обмен моноаминов в дофаминергической системе мозга у крыс

*Бычков Е.Р., Карпова И.В., Лебедев А.А., Тиссен И.Ю., Крицкая Д.В.,
Далиев Б., Лебедев В.А., Хныченко Л.К., Цикунов С. Г., Шабанов П.Д.*

Институт экспериментальной медицины,
Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12

Acute mental stress affects monoamine metabolism in the brain dopaminergic system in rats

Bychkov Evgeny R., Karpova Inessa V., Lebedev Andrew A., Tissen Iliy Yu., Kritskaya D.V., Daliev Bahodir B., Lebedev Viktor A., Khnychenko Larisa K., Tsikunov Sergey G., Shabanov Peter D.

Institute of Experimental Medicine, Russia, St. Petersburg, st. Acad. Pavlova, 12

Аннотация. Целью настоящего исследования являлся сравнительный анализ содержания дофамина и его метаболитов в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки у крыс на 3, 7 и 14 дни после острого психогенного воздействия ситуации гибели партнера при предъявлении хищника. Группу крыс помещали в террариум к тигровому питону. Определение содержания моноаминов

и их метаболитов проводили методом ВЭЖХ. Обнаружены изменения на 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. На 3-й день после стрессорного воздействия достоверных изменений обнаружено не было. Вывод: изменения содержания медиаторов и их обмена после предъявления хищника развиваются постепенно, в вентральной области покрышки отмечалось повышение активности систем дофамина и серотонина на 7-й день после предъявления хищника, а в стриатуме и префронтальной коре – снижение их активности на 14-день, отражая развитие депрессивно-подобных состояний и посттравматического стрессорного расстройства.

Ключевые слова: стресс, хищник, дофамин, серотонин, мезокортикальная система, стриатум.

Введение. Стрессорный ответ проявляется сдвигом различных систем и показателей, в том числе обмена моноаминов головного мозга [1,4]. К образованиям мозга, высоко чувствительным к стрессорным воздействиям, относят структуры дофаминергической системы [5]. Одной из наиболее адекватных моделей острого психогенного воздействия у животных является ситуация гибели партнера при предъявлении хищника [2,3].

Целью исследования являлся сравнительный анализ содержания дофамина и его метаболитов в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки у крыс на 3, 7 и 14 дни после острого психогенного воздействия ситуации гибели партнера при предъявлении хищника.

Материалы и методы. В работе было использовано 28 крыс-самцов линии Вистар. Крысы, содержащиеся в 1-й клетке, не подвергались стрессорному воздействию и служили контролем ($n=7$). К животным, содержащимся в 3-х клетках ($n=21$) применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Для этого всех крыс одновременно помещали в террариум (1,2 x 0,7 x 1 м) к тигровому питону. После того, как одно животное погибло в результате удовлетворения его пищевых потребностей, остальных крыс забирали из террариума [3]. На 3-й ($n=6$), 7-й ($n=7$) и 14-й ($n=7$) день после предъявления хищника крыс декапитировали и выделяли структуры мозга. Содержание дофамина (ДА), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), серотонина (5-ГТ) и гидроксиндолоуксусной кислоты (5-ГИУК) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД).

Результаты и их обсуждение. У крыс в префронтальной коре достоверные изменения наблюдались только на 14-й день после предъявления хищника (рис. 1). Содержание ДОФУК на 14-й день после предъявления хищника снижалось ($p<0,05$). При этом содержание ДОФУК в префронтальной коре на 14-й день было достоверно ниже по сравнению показателями, измеренными через 7 дней после стрессорного воздействия ($p<0,05$). Показатель ДОФУК/ДА также снижался только на 14-й день ($p<0,05$) (рис. 1). Содержание 5-ГИУК снижалось ($p<0,05$) по сравнению с показателями у интактных крыс.

ПРЕФРОНТАЛЬНАЯ КОРА

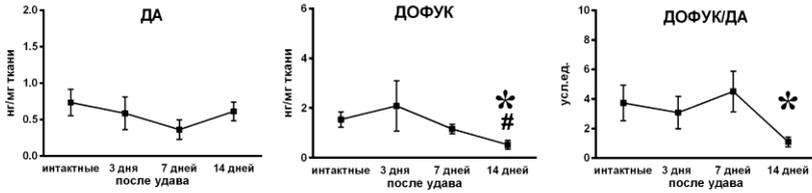


Рис. 1. Содержание дофамина и его метаболита ДОФУКв префронтальной коре мозга на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника.

* $p < 0,05$ – отличия от показателя, измеренного у интактных крыс; # $p < 0,05$ – отличия от показателя, измеренного через 7 дней после стрессорного воздействия

У крыс в стриатуме достоверные изменения наблюдались только на 14-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных (интактных) животных. В первые две недели после предъявления хищника достоверных различий отмечено не отмечено. Соотношение ДОФУК/ДА снижалось с $1,11 \pm 0,22$ до $0,71 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями, измеренными через 7 дней после стрессорного воздействия (рис. 2).

У крыс в вентральной области покрышки достоверные изменения наблюдались на 7-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных животных (рис. 3). Отношение содержания ДОФУК/ДА на 7-й день после предъявления хищника повышалось ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, измеренными у интактных крыс (рис. 4).

СТРИАТУМ

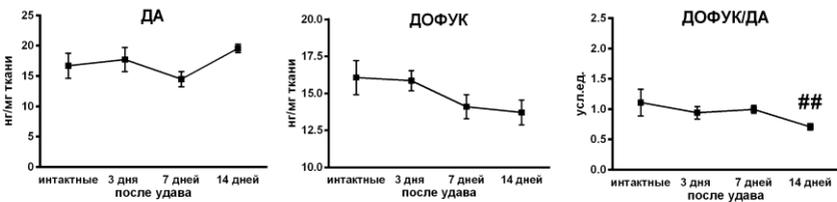


Рис. 2. Содержание дофамина и его метаболита ДОФУК в стриатуме головного мозга на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника.

$p < 0,01$ – отличия от показателя, измеренного через 7 дней после стрессорного воздействия

ВЕНТРАЛЬНАЯ ОБЛАСТЬ ПОКРЫШКИ

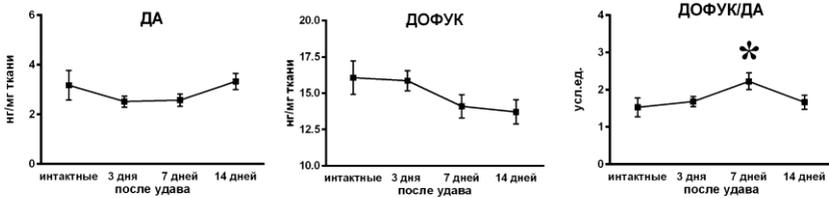


Рис. 4. Содержание дофамина и его метаболита ДОФУК в вентральной области покрышки среднего мозга на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника

$p < 0,01$ – отличия от показателя, измеренного у интактных крыс

Заключение. В настоящей работе обнаружены изменения содержания моноаминов и их метаболитов в структурах мозга только на 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. Это доказывает, что изменения состояния моноаминергических систем после предъявления хищника развиваются постепенно, отражая отсроченное развитие депрессивноподобного состояния. В вентральной области покрышки отмечалось повышение активности систем ДА и 5-ГТ на 7-й день после стрессорного воздействия. В стриатуме и префронтальной коре наблюдались противоположные и более поздние изменения – снижение активности систем ДА и 5-ГТ на 14-й день после предъявления хищника. Можно предположить, что воздействие острого стресса предъявления хищника на состояние моноаминергических систем связано с протеканием начальной адаптивной реакции и активации структур ствола головного мозга, и последующей дезадаптацией – снижением активности структур конечного мозга, отражающем развитие посттравматического стрессорного расстройства.

Литература

1. Пшенникова М. Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // Патол. физиология и экспер. терапия. 2011. №4. С. 7-16.
2. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Ключева Н.Н., Виноградова Т.В., Денисенко А.Д. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. №4 (14). С. 32-41 doi: 10.17816/RCF14432-41
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 1. С. 65-74. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

4. McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialog. Clinical Neurosci.* 2006. Vol.8. N4. Pp. 367-381. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen.

5. Mora F., Segovia G., Del Arco A. [et al.] Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration *Brain Res.* 2012. Vol. 1476. P. 71-85. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.049.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.103.106

Особенности проявления соматических и когнитивных нарушений у лиц юношеского возраста, перенесших COVID-19

*Варич Л.А., Брюханов Я.И., Серый А.В., Солодухин А.В.,
Черных И.В.*

Кемеровский государственный университет,
650000, Кемерово, ул. Красная, 6, varich2002@mail.ru

Peculiarities the somatic and cognitive disorders manifestation in young people who underwent COVID-19

Varich L.A., Brukhanov Y.I., Sery A.V., Solodukhin A.V., Chernykh I.V.

Kemerovo State University, 650000, Kemerovo, Krasnaya, 6, varich2002@mail.ru

Аннотация: В статье описываются особенности проявления соматических и когнитивных нарушений у лиц юношеского возраста, перенесших COVID-19. Показано, что у недавно перенесших заболевание студентов отмечается ухудшение показателей, отражающих функциональное состояние нервной системы, выражающееся в снижении скорости реагирования на предъявляемые стимулы при сохранении достаточно высоких значений когнитивных показателей. Для студентов, переболевших более года назад, характерно выраженное ухудшение показателей памяти и внимания на фоне снижения работоспособности головного мозга.

Ключевые слова: юношеский возраст, коронавирусная инфекция, когнитивные и соматические нарушения, показатели вариабельности сердечного ритма.

Введение. Различные последствия и осложнения у лиц, переболевших COVID-19, могут встречаться не только в зрелом, но и в юношеском возрасте. Деструктивные явления, связанные с действием зоонозного бетакоронавируса SARS-CoV-2, отмечаются во многих органах, обеспечивающих жизнедеятельность организма человека, в том числе в головном, спинном мозге и сердечно-сосудистой системе. Особенностью течения заболевания является и то, что коронавирус чаще других вирусных респираторных инфекций оказывает негативное влияние на центральную нервную систему (ЦНС), вызывая многочисленные когнитивные нарушения [3].

Цель работы заключалась в изучении особенностей проявления соматических и когнитивных нарушений у лиц юношеского возраста, перенесших COVID-19.

Организация и методы исследования. В исследовании приняли участие 60 человек, являющихся студентами высшего учебного заведения, в возрасте $20 \pm 1,5$ лет. Среди обследуемых проводилось анкетирование, оценка показателей variability сердечного ритма (BCP) и психофизиологического статуса.

Для оценки постковидного синдрома использовался модифицированный опросник «Long COVID Symptom Tool» [5], адаптированный под выявление изменений работы CCC и общего состояния респондента в целом.

Анализ функционального состояния CCC и его адаптивных возможностей проводился по показателям variability сердечного ритма с помощью автоматизированной кардиоритмографической программы «ORTO Expert» [1]. Оценивались такие статистические показатели: Mo (с) – мода, отражает доминирующий уровень функционирования синусового узла; AMo (%) – амплитуда моды, обусловлена в основном степенью активации симпатического отдела вегетативной нервной системы; SDNN (мс) – стандартное отклонение R-R интервалов, указывает на суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы; RMSSD (мс) – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных интервалов R-R, характеризует активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; ИН (усл. ед.) – индекс напряжения, позволяет оценить степень напряжения и централизации управления сердечным ритмом; X (мс) – вариационный размах, связан с активностью парасимпатического отдела нервной системы; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Оценка психофизиологических показателей проводилась с помощью автоматизированной программы «PФК» [2]. Определялись такие показатели как: простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР, мс), сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР, мс), работоспособность головного мозга (РГМ, кол-во сигналов), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП НП, с), реакция на движущийся объект (РДО, мс), объём внимания (ОВ, балл), зрительная кратковременная память на слова и числа (балл), оперативная память и языковое мышление (балл).

Исходя из опроса все студенты были разделены на две группы: 1 группа - лица, переболевшие COVID-19; 2 группа – лица, не переносившие данного заболевания (контрольная).

Результаты исследования. Результаты сравнительного анализа показателей соматического статуса обследуемых выявили отличия по основным изучаемым характеристикам (табл. 1).

Таблица 1

Показатели соматического статуса лиц юношеского возраста, перенесших COVID-19 (в процентах)

Показатели	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=28)	p
Ухудшение памяти	48	4	0,01
Ухудшение зрения	20	-	0,01
Ухудшение слуха	16	-	0,05
Деформация вкуса/запаха	52	4	0,01

По результатам оценки показателей соматического статуса у лиц, перенесших COVID-19 выявлено, что наиболее распространённым постковидным нарушением является деформация вкуса и/или запаха и ухудшение памяти, что согласуется с данными аналогичных исследований [4].

Оценка нейродинамических характеристик показала ухудшение функционального состояния ЦНС студентов, перенесших коронавирусную инфекцию, выражающееся в снижении уровня ПЗМР и РГМ, преобладании процессов торможения над возбуждением.

Отмечены различия по показателям ВСР студентов двух групп: лица, вошедшие в первую группу, отличаются более высокими значениями показателей, отражающих симпатические влияния на сердечный ритм, особенно эти различия выражены в ортостазе (табл. 2).

Таблица 2

Показатели variability сердечного ритма лиц юношеского возраста, перенесших COVID-19

Показатели	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=28)	p
Mo в покое, сек	0,826±0,026	0,840±0,03	
SDNN в покое, мс	0,056±0,005	0,07±0,02	
AMo в покое, %	40,89±3,47	42,14±4,22	
ИH в покое, усл.ед	122,52±35,71	166,8±31,58	
ΔX в покое, сек	0,292±0,025	0,29±0,05	
RMSSD в покое, мс	0,052±0,006	0,06±0,01	
ЧСС в покое, уд/мин	73,858±2,18	72,91±2,16	
Mo в орто, сек	0,641±0,022	0,67±0,02	
SDNN в орто, мс	0,035±0,003	0,05±0,01	
AMo в орто, %	56,89±3,94	52,73±3,9	
ИH в орто, усл.ед	399,25±85,82	321,46±61,54	0,05
ΔX в орто, сек	0,163±0,016	0,23±0,04	0,05
RMSSD в орто, мс	0,018±0,002	0,03±0,001	0,05
ЧСС в орто, уд/мин	95,46±3,01	91,69±3,22	

Выраженные отличия по показателям ВСР при выполнении ортостатической пробы могут указывать на тот факт, что ССС студентов, перенесших короновирусную инфекцию, реагирует на предлагаемую дозированную нагрузку более выраженными сдвигами в регуляции вегетативных функций в сторону симпатического отдела ВНС.

В ходе исследования испытуемые, переболевшие COVID-19, были разделены на группы в зависимости от времени перенесенного заболевания: группа 1 (1-6 месяцев после болезни), группа 2 (6-12 месяцев после болезни), группа 3 (12 и больше месяцев).

Проведенная сравнительная оценка нейродинамических и когнитивных характеристик показала, что у студентов, недавно перенесших заболевание, отмечается ухудшение показателей, отражающих функциональное состояние нервной системы (ПЗМР, СЗМР), выражающееся в снижении скорости реагирования на предъявляемые стимулы при сохранении достаточно высоких значений когнитивных показателей. Тогда как, для студентов, переболевших более года назад, характерно выраженное ухудшение показателей памяти и внимания на фоне снижения работоспособности головного мозга.

Заключение. Таким образом, можно говорить о том, что постковидные изменения когнитивных функций имеют пролонгированный характер и проявляются в более поздний период после перенесенного заболевания относительно соматических нарушений, которые выявляются непосредственно во время заболевания или сразу после него.

Литература

1. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2001. № 3. С. 106-127.
2. Блинова Н. Г. Практикум по психофизиологической диагностике: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Н. Г. Блинова, Л. Н. Игишева, Н. А. Литвинова, А. И. Фёдоров – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2000. 128 с.
3. Никифоров В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 2020. 48 с.
4. Пизова Н. В. Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID19 // Медицинский совет. 2021. №4. С. 69-77.
5. Чучалин А. Г. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации / А.Г. Чучалин, А.С. Аметов, Г.П. Арутюнов, О.М. Драпкина и др. // Пульмонология, 2021. 31 (5). С. 599–612.

Роль вегетативной регуляции в формировании психофизиологических показателей у девушек

Васильева Ю.А., Смелышева Л.Н.

Курганский государственный университет, Курган, ул. Советская, 63, стр. 4,
iuliia_vasilieva_1990@mail.ru

The role of autonomic regulation in the formation of psychophysiological indicators in girls

Vasilyeva Yulia A., Smelysheva Lada N.

Аннотация: Исследование посвящено изучению психофизиологических показателей у девушек в зависимости от исходного тонуса ВНС. В исследовании изучены сенсомоторные реакции и уровень тремора у девушек с различным исходным тономусом ВНС в условиях фоновой нагрузки. Установлено влияние исходного тонуса ВНС на время, вид и сложность сенсомоторных реакций.

Ключевые слова: сенсомоторные реакции, время реакции, тремор, вариабельность сердечного ритма.

Введение. Вегетативная нервная система является неотъемлемой частью целостной нервной системы. В тоже время наиболее простым и широко используемым маркером функционального состояния ЦНС является оценка сенсомоторных реакций [5].

Организация и методы исследования. В исследовании приняли участие 50 девушек-студенток Курганского государственного университета в возрасте 18–20 лет. Исследование исходного тонуса ВНС проводилось на аппаратно-программном комплексе «Варикард». На основании достоверных различий показателей SDNN, Mo, AMo, MxDMn, pNN50, ИН, все обследованные девушки были разделены на три группы: ваготоники (15 студенток), нормотоники (19 студенток) и симпатотоники (16 студенток) [2]. Тесты: «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР), «Слухо-моторная реакция» (СМР), «Реакция выбора» РВ и звуковой вариант корректурной пробы (КП) на аппаратно-программном комплексе «НС-Психотест». Данные тесты предназначены для изучения особенностей функционального состояния вегетативных реакций, силы уравновешенности и подвижности нервных процессов ЦНС, скорости реакции, уровня работоспособности и устойчивости внимания [4]. С помощью аппаратно-программного комплекса «НС-Психотест» также оценивался уровень статического и динамического тремора (методики «Контактная треморометрия» «Контактная координациометрия по профилю»).

Результаты исследования. В качестве основного показателя сенсомоторных реакций нами было выбрано время выполнения простых и сложных сенсомоторных реакций, т.к. время реакций рассматривают как интегративный показатель функционального состояния ЦНС, отражаю-

щий основные свойства нервной системы (возбудимость, лабильность, реактивность), а также как показатель, характеризующий скорость двигательных процессов [1] (табл. 1).

Таблица 1

Показатели времени сенсомоторных реакций у девушек с различным исходным тонусом ВНС в условиях фоновой нагрузки (M±m) (n = 50)

Показатель	Общая группа	В (n = 15)	Н (n = 19)	С (n = 16)
ПЗМР, мс	206,28±2,77	196,0 ±3,61	211,29±5,43*	241,34±7,46*
СМР, мс	159,75±3,78	148,13±5,3	162,44±4,43*	166,03±6,61*
РВ, мс	315,22±6,05	356,8±15,41	337,1±7,4	306,2 ± 11,77*/**
КП, мс	345,84±3,33	356,86±4,44	332,15±5,67*	357,5±8,84**

Примечание: * p < 0,05, различия достоверны относительно группы ваготоников; ** p < 0,05, различия достоверны относительно группы нормотоников.

Из полученных данных следует, что девушки с ваготонией имеют более высокую скорость реагирования на простые зрительные и слуховые стимулы. Однако, наименьшее время сложной РВ установлено у симпатотоников, а наименьшее время КП наблюдалось в группе нормотоников (p<0,05). Следует отметить, что сенсомоторная реакция у обследованных девушек носит мало-стабильный характер, так как стандартные отклонения, полученные в ходе работы, оценивалось высоким уровнем. Наибольшая нестабильность простых сенсомоторных реакции отмечалась у нормотоников. (p<0,05).

Интерес представляло не только время выполнения исследуемых реакций, но и количество ошибок в процессе выполнения сенсомоторных тестов, изменение точности (правильности) сенсомоторных реакций регистрируется при воздействии различных внешних стимулов на ЦНС (табл.2) [3]. Полученные нами результаты точности выполнения тестов говорят о том, что группа симпатотоников обладают меньшей концентрированностью вниманием при выполнении зрительных тестов ПЗМР и РВ. В тоже время ваготоники допустили меньшее число ошибочных ответов СМР.

Таблица 2

Показатели ошибок сенсомоторных реакций у девушек с различным исходным тонусом ВНС в условиях фоновой нагрузки (M±m) (n = 50)

Показатель	Общая группа	В (n = 15)	Н (n = 19)	С (n = 16)
ПЗМР	5,2±0,27	4,8±0,46	5,1±0,48	7,31±0,27**/*
СМР	8,99±0,59	6,93±0,94	10,21±0,87*	11,18±1,53*
РВ	12,36±0,84	11,6±1,24	13,0±1,09	17,0±1,68**/*
КП	3,81±0,33	5,66±0,64	4,1±0,53	5,62±0,74

Примечание: * p < 0,05, различия достоверны относительно группы ваготоников; ** p < 0,05, различия достоверны относительно группы нормотоников.

В результате исследования уровня тремора нами установлены достоверные различия показателей статистического тремора в зависимости от исходного тонууса ВНС (табл. 3). Симпатотоники допустили большее количество касаний, чем ваготоники и нормотоники, а также наибольшее количество касаний в секунду, что свидетельствует о наличии наибольшей частоты и амплитуды тремора и меньшей выраженности способности к выполнению точной, сложнокоординированной деятельности ($p \leq 0,05$).

Таблица 3

Показатели контактной треморометрии и контактной координациометрии у девушек с различным исходным тонуусом ВНС в условиях фоновой нагрузки ($M \pm m$) (n = 50)

Показатель	Общая группа	В (n = 15)	Н (n = 19)	С (n = 16)
Показатели контактной треморометрии				
Количество касаний	67,97 ± 2,1	60,33 ± 2,88	67,78 ± 2,86	81,75 ± 3,35**/*
Среднее количество касаний в с	3,3 ± 0,12	3,0 ± 0,29	3,2 ± 0,2	3,87 ± 0,22**/*
Средняя продолжительность касаний в с	0,3 ± 0,02	0,26 ± 0,44	0,28 ± 0,03	0,35 ± 0,22*
Показатели контактной координациометрии				
Продолжительность координ., мс	20,48±0,69	20,13 ± 1,5	20,68 ± 1,7	20,56 ± 1,21
Количество касаний	25,91±1,12	29,93 ± 3,15	24,21 ± 1,69	28,31 ± 1,97
Среднее количество касаний в с	1,37±0,08	1,51 ± 0,19	1,39 ± 0,16	1,28 ± 0,11
Средняя продолжительность касаний в с	0,12±0,01	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,04	0,13 ± 0,01

Примечание: * $p < 0,05$, различия достоверны относительно группы ваготоников; ** $p < 0,05$, различия достоверны относительно группы нормотоников.

Также в группе симпатотоников установлено наибольшее значение средней продолжительности касаний в секунду, что указывает на низкий уровень сенсорного контроля над движениями ($p < 0,05$) у девушек с преобладанием симпатического отдела ВНС. При анализе показателей контактной координациометрии у девушек достоверных различий не установлено.

В нашем исследовании установлены корреляционные взаимосвязи средней силы показателей простых и сложных сенсомоторных реакций в обследуемых группах девушек. В группе ваготоников установлено 51 корреляционная связь средней силы и 3 сильные корреляционные связи исследуемых показателей.

При доминировании ваготонуса установлена сильная корреляционная связь между количества касаний при измерении динамического тремора и стабильности реагирования РВ и числа ошибок СМР, где $r=0,83$ и

$r=0,71$, соответственно, также сильная корреляционная связь стабильности реагирования РВ и числа ошибок СМР, где $r=0,75$. При нормотонусе 31 корреляционная связь средней силы, только между показателя сенсомоторных реакций. При доминировании симпатических влияний наблюдалось 32 корреляционные взаимосвязи, из них корреляционная связь средней силы числа ошибок ПЗМР и средняя продолжительность касаний в секунду при измерении динамического тремора $r=0,61$.

Заключение. Таким образом, при изучении психофизиологических показателей у девушек в условиях фоновой нагрузки установлено влияние исходного тонуса ВНС на время, тип, сложность сенсомоторных реакций и уровень статистического тремора. Девушки с ваготонией имеют более высокую скорость и точность реагирования на простые зрительные и слуховые стимулы. Уровень статистического тремора у симпатотоников отличается наибольшей частотой и амплитудой тремора и меньшей выраженности способности к выполнению точной, сложнокоординированной деятельности.

Литература

1. Багужин П. А., Шибкова Д. З. Функциональное состояние центральной нервной системы при воздействии слабоструктурированной информации. Человек. Спорт. Медицина. Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет. 2017 Т. 17, № 5.- С. 32-42.
2. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина, 2000. 55 с.
3. Коробейникова И. И. Параметры сенсомоторных реакций, психофизиологические характеристики успеваемости и показатели ЭЭГ человека // Психолог. журнал. 2000. Т. 21, №3. С. 132-136.
4. Ноздрачев А. Д., Щербатых Ю. В. Современные способы оценки функционального состояния вегетативной нервной системы // Физиология человека. 2001. №6. С.135-141.
5. Шутова С. В., Муравьева И. В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояний ЦНС. Вестник ТГУ. 2013. Т.18, вып.5. С.2831-2840.

Клинико-психологические корреляты постабстинентного состояния у больных с алкогольной зависимостью

¹Востриков В.В., ²Майорова О.В., ¹Бузник Г.В., ¹Шабанов П.Д.

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,
г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6

²Ленинградский областной наркологический диспансер
имени А.Я. Гриненко, Новое Девяткино, Ленинградская область

Clinical and psychological correlates of postabstinent state in patient with alcohol dependence

¹Vostrikov V.V., ²Maiorova O.V., ¹Buznik G.V., ¹Shabanov P.D.

¹SM Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedeva str., 6

²Leningrad Regional Narcological Dispensary, Leningrad Region, Novoe Devyatkiino

Аннотация: У больных алкоголизмом в постабстинентном состоянии клинико-психологическими методами выявлено наличие депрессивного эпизода среднего уровня (14,1±0,4 балла) по типу малого депрессивного эпизода (тест Гамильтона); средний уровень влечения к алкоголю (15,8±1,0 баллов); субклинически выраженную форму тревоги (9,2±0,4 балла); средний уровень невротизации (21,0±1,0 и 20,5±0,9 балла) по 7-й шкале ММПИ и опроснику Л.И. Вассермана; средний уровень ситуативной тревожности (44,3±1,1 балла) и высокие цифры личностной тревожности (49,0±1,1 балла) по тесту Спилбергера; при этом больные расценивали свое самочувствие (52,6±1,5 балла) и настроение (51,0±1,6 балла) как хорошие, а активность на среднем уровне (48,8±1,5 балла) в тесте САН; имели низкую степень стрессоустойчивости и социальной адаптации в тесте Холмса и Раге; имели достаточно высокий индекс мотивационного напряжения (73,8±2,8 балла).

Ключевые слова: алкоголизм, постабстинентное состояние, психология.

Введение. Подбор терапевтических схем в лечении алкогольной зависимости, анамнестически осложненной различными заболеваниями, наследственностью и/или травмами, требует дифференцированного подхода [1-3], учета длительности и степени прогрессивности каждого из заболеваний [5].

Методы исследования. В исследование были включены 150 больных с синдромом зависимости от алкоголя средней (II) стадии, перенесшие синдром отмены алкоголя средней степени тяжести и проходившие стационарное лечение. Основные наблюдения выполнены в период нахождения больных в постабстинентном состоянии. Психологическое обследование проводили по окончании курса стандартной детоксикации, на 5-7 сутки от начала госпитализации.

Верификацию алкогольной зависимости основывали на характерной клинической картине, анамнестических сведениях и данных психологического теста мотивации потребления алкоголя (МПА). Фоновое психологическое состояние больных оценивали с использованием пакета стандартных психологических тестов [4], включая МПА, 7-ю шкалу невротизации (психастении) Миннесотского многомерного опросника профиля личности (ММРП), госпитальную шкалу (HADS) для скринингового выявления тревоги и депрессии, тест САН, предназначенный для оперативной оценки состояния (самочувствия, активности и настроения), шкалу определения уровня социальной адаптации и сопротивляемости стрессу Холмса и Раге, методику диагностики уровня невротизации Л.И. Вассермана, шкалу самооценки тревожности Спилбергера, адаптированную Ю.Л. Ханиным (1976) и позволяющую измерять личностную и ситуативную, или реактивную тревожность, шкале депрессии Гамильтона, опросник потребности в приеме алкоголя, для определения степени выраженности влечения к алкоголю.

Результаты исследования. Анализ анамнестических данных общей группы больных с алкогольной зависимостью и находящихся в постабстинентном состоянии показал, что в половине случаев (51,3%) больные имели отягощенную наследственность по алкоголизму, в 67,3% случаев – перенесенные ЧМТ различной степени тяжести, частоты и давности, в 12% случаев – гепатит в анамнезе, в 44,7% случаев – психотические эпизоды и в 24,7% – судорожные (эпилептиформные) состояния в период синдрома отмены алкоголя.

При анализе анамнеза заболевания отмечено, что подавляющее большинство больных с алкогольной зависимостью употребляли алкогольные сурrogate (90%), длительность запойных состояний составляла около 3-4 недель ($24,2 \pm 3,7$ дн), как и длительность перерывов между алкогольными эксцессами ($25,9 \pm 6,0$ дн) при средней толерантности в 1 л алкоголя ($1,1 \pm 0,1$).

Оценка психологического состояния общего массива обследуемых больных выявила следующее:

- наличие депрессивного эпизода среднего уровня ($14,1 \pm 0,4$ балла) по типу малого депрессивного эпизода (тест Гамильтона);
- средний уровень влечения к алкоголю ($15,8 \pm 1,0$ баллов);
- субклинически выраженную форму тревоги ($9,2 \pm 0,4$ балла) по Госпитальной шкале;
- средний уровень невротизации ($21,0 \pm 1,0$ и $20,5 \pm 0,9$ балла) по 7-й шкале ММРП и опроснику Л.И. Вассермана;
- средний уровень ситуативной тревожности ($44,3 \pm 1,1$ балла) и высокие цифры личностной тревожности ($49,0 \pm 1,1$ балла) по тесту Спилбергера;

- при этом больные расценивали свое самочувствие ($52,6 \pm 1,5$ балла) и настроение ($51,0 \pm 1,6$ балла) как хорошие, а активность на среднем уровне ($48,8 \pm 1,5$ балла) в тесте САН;

- имели низкую степень стрессоустойчивости и социальной адаптации в тесте Холмса и Раге;

- имели достаточно высокий индекс мотивационного напряжения ($73,8 \pm 2,8$ балла). В его структуре преобладали личностные, персонально значимые ($29,4 \pm 1,0$ балл) и в меньшей степени – гедонистические (стремление получить психофизическое удовольствие – $9,6 \pm 0,4$ балла) мотивы. Социально-психологические мотивы ($24,5 \pm 1,0$ балл) представлены выраженными традиционными, социально обусловленными мотивами ($10,8 \pm 0,4$ балла) и в меньшей степени – субмиссивными ($7,5 \pm 0,4$ балла) и псевдокультурными ($6,5 \pm 0,4$ балла) мотивами. В структуре алкогольной зависимости патологические мотивы ($19,9 \pm 1,0$ балл) представлены наиболее выраженной шкалой «похмелье» ($8,7 \pm 0,4$ баллов) и в меньшей степени – аддикцией ($6,0 \pm 0,4$ баллов).

При исследовании корреляционных взаимосвязей в общей выборке больных (приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции), отмечено:

1. Между уровнем невротизации по тесту Вассермана и 7-й шкале ММРІ, определяющей характерологический уровень невротизации, прослеживается прямая корреляция ($r=0,83$). Следует особо отметить, что 7-я шкала ММРІ явилась основным звеном корреляционной плеяды, будучи положительно связана не только с уровнем невротизации по тесту Вассермана, но и с уровнем личностной тревожности по тесту Спилбергера ($r=0,50$), и, что особенно важно, со степенью стрессоустойчивости и социальной адаптации по тесту Холмса и Раге ($r=0,42$). Отрицательная связь наблюдается с ситуативной тревожностью по тесту Спилбергера ($r=-0,45$), оценкой самочувствия ($r=-0,43$), активности ($r=-0,44$) и настроения ($r=-0,47$) по методике САН. Так же выявлено, что уровень невротизации по тесту Вассермана даёт отрицательные корреляции с оценкой самочувствия ($r=-0,51$), активности ($r=-0,50$) и настроения ($r=-0,49$) по методике САН.

Отмечена своеобразная обратная корреляция ($r=-0,46$) между ситуативной и личностной тревожностью, то есть чем больше больной с алкогольной зависимостью склонен проявлять тревогу в отношении действительно трудной ситуации (помещение в лечебное учреждение, переживание синдрома отмены алкоголя), тем меньше в его личностном профиле выражены тревожность и мнительность. И наоборот, характерологически тревожный больной в ситуации лечения реже проявляет ситуативную тревожность.

Личностная тревожность по тесту Спилбергера дает прямую корреляцию с теми же мотивациями потребления алкоголя, что и уровень тревожности по 7-й шкале ММРІ, кроме субмиссивной мотивации теста МПА. При этом уровень тревоги по тесту Госпитальная шкала не дает никаких значимых взаимосвязей с мотивациями потребления алкоголя. То же можно сказать и об уровне самочувствия и настроения пациентов, стрессоустойчивости и степени влечения к алкоголю. В то же время 7-я шкала МПА (похмельные мотивы) положительно коррелирует ($r=0,41$) с уровнем депрессии по Госпитальной шкале, и отрицательно – с уровнем активности по тесту САН ($r=-0,45$). Таким образом, пониженная активность и депрессивные проявления у пациентов с алкогольной зависимостью указывают на развитие у них такой очевидно патологической группы мотивов, как похмельная.

2. Анализ корреляционной матрицы теста МПА и используемых в исследовании психологических тестов выявил, что уровень невротизации (7-я шкала ММРІ и тест Вассермана) предсказуемо имеет прямую корреляцию со всеми шкалами теста МПА за исключением 1, 3 и 4-й шкалы, имея коэффициент корреляции в границах 0,44-0,51 и 0,44-0,52 соответственно. Уровень депрессивного состояния (по шкале депрессии теста Госпитальная шкала) имеет прямую корреляцию ($r=0,41$) с 7-й шкалой (похмельное состояние). Уровень тревожности (личностная тревожность теста Спилбергера) имеет прямую корреляцию с 5 ($r=0,41$) и 9-й ($r=0,52$) шкалами. Тест САН (уровень активности) имеет обратную корреляцию с 7-й шкалой ($r=-0,45$).

При исследовании корреляционных взаимосвязей в общей выборке пациентов, внимания заслуживает даже отсутствие взаимозависимости 1, 3 и 4-й шкал МПА (соответственно преобладание традиционных, псевдокультурных и гедонистических мотивов) и уровня тревоги, депрессии, самочувствия, активности и настроения. При этом отмечается тесная корреляция 1, 3 и 4 шкал между собой, что дает повод задуматься: не является ли получение соматического и психического комфорта от алкоголя в определенной мере не только продуктом биохимических процессов, но и результатом социального обучения, свойственного данной культуре? В таком случае у лиц с преобладанием гедонистической мотивации потребления алкоголя обращение к употреблению спиртных напитков выражено зависит от микросоциального и общественного окружения.

Отмечено, что основой корреляционной плеяды мотиваций потребления алкоголя являются параметры уровней тревожности (7-я шкала ММРІ) и невротизации (тест Вассермана). Прямая зависимость от них прослеживается по 2, 5, 6, 7, 8 и 9 шкалам МПА, то есть чем выше личностная тревожность и невротизированность, тем больше шансов проявиться субмиссивным, атарактическим, гиперактивационным, и патоло-

гическим (похмельным, аддиктивным и протестным) мотивациям злоупотребления алкоголем. С другой стороны, очевидно, что лица с преобладанием вышеперечисленных мотиваций более склонны проявлять высокую тревожность и невротизированность, чем лица с преобладанием традиционных, псевдокультурных и гедонистических мотивов.

Заключение. Таким образом, можно проследить цепочку психологических изменений, развивающихся у больного с алкогольной зависимостью при снижении степени сопротивляемости стрессу. Стрессогенные события, накапливаясь в течение определённого жизненного периода, снижают уровень социальной адаптации стрессоустойчивости и в то же время повышают невротизацию, личностную тревожность больного, так называемую свободноплавающую тревогу, ожидание абстрактной опасности. В то же время снижается уровень ситуативно обусловленной тревожности, то есть осознания опасности, идущей от конкретной ситуации, сложившейся вокруг больного. Как следствие вышесказанного, снижаются уровень самочувствия, активность и настроение больного. Итак, чем выше степень невротизированности больного с алкогольной зависимостью, вытекающая из низкой стрессоустойчивости, тем ниже субъективные показатели самочувствия, активности и настроения.

Литература

1. Востриков В. В., Павленко В. П., Шабанов П. Д. Клинико-биохимические показатели крови больных алкоголизмом в период абстиненции и формирования ремиссии // Наркология. 2006. №8. С. 50-54.
2. Завьялов В. Ю. Психологические аспекты формирования алкогольной зависимости. Новосибирск, 1988. С. 164-183.
3. Иванец Н. Н. Руководство по наркологии. М.: Медпрактика-М. 2002. Т.1. С. 8-32.
4. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика (методики и тесты): Уч. пособие. Самара: БАХРАХ, 1998. 672 с.
5. Шабанов П. Д. Основы наркологии. СПб.: Лань, 2002. 560 с.

Роль прерывистых гипоксических тренировок в подготовке альпинистов

¹*Гананольский В.П.,* ¹*Матыцин В.О.,* ²*Качанов Д.А.*

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ,
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

²Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41. ganvp@mail.ru

The role of intermittent hypoxic trainings in preparation of the climber teams for the ascent

Ganapolsky V. P., Matytsin V.O., Kachanov D.A.

Аннотация. На основании анализа литературы и проведения собственных исследований предлагается методический подход по физиологическому сопровождению альпинистских команд, готовящихся к восхождению, включающий в себя проведение курса прерывистых гипоксических гипобарических тренировок в условиях барокамеры. Курс гипоксических тренировок альпинистов апробирован с участием команды из 8 альпинистов (6 мужчин, 2 женщины) с разным возрастом и степенью подготовки. Проведенное сравнение итоговых показателей нагрузочных тестов с исходными показало, что все альпинисты сохраняли физическую работоспособность и выносливость после завершения курса гипоксических тренировок.

Ключевые слова: анаэробный порог, физическая работоспособность, альпинисты, гипоксия, гипобарическая тренировка.

Введение. Для подготовки альпинистов главное значение имеет значение имеет общая физическая подготовка и тренировка выносливости, а также развитие специфических профессиональных навыков, применяемых в условиях горной местности. Тем не менее, горная местность имеет весьма важную особенность – сниженное парциальное давление кислорода в атмосфере, что может оказывать значительное влияние на функционирование организма человека. Недостаток кислорода вызывает развитие у человека высотной гипоксии, следствием чего может явиться снижение его физической работоспособности вплоть до неспособности выполнить задачу из-за проявлений горной болезни. В свою очередь, потеря работоспособности хотя бы у одного члена команды ставит под угрозу срыва выполнение спортивной или профессиональной задачи всей командой. Следовательно, возникает необходимость адаптации альпинистов к высотной гипоксии, поскольку показано, что уровень физической подготовки может не оказывать влияния на чувствительность к высотной гипоксии, а для снижения данной чувствительности необходимы гипоксические тренировки [1]. Задача гипоксической тренировки состоит в

срочной адаптации организма человека к гипоксии с последующим формированием устойчивого долговременного структурного следа этой адаптации [2]. Поэтому в системе подготовки альпинистов важное место занимают гипоксические тренировки.

Исследования показывают, что оптимальным режимом гипоксических тренировок спортсменов является моделирование высоты 2000–4000 м над уровнем моря [3]. Проведение физических тренировок в условиях моделирования высотной гипоксии приводит к снижению работоспособности и выносливости спортсменов [4].

Таким образом, **целью настоящей работы** явилась отработка методологии проведения прерывистых гипоксических тренировок альпинистов в условиях барокамеры при подготовке команды к соревнованиям.

Материал и методы исследования. Под наблюдением состояла команда альпинистов (8 мужчин, 2 женщины), проходившая подготовку к соревнованиям по восхождению на Эльбрус. Возрастной состав группы неоднородный: 5 участников молодого возраста (19–25 лет), 3 участника среднего возраста (34–47 лет) и 2 человека старшей возрастной группы (61 и 62 года). Все участники имели хорошую общую физическую подготовку, но по альпинистскому стажу члены команды отличались: стаж более 5 лет имели 3 человека, из них более 15 лет – двое, стаж от 1 до 3 лет имели 5 участников, двое готовились к восхождению впервые.

Физическую работоспособность и выносливость альпинистов оценивали с помощью кардиореспираторного теста с физической нагрузкой на компьютерной эргоспирометрической установке MetaLyser В3 (Германия) с подключенным велоэргометром. Перед началом теста выполняли оценку функций внешнего дыхания с анализом кривой «поток-объем». После 2-минутного периода разогрева без нагрузки на велоэргометр подавали начальную нагрузку 25 Вт, которая постепенно возрастала со скоростью 20 Вт/мин (рамповый протокол), альпинист крутил педали до достижения им максимальной переносимой нагрузки (до «отказа»). В ходе теста контролировали электрокардиограмму, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, объем легочной вентиляции, потребление кислорода и выделение углекислого газа. Регистрировали максимальную достигнутую мощность мышечной работы, значение максимального потребления кислорода на максимуме физической нагрузки, точку порога анаэробного окисления.

Гипоксические тренировки команды выполняли в термобарокомплексе «Табай» (Япония) по схеме: 10 барокамерных подъемов ежедневно, высота первого подъема составила 1500 м, второго 2000 м, третьего 2500 м, высота четвертого и остальных подъемов составила 3000 м, продолжительность каждого подъема составляла один час. Для оценки

насыщения крови кислородом и частоты пульса во время проведения гипоксических тренировок использовали пульсоксиметры Vitmos Sat 801.

Результаты исследования и их обсуждение. Выбор режима гипоксических тренировок основывался на литературных данных [4], а также на результатах ранее проводившейся тренировки команды альпинистов (15 мужчин в возрасте 23–30 лет). У альпинистов после курса интервальных гипоксических тренировок, представлявших собой восемь сеансов длительностью 1 час в барокамере на высоте 2500 м ежедневно, было выявлено статистически значимое повышение показателей максимального потребления кислорода на пике физической нагрузки на 7%. Также отмечено статистически значимое возрастание значений минутного объема вентиляции на 13%. Это свидетельствовало о том, что использование данного режима прерывистых гипоксических гипобарических тренировок способно повысить физическую выносливость альпинистов [5]. Исходя из данных результатов, была модифицирована схема гипоксических тренировок участников команды, которая представляла собой ежедневные подъемы на термобарокомплексе «Табай», высота первого подъема составила 1500 м, второго 2000 м, третьего 2500 м, высота четвертого и остальных подъемов составила 3000 м; всего выполнено 10 подъемов, продолжительность каждого подъема составляла один час. Участники находились в камере в условиях покоя в креслах.

Физиологическое сопровождение гипоксических тренировок команды альпинистов заключалось в выполнении следующих мероприятий: исходного нагрузочного тестирования, гипоксических тренировок в барокамере и итогового нагрузочного тестирования.

В настоящее время применение прерывистых гипоксических тренировок в практике подготовки альпинистских команд ограничено и преследует главным образом научно-исследовательские цели. Однако данные тренировки способствуют не только повышению устойчивости альпинистов к высотной гипоксии и снижению риска развития тяжелых форм горной болезни, но также позволяют поддерживать физическую работоспособность и выносливость альпинистов за счет стимуляции адаптационных реакций организма.

Заключение. Предложен методический подход по физиологическому сопровождению альпинистских команд, готовящихся к восхождению в горы, включающий в себя курс прерывистых гипоксических тренировок членов команды в условиях барокамеры с моделированием высот до 3000 м над уровнем моря, в ежедневном режиме, не менее 10 подъемов продолжительностью 1 час. Непосредственно при выполнении гипоксических тренировок выполняется пульсоксиметрия.

С целью контроля физической работоспособности и выносливости альпинистов рекомендовано выполнение перед курсом тренировок и по-

сле их завершения кардиореспираторного нагрузочного теста на велоэргометре с оценкой максимальной мощности мышечной работы, значения максимального потребления кислорода на максимуме физической нагрузки и порога анаэробного окисления.

Литература

1. Luks A. M. Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses // Journal of Applied Physiology. American Physiological Society. 2014. Vol. 118, № 5. P. 509-519.
2. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Москва: Медицина, 1988. 252с.
3. Kim S.-H. et al. Effects of 2-week intermittent training in hypobaric hypoxia on the aerobic energy metabolism and performance of cycling athletes with disabilities // J Phys Ther Sci. 2017. Vol.29, № 6. P. 1116-1120.
4. Levine B. D. Intermittent hypoxic training: fact and fancy // High Alt. Med. Biol. 2002. Vol.3, № 2. P. 177-193.
5. Ганапольский В. П. и др. Повышение физической работоспособности спортсменов на основе интервальной гипоксической тренировки // Теория и практика физической культуры. 2019. № 10. С.18-19.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.119.122

Мануальная асимметрия как критерий успешности в вольной борьбе

¹Гарунова Р.Э., ¹Рагимов Р.М., ²Губарева Л.И.

¹Дагестанский государственный медицинский университет МЗ России,
367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, дом 1

²Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23, e-mail: l-gubareva@mail.ru

Manual asymmetry as a criterion of success in freestyle wrestling

¹Garunova R., ¹Ragimov R., ²Gubareva L.

¹Dagestan state medical University of Health Ministry of Russia,
367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin Square, 1.

²North-Caucasus Federal University, Stavropol, Pushkin str. 1/23, Russia

Аннотация: В связи с недостаточной изученностью возрастной динамики моторной асимметрии в ходе спортивной подготовки борцов вольного стиля, в подготовительный период было обследовано 79 борцов вольного стиля 15-21 лет разных дагестанских этносов, тренирующихся в школах Олимпийского резерва г. Махачкалы. Установлено, что у успешных борцов вольного стиля процентное соотношение леворуких, праворуких и амбидекстров в ходе тренировочного процесса изменяется более значительно, чем у менее успешных. Необходимых силовых показателей успешные борцы-вольники достигают в 15-16 лет, то есть на 2 года раньше, чем менее успешные. Полученные нами данные указывают на необ-

ходимость учета мануальной асимметрии уже при наборе детей и подростков в ДЮСШ и СШОР.

Ключевые слова: успешность, вольная борьба, мануальная асимметрия.

Введение. К «числу генетических маркеров, имеющих не абсолютный, а условный характер (коэффициент наследуемости $H = 0.80-0.95$), относят показатели функциональной асимметрии. Важность этого маркера определяется не только возможностью прогнозировать морфофункциональные, но и психофизиологические и личностные особенности спортсменов» [1, 2]. «Прогностичность показателей моторного доминирования определяется тем, что ведущая сторона моторики обладает более быстрым вработыванием и восстановлением при физических нагрузках, более ранним освоением сложных координаций и более ранним формированием двигательных навыков, а также определяющим влиянием на не ведущую сторону. Приведенные данные указывают на важность учета особенностей моторной асимметрии при прогнозировании индивидуальной успешности спортсменов в каждом из видов единоборств» [2].

По мнению В.А. Таймазова С.Е. Бакулева, «этот признак является важным дополнительным резервом для повышения эффективности тренировочного процесса, поскольку асимметрией можно целенаправленно управлять с учетом потребностей избранного вида спорта» [4]. Учитывая тот факт, что «латеральные признаки могут рассматриваться в качестве внешних индикаторов функциональной асимметрии мозга» [3], изучение роли мануальной асимметрии в ходе спортивной подготовки представляется весьма актуальным при подготовке борцов вольного стиля.

В связи с недостаточной изученностью возрастной динамики моторной асимметрии в ходе спортивной подготовки высококвалифицированных борцов вольного стиля, **целью исследования** было выявить особенности мануальной асимметрии у успешных и малоуспешных борцов-вольников 15-21 лет.

Организация и методы исследования. В условиях естественного эксперимента в подготовительный период обследовано 79 борцов вольного стиля 15-21 лет разных дагестанских этносов, тренирующихся в школах Олимпийского резерва г. Махачкалы. Контрольную группу составили 77 школьников общеобразовательной школы и студентов соответствующего возраста, не занимающиеся спортом. Все обследуемые принадлежали к I и II группам здоровья. Исследование проходило с согласия родителей, в соответствии с требованиями биомедицинской этики и Хельсинской декларации о правах человека. Для определения мануальной асимметрии использовали опросник М. Аннет, тесты «Переплетение пальцев рук», «Поза Наполеона», методику динамометрии при определении силы кисти левой и правой рук. Результаты экспериментов подвергались вариационно-статистической обработке в Microsoft Excel – 2003, «Statistica for Windows 6.0».

Результаты исследования. Анализ результатов тестирования мануальной асимметрии по сумме тестов (опросник М. Аннет, тесты «Переплетение пальцев рук». «Поза Наполеона», методика динамометрии) выявил доминирование в контрольной группе (не занимаются спортом) правой руки как у подростков 15-16 лет (67%), так и у юношей 17-21 лет (69%). Леворукие составляли соответственно 20% и 13%, а амбидекстры – 13% и 18% (рис. 1).

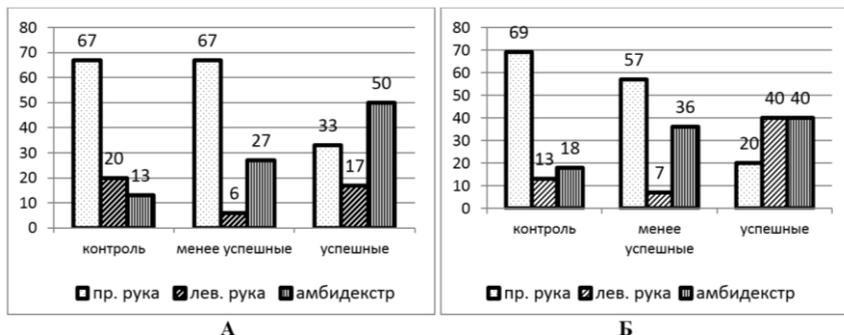


Рис. 1. Особенности мануального доминирования у успешных и менее успешных борцов вольного стиля (в %) в 15-16 лет (А) и 17-21 лет (Б).

У менее успешных борцов вольного стиля в 15-16 лет процент праворуких был таким же, как в контрольной группе – 67%, а в 17-21 год – снижался до 57%. Процентное соотношение леворуких с возрастом изменялось незначительно (рис. 1), число амбидекстров возросло на 9%.

У успешных борцов вольного стиля процентное соотношение леворуких, праворуких и амбидекстров изменяется более значительно: в 15-16 лет среди успешных вольников преобладают амбидекстры – 50%, леворукие составляют 17%, праворукие – 33%. К 17-21 соотношение амбидекстров и леворуких выравнивается (рис. 1).

В пользу более ранней переделки и/или отбора леворуких и амбидекстров в группе успешных борцов вольного стиля свидетельствуют и результаты динамометрии (табл.).

Как видно в таблице, успешные борцы-вольники достигают необходимых силовых показателей раньше – к 15-16 годам, в отличие от менее успешных, которые достигают таковых показателей к 17-21 годам. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования С.В. Бакулева [2], согласно которым моторная функциональная асимметрия у единоборцев, занимающихся тхэквондо, боксом и кикбоксингом, имеет значимую роль для достижения высокого уровня квалификации и может быть причислена к маркерам быстрой тренируемости. Вопрос сводится к тому, каким образом достигаются высокие спортивные результаты: за

счет выбраковки спортсменов или за счет целенаправленного тренировочного процесса? Для этого необходимо провести лонгитюдные исследования.

Таблица

Показатели динамометрии у успешных и менее успешных борцов вольного стиля ($M \pm m$)

Группы	15-16 лет			17-21 лет		
	Пр. рука	Лев. рука	P_3	Пр. рука	Лев. рука	P_3
1. Контроль	31,8±2,1	30,4±2,4	>0,5	42,3±0,4	40,1±0,4	<0,05
2. Менее успешные	34,8±1,3	32,7±1,3	>0,05	42,4±0,9	41,0±0,9	>0,05
P_1	>0,1	>0,5		>0,5	>0,1	
3. Успешные	41,5±1,4	39,7±2,0	>0,5	42,7±1,4	42,0±1,7	>0,5
P_1	<0,01	<0,05		>0,5	>0,1	
P_2	<0,05	<0,05		>0,5	>0,5	

Примечание: P_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; P_2 – достоверность различий между успешными и менее успешными борцами; P_3 – достоверность различий между левой и правой руками.

В целом полученные нами данные указывают на необходимость учета мануальной асимметрии уже при наборе детей и подростков в ДЮСШ и специализированные школы Олимпийского резерва (СШОР).

Литература

1. Таймазов В. А., Бакулев С. Е. Значение функциональной асимметрии как генетического маркера спортивных способностей боксера // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2006. Вып. 22. С. 72-76.
2. Бакулев С. Е. Прогнозирование индивидуальной успешности спортсменов-единоборцев с учетом генетических факторов тренируемости: Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора пед. наук 13.00.04 – Теория и методика физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры. СПб, 2012. 49 с.
3. Москвин В. А. Проблема связи латеральных профилей с индивидуальными различиями человека: в дифференциальной психофизиологии: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора психол. наук. Уфа, 2002. 42 с.
4. Таймазов В. А., Бакулев С. Е. Прогнозирование успешности соревновательной деятельности спортсменов с учетом генетических основ тренируемости // Журнал Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2005. Вып. 18. С. 81-90.

Индивидуальные особенности функционирования нейроэндокринных систем при старении

Гончарова Н.Д., Чигарова О.А., Ермолаева А.М., Оганян Т.Э., Тимошенко Н.В.

Научно-исследовательский институт медицинской приматологии,
3543766 Краснодарский край, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, 177,
ndgoncharova@mail.ru

Individual features of the functioning of neuroendocrine systems during aging

Goncharova N.D., Chigarova O.A., Ermolaeva A.M., Oganyan T.E., Timoshenko N.V.

Аннотация. С возрастом увеличивается частота заболеваемости стрессозависимой патологией. Однако механизмы, лежащие в основе, как повышенной уязвимости, так и устойчивости организма к стрессовому воздействию и возрастной патологии до сих пор не ясны. В работе представлены данные об особенностях возрастных изменений функции ключевых адаптивных нейроэндокринных систем (гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, ГГАС, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, ГГТС) и островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ) у физически здоровых приматов с тревожным и депрессивно-подобным поведением (ДАВ), а также контрольным стандартным поведением (SB) в условиях мягкого/умеренного стресса.

Ключевые слова: нейроэндокринные системы, островковый аппарат поджелудочной железы, старение, поведение, приматы.

Введение. При старении частота стрессозависимых заболеваний (сердечно-сосудистых, психиатрических, сахарного диабета 2 типа (СД2), нейродегенеративных и др.) резко возрастает. Однако разные индивиды неодинаково уязвимы к стрессовому воздействию и стрессозависимой патологии. Механизмы, лежащие в основе индивидуальной уязвимости к стрессу и возрастной патологии, еще не ясны. Цель настоящей работы – комплексное исследование возрастных особенностей функционирования ключевых адаптивных нейроэндокринных систем (ГГАС, ГГТС) и ОАПЖ у индивидов с повышенной тревожностью и склонностью к депрессивным состояниям на модели приматов.

Материал и методы. В экспериментах использовали 110 физически здоровых самок макак резус (*Macaca mulatta*) молодого и старого возраста с SB и ДАВ из питомника НИИ медицинской приматологии, г. Сочи-Адлер. Животные обычно содержались в вольерах или клетках, предназначенных для группового содержания, а на время эксперимента были перемещены в индивидуальные метаболические клетки в отдельное помещение. После 4-недельного адаптационного периода животных подвергали острому стрессовому воздействию (ОСВ, нежесткой иммобилизации в течение 2-х ч), функ-

циональным тестам с введением кортиколиберина (КРГ), аргинина вазопрессина (АВП), кортикотропина (АКТГ), флудрокортизона, тиролиберина (ТРГ), тиреотропина (ТТГ), стандартного раствора глюкозы, а также взятию образцов крови в разное время суток.

Результаты и их обсуждение. Установлено наличие выраженных возрастных различий в функционировании ГГАС у животных с DAB по сравнению с SB в базальных условиях и при стрессе. Так, у старых животных с DAB выявлено сглаживание суточного ритма кортизола (CORT) с увеличением его концентрации в вечернее время [4, 7], повреждение механизма отрицательной обратной связи на основе минералкортикоидных рецепторов с возрастанием базальных уровней АКТГ и CORT в послеполуночное – ночное время [6]. Для животных с DAB характерно также более высокая реакция ГГАС на стрессовые воздействия, сопровождающаяся формированием относительной гиперкортизолемии (возрастанием соотношения молярных концентраций CORT/DHEAS) [4, 8], повышение реакции гипофиза на КРГ и АВП и ослаблением чувствительности коры надпочечников к кортикотропину [3]. Гиперкортизолемиа, формирующаяся при старении у животных с DAB, может быть важным патогенетическим фактором развития у этих особей дисфункций ГГТС, ОАПЖ, углеводного и липидного обмена.

Действительно, у индивидов с DAB при старении наряду с формированием гиперкортизолемии и повышенной секрецией АКТГ в базальных условиях отмечено выраженное увеличение секреции ТТГ (1.11 ± 0.36 мкМЕ/мл против 0.49 ± 0.07 мкМЕ/мл у молодых животных, $p < 0.05$) при снижении секреции свободного тироксина (Т4) (11.1 ± 0.86 пмоль/л против 16.7 ± 1.28 пмоль/л у молодых животных, $p < 0.01$) и величины коэффициента тироксин/трийодтиронин (1.37 ± 0.1 против 2.19 ± 0.2 у молодых животных, $p < 0.01$). Выявленные возрастные изменения в функционировании ГГТС у животных с DAB, по-видимому, обусловлены снижением чувствительности тиреотрофов гипофиза к ТРГ, тиреоцитов щитовидной железы к ТТГ и ТРГ-синтезирующих клеток паравентрикулярного ядра гипоталамуса и тиреотрофов гипофиза к тиреоидным гормонам. Действительно, функциональные тесты с ТРГ и ТТГ свидетельствовали о снижении при старении чувствительности гипофиза к ТРГ и щитовидной железы к ТТГ [2].

Таким образом, формирующиеся при старении у индивидов с DAB гиперкортизолемиа и гипотироксинемия сопровождаются выраженными нейроэндокринными изменениями со стороны соответствующих систем, такими как увеличение чувствительности гипофиза к КРГ и АВП в случае ГГАС и снижение чувствительности гипофиза к ТРГ в случае ГГТС. В тоже время, при старении у животных с DAB снижается чувствительность периферических желез, то есть коры надпочечников и щитовидной железы, к гипофизарным тропным гормонам.

Старение ГТТС, а также ГГАС у контрольных животных с SB сопровождалось, как правило, лишь тенденцией к развитию большинства возрастных изменений, описанных выше для животных с DAB. По-видимому, первичными в возрастных изменениях обсуждаемых нейроэндокринных систем у животных с DAB являются изменения на уровне оси гипоталамус – гипофиз и, возможно, более высоких уровней центральной нервной системы. Так, для молодых животных с SB и DAB не было выявлено существенных различий в реакции АКТГ и CORT на ОСВ [8], в то время как у молодых особей с DAB выявлялись более высокие значения величин подъема концентрации АКТГ в ответ на введение КРГ и АВП [3]. Интересно, что межгрупповые различия в реакции ГГАС на стрессовое воздействие появлялись в ответ на повторяющееся стрессовое воздействие [5].

Помимо классических нейроэндокринных систем при старении у самок макак резус с DAB выявлены более выраженные нарушения функции ОАПЖ, чем обычно регистрируются у старых особей с SB. Практически у старых животных с DAB, особенно у особей с избыточной массой тела, формируется картина преддиабета: снижается толерантность к глюкозе, возрастает резистентность периферических тканей к инсулину, ослабляется компенсаторная секреция инсулина и С-пептида при нагрузке углеводами, повышается уровень глюкозы в крови в базальных условиях [1]. По-видимому, гиперкортизолемиа и гипотироксинемия способствуют формированию выраженной дисфункции ОАПЖ у особей с DAB.

Следует отметить разнонаправленный характер изменений концентрации триглицеридов у старых животных с DAB и SB и избыточной массой тела (ИМ): увеличение у особей с SB по сравнению с нормальной массой тела и, наоборот, снижение ее у особей с DAB, коррелирующее с низкими уровнями инсулина. По-видимому, дефицит секреции инсулина β -клетками ОАПЖ, сопровождается не только снижением процессов гликолиза, но и продукции организмом жирных кислот и синтеза триглицеридов, которые используются клетками в качестве энергетического материала при выраженном дефиците инсулина.

Заключение. Таким образом, при старении у приматов с DAB формируются более выраженные, чем у индивидов с SB, возрастные нарушения функции ГГАС, ГТТС и ОАПЖ, приводящие к гормональному дисбалансу, способствующему развитию возрастных стресс-ассоциированных заболеваний. Мониторинг поведения индивидов, а также функции нейроэндокринных систем и ОАПЖ перспективны для ранней диагностики возрастной патологии, ее профилактики и целенаправленного лечения.

Литература

1. Гончарова Н.Д., Иванова Л.Г., Оганян Т.Э., Венгерин А.А. Особенности эндокринной функции поджелудочной железы при старении у приматов, различающихся по адаптивному поведению. Успехи геронтол. 2019. Т. 32. С. 316–324.

2. Гончарова Н.Д., Радкевич А.М., Чигарова О.А., Тимошенко Н.В., Оганян Т.Э. Индивидуальные и возрастные особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у приматов. В книге: *Нейронаука для медицины и психологии. Труды Конгресса. Изд-во: ООО “Макс Пресс “. 2020. С.153-154.*

3. Goncharova N.D. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013; 4: 26. doi: 10.3389/fendo.2013.00026.

4. Goncharova N.D. The HPA Axis under Stress and Aging: Individual Vulnerability is Associated with Behavioral Patterns and Exposure Time. *BioEssays*. 2020. Vol. 42, 2000007 DOI: 10.1002/bies.202000007

5. Goncharova N.D., Chigarova O.A., Oganyan T.E. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal system to repeated moderate psychoemotional stress exposure is associated with behavioral parameters. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. 1Vol. 63. p. 95–98. doi: 10.1007/s10517-017-3746-6.

6. Goncharova N., Chigarova O., Rudenko N., Oganyan T. Glucocorticoid negative feedback in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rhesus monkeys with various types of adaptive behavior: individual and age-related differences. *Front. Endocrinol.* 2019. Vol.10. N 24. doi: 10.3389/fendo.2019.00024.

7. Goncharova N.D., Marenin V. Yu., Oganyan T.E. Aging of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonhuman primates with depression-like and aggressive behavior. *Aging (Alb)*. 2010; 2: 854–866.

8. Goncharova N.D., Oganyan T.E. Age-related differences in stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of nonhuman primates with various types of adaptive behavior // *General and Comparative Endocrinology*, 2018, Vol. 258, p. 163-172 doi: 10.1016/j.ygcen.2017.08.007.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.126.131

Психическое развитие мальчиков старшего дошкольного возраста с задержкой психоречевого развития

Губарева Л.И., Менгель Я.И.

Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23, *l-gubareva@mail.ru*

Mental development of boys of preschool age with a delay in psychoverbal development

Gubareva Lubov, Mengel Yana

North-Caucasus Federal University, Stavropol, Pushkin str. 1/23, Russia

Аннотация. В связи с ростом числа дошкольников с отклонениями в развитии, в том числе с задержкой психического и речевого развития (45% - 60%), растет число детей с низким уровнем готовности к школе, что потенцирует трудности адаптации к обучению и обуславливает актуальность изучения особенностей психического развития детей дошкольного возраста с ЗППР. Установлено, что дети старшего дошкольного возраста с ЗППР значительно отличаются от нормо-

типичных детей: для них характерны более низкий уровень развития мышления, кратковременной зрительной памяти, произвольного внимания, целостного восприятия, а также трудности в произношении звуков, что отрицательно сказывалось на развитии всех сторон речи.

Ключевые слова: задержка психоречевого развития (ЗПРР), произвольное внимание, мышление, восприятие, память

Введение. В связи с «высокой распространенностью морфофункциональных нарушений развития детей раннего и дошкольного возраста» [4] растет «число детей с низким уровнем готовности к школе, что потенцирует трудности социально-психологической и физиологической адаптации на начальном этапе обучения» [1]. Самой многочисленной категорией среди всех дошкольников с отклонениями в развитии являются дети с задержкой психического и речевого развития – от 45% до 60%. При этом современная статистика подтверждает, что пик выявляемости задержки психоречевого развития (ЗПРР) приходится на старший дошкольный возраст или на возраст младших школьников, что слишком поздно для осуществления эффективной реабилитации таких детей.

В научной литературе среди «факторов риска» появления у ребенка нарушений школьной адаптации отмечается наличие пограничных состояний в развитии тех или иных психических функций [2]. По данным российских и зарубежных исследователей, «наиболее распространенным нарушением развития в детском возрасте является дефицит внимания с гиперактивностью, признаки которого отмечаются у 10-45% детей» [5, 6].

С учетом вышеизложенного весьма актуальным на сегодняшний день является изучение особенностей психофизиологического развития детей дошкольного возраста с ЗПРР. Решение этих вопросов играет важную роль в осуществлении своевременной эффективной реабилитации детей с ЗПРР, что определяет практическую значимость исследования.

Цель исследования: изучить особенности психического развития мальчиков старшего дошкольного возраста с задержкой психоречевого развития.

Организация и методы исследования. В условиях естественного эксперимента на базе Центра психолого-педагогической поддержки и развития детей «ЮЛА» ООО «ПРОВИТА» были обследованы мальчики 5-7 лет. Было сформировано 2 группы: контрольная группа – нормотипичные дети – 1 группа здоровья (12 мальчиков); экспериментальная группа – дети с ЗПРР, относились ко II группе здоровья (10 мальчиков). Диагностика проходила в отдельном кабинете в соответствии с требованиями этического комитета и Хельсинской декларации. В ходе исследования были использованы следующие диагностические методики: «Четвертый лишний» по Агаевой Е.Л. (1984); «Узнавание фигур» по Бернштейну А.Н. (1911); «Чего не хватает?» (модификация) Немова Р.С. (1997); «Разрезные картинки» по Забрамной

С.Д., (1999); модификация методики обследования звукопроизношения Архиповой Е.Ф. (2007). Диагностика детей проводилась в индивидуальном порядке, на каждого ребенка выделялось 40 минут.

Результаты исследования подвергались вариационно-статистической обработке на компьютере с использованием программы «Statistica for Windows 6.0». Оценку достоверности различий проводили по Стьюденту. Для выявления наличия и характера зависимости между показателями применяли метод корреляционного анализа по Пирсону.

Результаты и их обсуждение. Нами было установлено, что среди нормотипичных детей (контрольная группа) 15% мальчиков обладают очень высоким уровнем развития произвольного внимания, 25% – высоким уровнем, 60% – средним уровнем – норма развития произвольного внимания. Мальчиков с низким и очень низким уровнем развития произвольного внимания в нашей выборке не обнаружено.

В экспериментальной группе, наоборот, не обнаружено мальчиков с очень высоким и высоким уровнем развития произвольного внимания. Процент детей со средним уровнем развития произвольного внимания в экспериментальной группе был в 3,0 раза ниже, чем в контрольной группе, при этом большая часть детей имела низкий (60%) и очень низкий (20%) уровень развития произвольного внимания (табл. 1).

Таблица 1

**Уровень психического развития у мальчиков 5-7 лет
с задержкой психоречевого развития (в %)**

Уровень развития Группа	Очень высокий	Высокий	Средний	Низкий	Очень низкий
Уровень развития произвольного внимания					
Контрольная	15%	25%	60%	-	-
Экспериментальная	-	-	20%	60%	20%
Уровень развития целостного восприятия					
Контрольная		50%	40%	10%	-
Экспериментальная		-	10%	50%	40%
Уровень развития кратковременной зрительной памяти					
Контрольная		60%	40%	-	
Экспериментальная		-	20%	80%	
Уровень развития мышления					
Контрольная	10%	20%	60%	10%	-
Экспериментальная	-	-	30%	40%	30%
Уровень развития звукопроизношения					
Контрольная		20%	60%	20%	-
Экспериментальная		-	30%	40%	30%

Анализ результатов тестирования уровня развития целостного восприятия показал, что среди нормотипичных мальчиков 50% обладают очень высоким уровнем развития целостного восприятия, 40% – средним,

10% – ниже среднего. В экспериментальной группе мальчиков с высоким уровнем развития целостного восприятия не обнаружено, при этом дети с низким уровнем развития целостного восприятия составляют 50%, а с очень низким – 40%. Таким образом, в совокупности 90% мальчиков с ЗППР имеют низкий или очень низкий уровень развития целостного восприятия (табл. 1).

Тестирование уровня развития кратковременной зрительной памяти (КЗП) выявило, что среди нормотипичных детей контрольной группы 60% мальчиков обладают высоким уровнем развития КЗП и 40% – средним уровнем развития КЗП. В экспериментальной группе 80% мальчиков обладают низким уровнем развития КЗП, 20% – средним уровнем (табл. 1).

При проведении диагностики уровня развития мышления с помощью методики «Четвертый лишний» было установлено, что среди нормотипичных детей 10% мальчиков обладают очень высоким уровнем развития мышления, 20% – высоким уровнем, 60% – средним, 10% – низким уровнем развития мышления. В экспериментальной группе мальчиков с очень высоким и высоким уровнем развития мышления не обнаружено, при этом мальчики с низким уровнем развития мышления составляют 30%, то есть каждый третий ребенок. Процент детей со средним уровнем развития мышления в экспериментальной группе в 2,0 раза ниже, чем в контрольной группе, а процент детей с низким уровнем развития мышления в 4,0 раза выше (табл. 1).

Анализ результатов диагностики уровня развития звукопроизношения показал, что среди нормотипичных детей 5-7 лет 20% мальчиков обладают высоким уровнем развития звукопроизношения, 60% – средним, 20% – ниже среднего. В экспериментальной группе, наоборот, не обнаружено мальчиков с высоким уровнем развития звукопроизношения, при этом дети с низким и очень низким уровнем развития произношения составляют 30% и 40% соответственно (табл. 1).

Согласно результатам статистического анализа по Стьюденту (табл. 2), все исследуемые нами показатели психического развития мальчиков экспериментальной группы были значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01-0,001$). Максимальное снижение уровня развития было выявлено по показателям произвольного внимания – в 2,63 раз и мышления – в 2,90 раз.

Снижение уровня произвольного внимания коррелировало со снижением уровня целостного восприятия, уровня развития кратковременной зрительной памяти, мышления у мальчиков с задержкой психоречевого развития.

Полученные нами данные согласуются с результатами психофизиологических исследований, согласно которым в мозге существуют специализированные регуляторные системы или «источники внимания» [3, 7, 8],

осуществляющие избирательную модуляцию обрабатывающих информацию нейронных сетей. Существование специализированных «источников внимания» в мозге является аргументом в пользу представлений о внимании как функции контроля, что очень важно при обучении.

Таблица 2

Показатели уровня психического развития у детей с задержкой психоречевого развития ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=12)	Экспериментальная группа (n=10)	P_1	Отклонение от среднестатистической нормы (в разы)
1. Уровень развития произвольного внимания, балл	9,33±0,23	3,55±0,17	<0,001	2,63
2. Уровень развития целостного восприятия, балл	3,67±0,16	1,67±0,16	<0,01	2,20
3. Уровень развития КЗП, балл	7,77±0,32	3,22±0,40	<0,001	2,41
4. Уровень развития мышления, балл	7,77±0,59	2,66±0,44	<0,001	2,90
5. Уровень развития звукопроизношения, балл	3,55±0,17	1,55±0,17	<0,001	2,29

Примечание: P_1 - достоверность различий контрольной и опытной групп; КЗП - кратковременная зрительная память; в скобках число обследованных.

Заключение. В целом, анализ результатов диагностических методик выявил, что дети старшего дошкольного возраста с задержкой психоречевого развития значительно отличаются от нормотипичных детей: для них характерны более низкий уровень развития мышления, кратковременной зрительной памяти, произвольного внимания, целостного восприятия; они испытывали трудности в произношении шипящих и свистящих звуков, что отрицательно сказывалось на развитии всех сторон речи (фонематическая, лексическая, грамматическая).

Литература

1. Бакиева Н. З., Гребнева Н. Н. Исследование психофизиологической готовности детей 6-7 лет к систематическому школьному обучению // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2011. Т. 14. № 3. С. 207.
2. Детская логопсихология [Текст]: учебник для вузов / О. А. Денисова, О. Л. Леханова, Т. В. Захарова и др.; под ред. О. А. Денисовой. М.: Гуманитар. изд. центр ВЛАДОС, 2015. 159 с.
3. Мачинская Р. И., Талалай И. В., Курганский А. В. Функциональная организация коры головного мозга при направленном и имплицитном модально-специфическом предвосхищающем внимании. Анализ когерентности альфа-ритма в пространстве источников // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2015. Т. 65. № 6. С. 661-675.

4. Параничева Т. М., Тюрина Е. В. Динамика состояния здоровья детей дошкольного и младшего школьного возраста [Текст] // Новые исследования. 2012. № 4 (33). С. 68-78.

5. Смирнова М. В., Гребнева Н. Н., Загайнова А. Б. Психофизиологическое и психоэмоциональное состояние детей 6-7 лет с синдромом дефицита внимания и гиперактивности // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2011. Т. 13. № 5. С. 232-233.

6. Barkley R. A. Issues in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in children [Text] // Brain & Development. 2003. Vol. 25. P. 77-83.

7. Cohen R. A. Cognitive Science of Attention: Current Concepts and Approaches: The Neuropsychology of Attention / ed. by R. A. Cohen. New York: Springer, 2014. P.55-68.

8. Posner M. I., Fan J. Attention as an organ system: Topics in integrative neuroscience: from cells to cognition / ed. by J. R. Pomerantz. Cambridge: Cambridge University Press, 2008. P. 31-62.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.131.134

Нейротропные эффекты новых синтетических производных кумарина у крыс

Далиев Б.Б., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Мызников Л.В., Шабанов П. Д.

Институт экспериментальной медицины,

197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, bahodirdaliev@gmail.com

Аннотация: Поиск новых фармакологических препаратов обладающих антиаддиктивной активностью является важной задачей современной психофармакологии. Целью исследования явилось изучение антиаддиктивной активности новых синтетических соединений кумарина. Показано, что производные кумарина ИЭМ-2886, LVM-091, LVM-092, LVM-S144, LVM-096, LVM-099 снижают проявления компульсивного поведения в тесте закапывания шариков, в то же время на уровень тревожности у крыс данные соединения не влияют.

Ключевые слова: кумарины, антиаддиктивная активность, противотревожная активность

Введение. Поиск новых соединений, обладающих антиаддиктивной активностью является важной задачей современной психофармакологии [1, 2]. Одним из перспективных классов химических соединений, обладающих нейротропными эффектами, являются производные кумарина [3, 4]. В настоящее время нами проводится фармакологический анализ действия новых синтетических производных кумарина на центральную нервную систему [5]. Целью настоящего исследования явилось изучение антиаддиктивной и противотревожной активности новых синтетических соединений кумарина.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар с весом 280-320 г. Для оценки действия препаратов на поведение крыс использовали методы «Открытое поле», «Marble-test» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Изучено действие 12 произ-

водных кумарина – LVM-077, LVM-078, LVM-091, LVM-092, LVM-096, LVM-099, LVM-S144, LVM-318, LVM-319, LVM-321, ИЭМ-2885, ИЭМ-2886. Препараты вводили внутривенно крысам в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг. Об эффективности препаратов судили по анализу поведенческих актов в «открытом поле», по количеству закопанных шариков в «Marble-test» и по продолжительности нахождения в открытом и закрытом рукавах приподнятого крестообразного лабиринта.

Результаты и их обсуждение. В «Marble-test» препараты синтезированные на основе оксикумарина ИЭМ-2886, LVM-092, LVM-S144 вызвали значительное снижение количество закопанных шариков по сравнению с контролем. Если при введении препаратов LVM-091, LVM-096, LVM-099 достоверный эффект наблюдался только в дозе 25 мг/кг, то при введении препаратов ИЭМ-2886, LVM-092, LVM-S144 наблюдался выраженный эффект в обеих дозировках, в 2 раза больше по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (Рис.1).

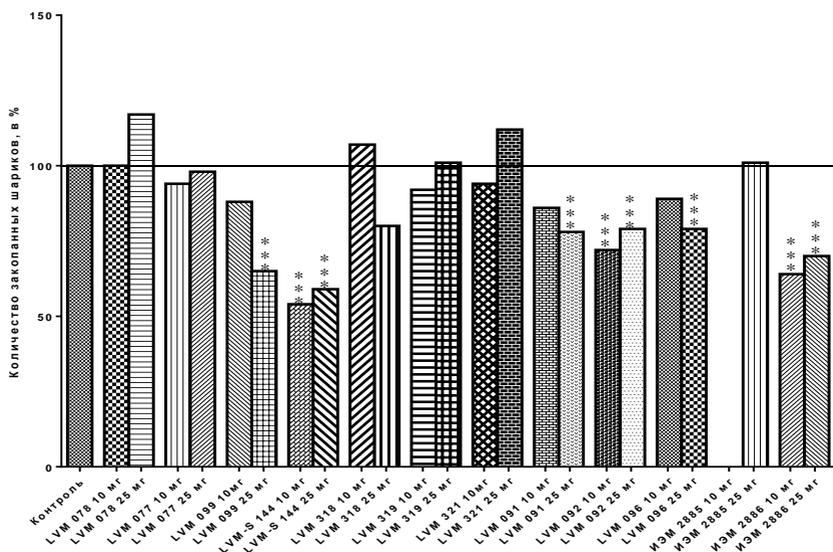


Рис.1. Действие препаратов на основе кумарина на закапывание шариков в «Marble-test».

Примечание: *** $p \leq 0,0001$ – по сравнению с контрольной группой.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» препараты в дозе 10 мг/кг не вызвали достоверных изменений, однако после введения LVM-S144 и ИЭМ-2886 в дозе 25 мг/кг животные на 25-30 % больше времени проводили в закрытых рукавах лабиринта, по сравнению с кон-

трольной группа крыс ($p \leq 0,05$). В тесте «Открытое поле» наблюдалось значительное снижение количество локомоций при введении соединений LVM-077, LVM-078, LVM-099, LVM-319, LVM-321, ИЭМ-2886, LVM-S144 в дозе 10 мг/кг с достоверным эффектом (Рис.2). Препараты ИЭМ - 2885, LVM-318, LVM-091, LVM-092, LVM-096, достоверный эффект не показали. При оценке количества стоек в данном тесте наблюдался выраженный эффект в виде снижения количества стоек у всех производных кумарина, кроме соединений LVM-091, LVM-092. Количество поиска норок уменьшилось достоверно при введении производных кумарина LVM-077, LVM-S144, LVM-099, ИЭМ-2886 ($p \leq 0,05$).

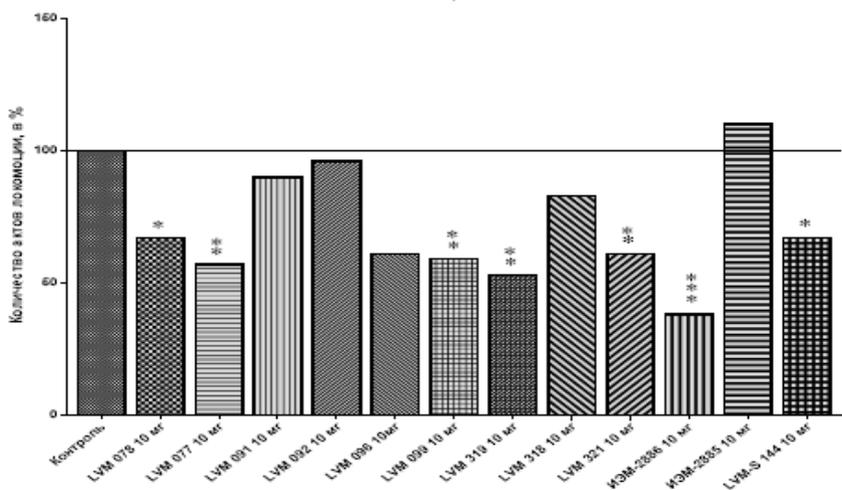


Рис. 2. Действие препаратов на основе кумарина на горизонтальную двигательную активность в тесте «Открытое поле».

Примечание: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$, *** $p \leq 0,0001$ – по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные указывают на антикомпульсивное действие новых синтезированных производных кумарина. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» при введении препаратов противотревожный эффект не наблюдался. Это свидетельствует о селективности действия изученных нами препаратов только на компульсивное поведение, а не на уровень тревожности. В тесте «открытое поле» наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности. Это указывает на возможный седативный эффект данных препаратов. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования веществ среди данного фармакологического класса.

Литература

1. Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010. N6. P.233-242.
2. Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder // *BMJ*. 2014. V.348. P.g2183.
3. Родионова О.М., Сафонова А.Ф., Каширин А.О., Полукеев В.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Влияние новых производных кумарина на выживаемость мышей в модельных условиях острой гипоксии // *Медицинский академический журнал*. 2019. Т19. N4. 103-108.
4. Lake B.G. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment // *Food Chem Toxicol*. 1999. V37. N4. P.423-453.
5. Далиев Б.Б., Бычков Е.Р., Мызников Л.В., и др. Антикомпульсивные эффекты новых производных кумарина у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2021. Т. 19. №3. С. 339-344.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., и др. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков // *Наркология*. 2017. Т. 6. № 1. С. 32-38.
7. Albelda N, Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update. *Neuroscience*. 2012; 211:83-106. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.08.070.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.134.137

Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного nmdar комплекса в модели катаlepsии

¹*Дергачев В.Д.,* ^{1,2}*Яковлева Е.Е.,* ¹*Брусина М.А.,* ¹*Бычков Е.Р.,*
¹*Пiotровский Л.Б.,* ¹*Шабанов П.Д.*

¹Институт экспериментальной медицины,

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, archegurrez@yandex.com

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Antiparkinsonian activity of new ligands of the glutamate nmdar complex in a model of catalepsy

Vladimir D. Dergachev, Ekaterina E. Yakovleva, Marija A. Brusina,
Evgeny R. Bychkov, Levon B. Piotrovskij, Petr D. Shabanov

Аннотация. Болезнь Паркинсона (БП) одно из наиболее значимых и распространенных нейродегенеративных заболеваний в популяции пациентов старшей возрастной группы. Поиск эффективных противопаркинсонических препаратов, лишенных нежелательных реакций, остается одной из актуальных задач современной нейрофармакологии. Исследуемые вещества – производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, относящиеся к принципиально новому классу N-метил-D-аспартат-лигандов (NMDA), не являющихся каналоблокаторами. Данный факт позволяет

предполагать более высокую безопасность, по сравнению с ранее существующими каналоблокаторами из группы NMDA-лигандов.

Ключевые слова: глутамат, паркинсонизм, антагонисты NMDAR, каталепсия.

Введение. Терапевтические стратегии при БП нацелены на ряд симптомов, включая нарушение моторных функций - брадикинезии, ригидность и тремор, а также купирование осложнений длительного применения леводопы. Леводопа является одним из самых эффективных вариантов заместительной терапии БП, однако её длительный прием, может вызывать широкий спектр нежелательных реакций, который может быть купирован только комбинацией с другими противопаркинсоническими лекарственными препаратами [1]. К ведущим осложнениям длительной комбинированной противопаркинсонической терапии относятся: сонливость, галлюцинации, дискинезии, тошнота, головокружения, запоры и др. [2].

NMDA рецепторы – это ионные каналы, содержащие тетрамерные группировки субъединиц рецепторов GluN1 и GluN2, которые опосредуют возбуждающую нейромедиацию в центральной нервной системе. Доказано, что глутаматные NMDA-рецепторы играют значимую роль в развитии паркинсонизма. Наиболее актуальны в качестве мишени для антипаркинсонической терапии NMDA-рецепторы, содержащие субъединицу GluN2D в связи с их экспрессией в некоторых ядрах базальных ганглиев, которые демонстрируют аномальные паттерны возбуждения при паркинсонизме, в частности в субталамическом ядре [3]. Чрезмерная активность NMDA рецепторов вызывает состояние эксайтотоксичности и способствует гибели клеток, лежащей в основе потенциального механизма нейродегенерации. Активация синаптических NMDA-рецепторов инициирует пластичность и стимулирует выживание клеток. Напротив, активация внесинаптических NMDA-рецепторов способствует гибели клеток и тем самым способствует развитию нейродегенерации, которая может быть купирована воздействием антагонистов NMDA-рецепторов, избирательно блокирующих их функцию [4].

Необходимо помнить о том, что при патологии гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводит к резкому возрастанию трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки. Высокое содержание Ca^{2+} в нейронах запускает нейротоксические процессы с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, что в итоге приводит к усилению синтеза оксида азота, активации перекисного окисления липидов и, как следствие, к окислительному стрессу, нарушению синтеза нейротрофических факторов и апоптозу. Таким образом глутаматная эксайтотоксичность способна не только запустить, но и усугубить нейродегенеративный процесс при БП [5]. В связи с этим приоритетным направлением разработки соединений из группы NMDA-лигандов является поиск средств, позволяющих осуществить воздействие

на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой и безопасной модуляции. Изучение молекул из класса NMDA-лигандов с высокой эффективностью и безопасностью позволит расширить диапазон потенциальных противопаркинсонических лекарственных средств и усовершенствовать подходы к терапии нейродегенеративных заболеваний.

Исследуемые соединения ИЭМ-2295, ИЭМ-2296, представляют собой производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

Целью работы являлось изучение противопаркинсонической активности новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот на экспериментальной галоперидоловой модели каталепсии у крыс.

Материалы и методы. Производные имидазол-дикарбоновых кислот (ИЭМ2295, ИЭМ2296) вводили внутривенно в дозах от 5 мг/кг до 40 мг/кг одновременно с галоперидолом в дозе 1 мг/кг, после чего оценивали продолжительность и выраженность каталепсии от 0 до 6 баллов по методике Morgnigo через 30, 60, 120 минут [6].

Результаты исследования. На фоне введения исследуемого вещества ИЭМ2295 в различных концентрациях, значимых различий с группой контроля обнаружено не было.

При этом применение соединения ИЭМ2295 в дозе 30 мг/кг приводило к появлению достоверных различий в выраженности каталепсии, по сравнению с контрольной группой на 30 ($p=0,002671$), 60 ($p=0,028441$) и 120 ($0,024561$) минутах наблюдения.

На фоне введения исследуемого вещества ИЭМ2296 в различных концентрациях, значимых различий с группой контроля также обнаружено не было. Однако, стоит выделить концентрацию в 20 мг/кг, которая в изоляции от других дозировок показала значимое различие с контрольной группой на 30 ($p=0,020241$), 60 ($p=0,045553$) и 120 ($p=0,045328$) минутах наблюдения.

Данные дозы, для ИЭМ2295 в 30 мг/кг, а для ИЭМ2296 в 20 мг/кг показали значимое различие при попарном сравнении с группой контроля, что может свидетельствовать о дозозависимом эффекте веществ. Выраженность каталепсии за все время наблюдения при введении ИЭМ2295 снижалась в среднем до 3-х баллов, тогда как в группе контроля на всем протяжении наблюдения сохранялась на уровне 6-и баллов. В это же время выраженность каталепсии при введении ИЭМ2296 снижалась в среднем до 4-х баллов, однако сам эффект сохранялся длительное время чем у ИЭМ2295. Таким образом было отмечено, что к 120 минуте наблюдения выраженность каталепсии у соединения ИЭМ2295 составляла в среднем 5 баллов, тогда как у ИЭМ2296 3-и балла.

Заключение. Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что изучаемые вещества проявляют противопаркинсониче-

скую активность на экспериментальной галоперидоловой модели катаlepsии у крыс, и являются перспективными для разработки в качестве потенциальных средств терапии нейродегенеративных заболеваний. Требуется дальнейшее изучение данных соединений и других лигандов из группы NMDA-блокаторов в более широкой выборке на модели катаlepsии, а также на других моделях паркинсонизма.

Литература

1. Aradi SD, Hauser RA. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1339–65.
2. Li BD, Bi ZY, Liu JF, Si WJ, Shi QQ, Xue LP, et al. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *CNS Neurosci Ther*. 2017 Oct; 23(10):827–42.
3. Bhattacharya S, Ma Y, Dunn AR, Bradner JM, Scimemi A, Miller GW, et al. NMDA receptor blockade ameliorates abnormalities of spike firing of subthalamic nucleus neurons in a parkinsonian nonhuman primate. *J Neurosci Res*. 2018 Jul; 96(7):1324–35.
4. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017 Apr 19; 57(4):1041–8.
5. Mironova YuS, Zhukova NG, Zhukova IA, Alifirova VM, Izhboldina OP, Latypova AV. Parkinson's disease and glutamatergic system. *Zhurnal Nevrol Psikhiatrii Im SS Korsakova*. 2018; 118(5):138.
6. Mironov A. N., Bunjatjan N. D., Vasil'ev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepakhin V. K., et al. Guidelines for conducting preclinical research of medicines. P. 1. Moscow: Grif and K, 2012. – 944 p. (In Russ.)

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.137.141

Применение интраназально вводимого инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений, вызванных ограничением грудного вскармливания

Деркач К.В., Бондарева В.М., Шпаков А.О.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44; *derkach_k@list.ru*

The use of intranasally administered insulin to correct metabolic and hormonal disorders caused by breastfeeding restriction

Derkach Kira V., Bondareva Vera M., Shpakov Alexander O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, 194223, Russia, St. Petersburg, Thorez Av. 44.

Аннотация. Недостаточность грудного вскармливания приводит к метаболическим и гормональным расстройствам во взрослом возрасте, и способы их коррекции не разработаны. Нами показано, что введение самцам-крысам, ли-

шенным грудного вскармливания на P19–P21, интраназального инсулина в раннем постнатальном периоде (P28–P55) у 10-месячных животных нормализовало массу тела, показатели липидного и углеводного обмена, чувствительность к инсулину и лептину, гормональные показатели гонадной и тиреоидной систем. У 10-месячных самцов крыс без обработки интраназальным инсулином развивались признаки метаболического синдрома, инсулинорезистентность, дислипидемия, снижались уровни тестостерона и тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: грудное вскармливание, интраназально вводимый инсулин, инсулиновая резистентность, тиреоидный гормон, тестостерон.

Введение. Ранний постнатальный период – критический период жизни, влияющий на метаболические и гормональные показатели во взрослом возрасте [1]. Ограничение или временное прекращение грудного вскармливания в этот период в дальнейшем способно привести к ожирению, инсулинорезистентности (ИР), снижению толерантности к глюкозе и другим нарушениям, характерным для метаболического синдрома (МС). Эффективных подходов, способных предотвратить этот негативный сценарий в настоящее время не разработано. Крайне мало известно об эндокринных расстройствах, обусловленных дисфункциями гонадной и тиреоидной систем, которые могут развиваться во взрослом возрасте в результате ограничения грудного вскармливания. Одним из подходов для коррекции метаболических и гормональных нарушений при МС является применение интраназального инсулина (ИИ) [2]. Это обусловлено тем, что в условиях ИР уровень инсулина в мозге снижен, а его сигнальные пути ослаблены, что в совокупности приводит к значимому ослаблению центральной регуляции физиологических процессов [3]. Однако перспективы использования ИИ для коррекции этих нарушений при ограничении грудного вскармливания не изучались.

Целью работы было изучить метаболические и гормональные нарушения, включая гормональный статус гонадной и тиреоидной систем, у 10-месячных самцов крыс с ограничением грудного вскармливания, а также исследовать влияние на них обработки крыс ИИ в постнатальном периоде.

Материал и методы исследования. В экспериментах использовали крыс Wistar, все процедуры по уходу за животными и их использованию проводили в соответствии с требованиями Этического комитета ИЭФБ РАН, European Communities Council Directive 1986 и «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Модель ограничения грудного вскармливания индуцировали прерыванием лактации у кормящих самок крыс с помощью бромкриптина (10 мг/кг/сутки) в 19–21 дни лактации [4]. Формировали 3 группы ($n=12$ в каждой): контроль (К), МС-крысы без обработки (МС) и с 4-недельной (P28–P55) обработкой ИИ (0.25

МЕ/крысу), которую начинали через неделю после перевода на стандартный корм (МСИ).

При достижении 10-месячного возраста, за неделю до окончания эксперимента, у самцов крыс оценивали толерантность к глюкозе с помощью глюкозотолерантного теста (ГТТ) (в/б введение глюкозы, 2 г/кг), измеряя уровни глюкозы, инсулина и лептина в крови до и через 15–120 мин после нагрузки, для чего использовали тест-полоски «One Touch Ultra» (США), ИФА-наборы «Rat Insulin ELISA» («Merckodia», Швеция) и «ELISA for Leptin, Rat» («Cloud-Clone Corp.», США). В конце эксперимента забирали образцы крови и оценивали в них уровни тестостерона, свободного (fT4) и общего тироксина (tT4) и свободного (fT3) и общего трийодтиронина (tT3) с помощью ИФА-наборов «Иммунотех» (Россия), уровни лютеинизирующего (ЛГ) и тиреотропного гормонов (ТТГ) с помощью ИФА-наборов «ELISA for LH, Rat» («Cloud-Clone Corp.», США) и «Rat Thyroid Stimulating Hormone ELISA» («Cusabio Biotech Co.», Китай), уровни гликированного гемоглобина и свободных жирных кислот с помощью наборов «Multi Test HbA1c System kit» (США) и «NEFA FS kit» (Германия). Концентрацию триглицеридов и общего холестерина оценивали с помощью тест-полосок «Triglycerides multiCare-in» и «Cholesterol multiCare-in» («Biochemical Systems Int.», Италия). В конце эксперимента крыс наркотизировали хлоральгидратом (400 мг/кг, в/б), декапитировали и измеряли содержание абдоминального и эпидидимального жира. Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы «Microsoft Office Excel 2007», результаты представляли как $M \pm SEM$. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. У взрослых самцов крыс с ограничением грудного вскармливания отмечали повышение массы тела и жировой ткани, уровнем триглицеридов, холестерина, лептина, глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе, что иллюстрируют повышенные значения AUC_{0-120} и индекса ИР (ИР-120) в ГТТ (табл.). Уровни тестостерона, fT4 и tT3 в группе МС были снижены, в то время как уровень ТТГ повышен, что указывает на снижение чувствительности тиреоцитов к ТТГ (табл.). До наших исследований имелось только одно сообщение о подавлении продукции тиреоидных гормонов у шестимесячных крыс, лишенных грудного вскармливания при обработке кормящих самок бромкриптином [5]. Обработка ИИ крысят в постнатальном периоде улучшала оцениваемые показатели во взрослом возрасте. В группе МСИ масса тела и жировой ткани, уровни триглицеридов, общего холестерина, лептина, глюкозы и стимулированного глюкозой уровня инсулина не отличались от контроля, снижался индекс ИР-120, отмечалась тенденция к улучшению толерантности к глюкозе. Наряду с этим, нормализовались уровни тестостерона и тиреоидных гормонов и повышалась чувствитель-

ность к ТТГ, в пользу чего свидетельствует двукратное снижение отношения ТТГ/Т4 в группе МСИ в сравнении с МС (табл.). Ранее мы обнаружили стимулирующий эффект ИИ на продукцию тестостерона и тиреоидных гормонов у крыс со стрептозотоциновым диабетом [6,7].

Таблица

Масса тела и жира, метаболические и гормональные показатели у 10-месячных самцов крыс, лишенных в возрасте P19-P21 грудного вскармливания, и влияние на эти показатели лечения ИИ в постнатальном периоде (P28-P55)

Показатель	К	МС	МСИ
Масса тела, г	403 ± 10	462 ± 13 ^a	429 ± 12
Абдоминальный жир, г	7.1 ± 0.3	10.5 ± 0.6 ^a	7.8 ± 0.4 ^b
Эпидидимальный жир, г	4.1 ± 0.2	5.9 ± 0.5 ^a	4.9 ± 0.3
Триглицериды, мМ	2.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2 ^a	2.6 ± 0.2
Общий холестерин, мМ	4.4 ± 0.2	5.6 ± 0.3 ^a	4.7 ± 0.2
Свободные жирные кислоты, мМ	4.0 ± 0.1	4.9 ± 0.4	4.3 ± 0.3
HbA1c, %	4.5 ± 0.2	5.5 ± 0.4	4.8 ± 0.2
AUC ₀₋₁₂₀ , глюкозная кривая, усл. ед.	1115 ± 27	1475 ± 39 ^a	1351 ± 49 ^a
Инсулин (базовый), нг/мл	0.54 ± 0.07	0.56 ± 0.06	0.55 ± 0.06
Инсулин (ГТТ, 120 мин), нг/мл	0.74 ± 0.08	1.38 ± 0.18 ^a	0.97 ± 0.11
Лептин (базовый), нг/мл	1.05 ± 0.13	2.02 ± 0.27 ^a	1.32 ± 0.19
Лептин (ГТТ, 120 мин), нг/мл	1.33 ± 0.12	2.79 ± 0.38 ^a	1.82 ± 0.26
Индекс ИР (базовый), усл. ед.	2.30 ± 0.23	3.07 ± 0.25	2.62 ± 0.24
Индекс ИР (ГТТ, 120 мин), усл. ед.	3.82 ± 0.41	9.32 ± 1.27 ^a	5.78 ± 0.79 ^b
fT4, пМ	28.5 ± 0.9	24.4 ± 1.0 ^a	26.8 ± 0.9
tT4, нМ	94.3 ± 2.4	85.6 ± 3.7	90.8 ± 3.4
fT3, пМ	3.9 ± 0.1	3.3 ± 0.2	3.6 ± 0.2
tT3, нМ	3.0 ± 0.1	2.4 ± 0.1 ^a	2.7 ± 0.1
ТТГ, мкЕД/мл	0.61 ± 0.08	1.31 ± 0.09 ^a	0.75 ± 0.06
Тестостерон, нМ	16.5 ± 0.8	9.2 ± 0.9 ^a	12.6 ± 1.7
ЛГ, нг/мл	1.90 ± 0.19	1.59 ± 0.18	1.77 ± 0.21

Различия с К (^a) и МС (^b) статистически значимы при $p < 0.05$. $M \pm SEM$, $n=12$.

Заключение. Установлено, что применение ИИ в раннем постнатальном периоде предотвращает развитие явных признаков МС и нарушений гормонального статуса тиреоидной и гонадной осей в зрелом возрасте, что может быть обусловлено способностью инсулина мозга нормализовать функции ЦНС и центральную регуляцию метаболизма в раннем онтогенезе. Механизмы этого требуют дальнейших исследований.

Таким образом, нами выявлен широкий спектр метаболических и гормональных нарушений у взрослых самцов крыс с «неонатальной» моделью МС и показана эффективность их коррекции с помощью ИИ.

Работа поддержана Минобрнауки России, НЦМУ «Павловский центр» (Соглашение № 075-15-2022-296).

Литература

- [1] Lisboa P.C., Miranda R.A., Souza L.L., Moura E.G. Can breastfeeding affect the rest of our life? // *Neuropharmacology*. 2021. V. 200. E108821.
- [2] Hallschmid M. Intranasal insulin // *J. Neuroendocrinol.* 2021. V. 33 (4). e12934.
- [3] Shpakov A.O., Derkach K.V., Berstein L.M. Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases // *Future Sci OA*. 2015. V. 1 (3). FSO25.
- [4] Lima Nda S., de Moura E.G., Passos M.C., Nogueira Neto F.J., Reis A.M., de Oliveira E., Lisboa P.C. Early weaning causes undernutrition for a short period and programmes some metabolic syndrome components and leptin resistance in adult rat offspring // *Br. J. Nutr.* 2011. V. 105 (9). P. 1405–1413.
- [5] Pietrobon C.B., Bertasso I.M., Silva B.S., Peixoto-Silva N., Oliveira E., Moura E.G., Lisboa P.C. Body Adiposity and Endocrine Profile of Female Wistar Rats of Distinct Ages that were Early Weaned // *Horm. Metab. Res.* 2020. V. 52 (1). P. 58–66.
- [6] Derkach K.V., Bogush I.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The Influence of Intranasal Insulin on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Normal and Diabetic Rats // *Horm. Metab. Res.* 2015. V. 47 (12). P. 916–924.
- [7] Derkach K.V., Bondareva V.M., Shpakov A.O. Regulatory effects of intranasal C-peptide and insulin on thyroid and androgenic status of male rats with moderate type 1 diabetes mellitus // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2019. V. 55 (6). P. 493–496.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.141.144

Влияние интенсивных физических нагрузок на суточную динамику содержания норадреналина и дофамина в различных структурах головного мозга

Джандарова Т.И., Мазевская Ю.С., Шелест П.Д., Скотарева А.А., Тлябичева Б., Колосов К., Кумукова Д., Медведева П., Белецкая Л.

Северо-Кавказский федеральный университет Министерства науки и высшего образования РФ, 355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

The effect of intense physical activity on the daily dynamics of norepinephrine and dopamine levels in various brain structures

Dzhandarova T.I., Mazevskaia Yu.S., Shelest P.D., Skotareva A.A., Tlyabicheva B., Kolosov K., Kumukova D., Medvedeva P., Beletskaya L.

Аннотация. Полученные данные указывают не только на изменение величины содержания норадреналина и дофамина в гипоталамусе, фронтальной коре и гиппокампе, но и на нарушение их суточной динамики. Интенсивные физические нагрузки способствуют нарушению не только баланса между норадреналином и дофамином в структурах головного мозга, но и их суточной динамики. Полученные позволяют утверждать возникновение эмоционального напряжения в организме в целом, снижение его адаптивных возможностей. Учитывая тот

факт, что катехоламины выполняют важную роль в обеспечении нервных процессов, выявленные изменения их обмена в мозге могут способствовать развитию когнитивных нарушений при интенсивных физических нагрузках.

Ключевые слова: норадреналин, дофамин, гипоталамус, фронтальная кора, гиппокамп, физические нагрузки, суточная динамика.

Введение. Как известно, катехоламины в организме выполняют ключевую роль как для умственной, так и физической работоспособности. Во время и, даже непосредственно перед тренировкой гипоталамус и ствол головного мозга инициируют действие симпатoadреналовой системы. Это приводит к высвобождению катехоламинов в постганглионарных клетках тех нейронов, которые требуют активации или ингибирования и тем самым подготавливают организм к действию. При этом интенсивность физических упражнений значительно увеличивается. Однако длительное воздействие катехоламинов может привести к неблагоприятным психологическим и физическим результатам уменьшая эффекты нейротрансмиттеров, что в свою очередь способствует возникновению отрицательной обратной связи между эмоциями и физиологией [1]. Показано, что интенсивные физические нагрузки оказывают на организм мощное стрессорное действие. В ответ на физическую нагрузку формируется синдром стрессорного ответа, который начинается с синтеза гуморальных центральных, нервных и периферических медиаторов [2].

В наших предыдущих исследованиях также показано интенсивные физические нагрузки уже при обычных условиях жизни приводят к резким колебаниям в течение суток содержания адреналина и норадреналина в миокарде левого желудочка. После изменения условий среды обитания выявлено резкое повышение содержания адреналина и норадреналина в миокарде желудочков, а к концу третьей недели новых условий среды их значения достоверно снижаются по сравнению с контролем. Прогрессирующее снижение уровня катехоламинов в миокарде к концу третьей недели после изменения условий среды, возможно, связано с резким утомлением и истощением запасов их предшественников [3].

Вместе с тем, учитывая важность проблемы изучения содержания катехоламинов в различных структурах головного мозга, ответственных не только для когнитивных функций, но и для интенсивности выполнения физических упражнений, подробных и комплексных исследований влияния физических нагрузок на содержание катехоламинов в различных отделах мозга, в том числе и на их суточную динамику, практически нет.

Целью нашего исследования явилось изучение не только содержания норадреналина и дофамина в различных структурах головного мозга, но и особенностей их суточной динамики в процессе занятий интенсивными физическими нагрузками.

Материал и методы исследования. Исследования проводили на 108 взрослых белых лабораторных крысах линии Вистар. При работе с лабораторными животными полностью соблюдались Международные принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Для экспериментальных исследований были выделены две группы: 1 группу составляли крысы, не подвергавшиеся никаким воздействиям (контроль); 2 группу составили крысы, подвергавшиеся интенсивным физическим нагрузкам (бег на тредбане) на протяжении 9 недель в соответствии с методикой Похоленчука Ю.П. (1970) в модификации Беляева Н.Г. У всех крыс для определения суточной динамики содержания норадреналина и дофамина в гипоталамусе, гиппокампе и фронтальной коре препарировали головной мозг и выделяли соответствующие структуры с использованием топографического атласа мозга крысы (Хамилтон Л.У., 1984). Все манипуляции с головным мозгом производились на льду, а ткани подвергались немедленному замораживанию. Определение норадреналина и дофамина в ткани мозга производили флуориметрическим методом.

Полученные данные подвергались вариационно-статистической обработке с помощью компьютерной программы Excel.

Результаты и их обсуждение. Результаты наших исследований показывают, что у крыс, подвергавшихся физическим нагрузкам, установлено достоверно низкое содержание норадреналина в гипоталамусе в течение суток по сравнению с показателями у контрольных животных. При этом у крыс второй группы на хронограмме суточной динамики уровня норадреналина в ткани гипоталамуса значимых колебаний не установлено, но тенденция к повышению были выявлены в 6 ч.

Как далее следует из полученных данных, у крыс экспериментальной группы физические нагрузки приводили к резкому повышению уровня дофамина в гипоталамусе к 14 ч, затем его содержание к концу суток постепенно снижалось, но при этом оставалось на достоверно более высоком уровне относительно соответствующих показателей у контрольных животных.

Результаты исследования суточной динамики содержания катехоламинов во фронтальной показывают, что у крыс, подвергавшихся физическим нагрузкам, на хронограмме суточных колебаний содержания норадреналина во фронтальной коре были выявлены резкие скачки. В частности, в дневное время его уровень во фронтальной коре было достоверно выше в 10, 18 и 22 ч, а в ночное время – достоверно ниже по сравнению с соответствующими показателями у крыс контрольной группы. При этом наиболее высокие значения уровня норадреналина во фронтальной коре у этих животных установлены на 18 ч, а наиболее низкие – на 6 ч, что соответствует концу темного периода суток.

Из полученных данных видно, что у крыс, подвергавшихся физическим нагрузкам, на протяжении суток были установлены достоверно низкие уровни дофамина во фронтальной коре по сравнению с данными, полученными у животных контрольной группы. Содержание дофамина во фронтальной коре в течение суток находилось в пределах от $6,93 \pm 0,18$ до $15,34 \pm 0,19$ мкг/г ткани, а наиболее высокие значения были установлены в 18 ч.

Как следует далее из полученных данных, у крыс, подвергавшихся физическим нагрузкам, в течение суток уровень норадреналина в гиппокампе был достоверно выше относительно показателей у контрольных животных. При этом у животных, подвергавшихся физическим нагрузкам, на хронограмме суточных колебаний уровня норадреналина в гиппокампе наблюдались резкие скачки, а его наибольшие значения приходились на 18 часов.

При этом, у этих крыс в течение суток было выявлено достоверно высокое содержание дофамина в гиппокампе по сравнению с данными, полученными у животных контрольной группы. Максимальный уровень дофамина в гиппокампе у животных, подвергавшихся физическим нагрузкам, приходился на 14 ч.

Заключение. Таким образом, полученные данные указывают не только на изменение величины содержания норадреналина и дофамина в гипоталамусе, фронтальной коре и гиппокампе, но и на нарушение их суточной динамики.

Следует также отметить, что интенсивные физические нагрузки способствуют нарушению баланса между норадреналином и дофамином в структурах головного мозга. Полученные позволяют утверждать возникновение эмоционального напряжения в организме в целом, снижение его адаптивных возможностей. Учитывая тот факт, что катехоламины выполняют важную роль в обеспечении нервных процессов, выявленные изменения их обмена в мозге могут способствовать развитию когнитивных нарушений при интенсивных физических нагрузках.

Литература

1. Goldstein D.S. Catecholamines and stress // *Endocrine regulations*. 2003. Т. 37(2). Р. 69-80.
2. Титов В.Н., Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция и артериальная гипертония. // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008. № 12. С. 3-16
3. Джандарова Т.И., Мазевская Ю.С., Скотарева А.А., Толоконникова В.Ф., Абрамян А.В., Вартанян А.А. Суточная динамика содержания адреналина и норадреналина в миокарде желудочков у крыс под влиянием физических нагрузок при изменении условий среды // *Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований. Материалы XXVI международной научно-практической конференции*. Morrisville, 2021. С. 6-9.

Сравнительная оценка влияния прополиса и милдроната на динамику альдостерона и электролитов в крови в процессе развития хронической сердечной недостаточности в периоды первой и второй зрелости онтогенеза

¹Джандарова Т.И., ²Табунщикова М.О., ¹Речицкий А.С., ¹Дадаев А.М.,
¹Касумова Р.Д., ¹Умханова Т.А., ¹Аляпкина А., ¹Плахутина О., ¹Саакян К.

¹Северо-Кавказский федеральный университет Министерства науки и высшего образования РФ, 355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

²Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, 355000, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Comparative assessment of the influence of propolis and mildronate on the dynamics of aldosterone and electrolytes in the blood during the development of chronic heart failure during the periods of the first and second ontogenesis maturity

Dzhandarova T.I., Tabunshchikova M.O., Rechitsky A.S., Dadaev A.M., Kasumova R.J., Umkhanova T.A., Alyapkina A.V., Plahutina O.M., Saakyan K.

Аннотация. На основании анализа литературы и собственных данных установлено, что в процессе развития хронической сердечной недостаточности на фоне приема спиртовой настойки прополиса и милдроната соответственно уровень мозгового диуретического пептида существенно снижается. Показано благоприятное влияние данных препаратов на уровни альдостерона, натрия и калия в крови в процессе развития хронической сердечной недостаточности. При сравнении результатов, полученных с использованием настойки прополиса и милдроната соответственно установлено, что эффективность настойки прополиса сопоставима с эффективностью милдроната.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прополис, милдронат, мозговой натриуретический пептид, альдостерон, натрий, калий.

Введение. Как известно из данных литературы, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), несомненно, можно характеризовать как конечную стадию и прогностически неблагоприятным заболеванием сердечно-сосудистой системы. На настоящее время одной из актуальных проблем геронтологии является сохранение здоровья, увеличение продолжительности и качества жизни населения с сердечно-сосудистой патологией в зрелом и пожилом возрасте [1].

Следует отметить, что возрастные изменения миокарда относятся к базовым факторам, которые при естественном старении организма сопровождаются нарушением межклеточных взаимодействий, деления клеток, межтканевых соотношений, запрограммированному митоптозу и апопто-

зу, снижению приспособительных адаптационных возможностей стареющего организма и др. При этом в сердце возникают такие изменения, как жировая дистрофия, атеросклероз и амилоидоз, отражающие старение как этап онтогенеза населения [2].

В связи с этим поиск геропротекторов представляет собой актуальную медико-социальную проблему. В этом отношении следует обратить внимание на многокомпонентный апипрепарат прополиса, который вполне можно использовать для профилактики возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и обмена веществ в зрелом и пожилом возрасте. В работе Браславского В.Б. и соавт. [3] также на основе комплексных фармакогностических исследований представлены обоснования целесообразности использования в медицинской практике прополиса для профилактики и лечения некоторых экологически обусловленных заболеваний.

Данный препарат с точки зрения возможности использования для профилактики возрастных сердечно-сосудистых изменений в научной литературе не обсуждается, также отсутствуют данные научных исследований влияния прополиса на организм, в том числе и на сердечно-сосудистую систему при длительном приеме внутрь. В наших предварительных экспериментальных исследованиях был показан положительный эффект действия 20 % настойки прополиса при приеме внутрь на динамику содержания мозгового натрийуретического пептида (proBNP) в крови, особенно, в период второй зрелости [4]. В связи с этим, представляется важным проведение фундаментальных исследований по влиянию настойки прополиса на организм, в частности, на сердечно-сосудистую систему, особенно, в зрелом и пожилом возрасте.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния милдроната и спиртовой настойки прополиса на возрастную динамику proBNP, альдостерона и электролитов в сыворотке крови в процессе развития хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на 288 самках крыс линии Wistar в возрасте 6 и 12 месяцев с соблюдением требований Хельсинской декларации о гуманном отношении к экспериментальным животным.

В соответствии с целью исследования крысы каждой возрастной группы были разделены на 6 групп: 1 – интактные крысы (контроль); 2 – контроль на действие настойки прополиса; 3 – контроль на действие милдроната; 4 – модель хронической сердечной недостаточности; 5 – получали настойку прополиса на фоне развития ХСН; 6 – получали милдронат на фоне развития ХСН.

На крысах была создана антрациклиновая модель хронической сердечной недостаточности [5]. Милдронат (Латвия, «Grindex») вводили крысам в течение всего эксперимента из расчета 50мг/кг внутривентри-

но. Настойку прополиса крысы получали из расчета 1 капля/кг массы тела (на одну крысу на день получилось 0,2 капли). В сыворотке крови у всех крыс определяли NT-proBNP и альдостерон иммуноферментным методом, калия и натрия энзиматическим псевдокинетическим методом. Результаты экспериментов подверглись статистической обработке.

Результаты и их обсуждение. Для обоснования возникновения хронической сердечной недостаточности в сыворотке крови у крыс определяли содержание NT-proBNP – наиболее яркого маркера ХСН. Полученные результаты исследований показали, что при моделировании ХСН содержание в сыворотке крови NT-proBNP достоверно увеличивается по сравнению с данными у контрольных групп животных. В процессе развития ХСН на фоне приема как спиртовой настойки прополиса, так и милдроната уровень данного пептида достоверно снижается, что можно расценивать как благоприятное воздействие на сердечную деятельность, особенно, в период второй зрелости онтогенеза. Смоделированная ХСН также сопровождалась существенным увеличением в сыворотке крови содержания альдостерона в обеих возрастных группах по сравнению с показателями крыс контрольных групп. На фоне приема как настойки прополиса, так и милдроната установлено статистически значимое снижение уровня альдостерона в крови в обеих возрастных группах.

Как следует далее из полученных данных, моделирование ХСН сопровождалось достоверно более высокими значениями уровня натрия и калия в крови по сравнению с данными у контрольных животных. При этом как настойка прополиса, так и милдронат на фоне развития ХСН приводят к существенному снижению содержания натрия и калия в крови, особенно к концу третьей недели эксперимента. При этом наиболее существенное снижение уровня натрия в крови выявлено под влиянием милдроната. В действии на уровень калия на фоне развития ХСН достоверные различия между этими препаратами не выявлены.

Заключение. Таким образом, установлено, что смоделированная хроническая сердечная недостаточность сопровождалась существенным увеличением в сыворотке крови содержания мозгового натрийуретического пептида (наиболее яркий маркер состояния миокарда), альдостерона, уровней натрия и калия в обеих возрастных группах.

На фоне приема как настойки прополиса, так и милдроната установлено статистически значимое снижение уровней мозгового натрийуретического пептида, альдостерона, натрия и калия в крови обеих возрастных группах, что расценивается положительный эффект. При сравнении результатов, полученных с использованием настойки прополиса и милдроната соответственно установлено, что эффективность настойки прополиса сопоставима с эффективностью милдроната.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Смирнова Е.А., Мареев В.Ю. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации // Сердечная недостаточность. 2011. № 12 (67). 259 с.
2. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Ягода А.В. Сердечная недостаточность в пожилом возрасте: (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Ставрополь: Ставрополье, 2008. 169 с.
3. Браславский В.Б., Куркин В.А., Браславский Н.В., Шаталаев И.Ф. Комплексные фармакогностические исследования растений семейства ивовых и прополиса – источников лекарственных средств // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т 13. №1(8). С. 1978-1981.
4. Джандарова Т.И., Табунщикова М.О., Речицкий А.С., Ткаченко Н.О., Кудрявцева Д.А. Перспектива использования настойки прополиса для профилактики хронической сердечной недостаточности в периоды первой и второй зрелости онтогенеза // Эколого-физиологические проблемы адаптации. материалы XVIII Всероссийского симпозиума с международным участием. РУДН, М. 2019. С. 83-84.
5. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Шустов Е.Б. Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности // Биомедицина. 2013. № 3. С. 41-48.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.148.152

Влияние нокаута по гену TAAR9 на свободное поведение крыс

¹Жуков И.С., ¹Пшеничная А. Г., ¹Карпова И.В., ¹Лебедев А.А., ¹Шабанов П.Д.,
²Гайнетдинов Р.Р.

¹Институт экспериментальной медицины Минобрнауки России, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, ter19941@ya.ru

²Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

The effect of TAAR9 gene knockout on the free behavior of rats

*Zhukov Iliia S.¹, Pshenichnaya A. G.¹, Karpova Inessa V.¹, Lebedev Andrew A.¹,
Shabanov Peter D.¹, Gainetdinov Raul R.²*

¹Institute of Experimental Medicine of Ministry of Education and Science of Russia, 197376, 12 Akad. Pavlova str., St. Petersburg, Russia;

²Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, 199034, Universitskaya nab., 7/9, St Petersburg, Russia

Аннотация: У половозрелых самцов крыс были изучены изменения поведения в открытом поле, вызванные врожденным отсутствием одного из рецепторов следовых аминов – TAAR9. По сравнению с контрольными крысами линии Sprague Dawley, особи, нокаутные по гену TAAR9, характеризовались повышенным проявлением горизонтальной (локомоция) и вертикальной (подъем на задние лапы в центре поля) двигательной активности и снижением показателей, связан-

ных с принохиванием. Результаты обсуждаются в связи известными данными о локализации рецепторов TAAR9 в скелетных мышцах и обонятельном эпителии.

Ключевые слова: рецепторы следовых аминов, TAAR9, нокаутные крысы, свободное поведение, открытое поле.

Введение. Следовые амины – эндогенные вещества, структурно близкие к хорошо известным моноаминам – дофамину, норадреналину и серотонину, но их содержание в тканях в 100 раз ниже концентраций классических нейромедиаторов. Рецепторы следовых аминов (trace amine-associated receptors, TAAR) – семейство моноамин-ассоциированных рецепторов, связанных с G-белком, были открыты в 2001 году двумя независимыми группами исследователей [1, 2]. У млекопитающих данные рецепторы кодируются девятью генами, три из которых являются псевдогенами. Предполагается, что рецепторы TAAR9, которые до недавнего времени считались исключительно обонятельными, могут играть важную роль в высших функциях ЦНС [3]. Целью работы было выяснить, влияет ли нокаут по гену TAAR9 на поведение крыс в открытом поле.

Материал и методы исследования. Опыты проведены на 18 половозрелых самцах крыс весом 320-350 г: крысах линии Sprague Dawley (дикий тип, n=9) и животных трансгенной линии TAAR9, полученной при помощи системы редактирования генома Cas9 (n=9) [4]. Крыс содержали в общих клетках по 4-5 особей при свободном доступе к воде и пище в условиях стандартной 12-ти часовой освещенности, при температуре 20 ± 2 °C.

Свободное поведение животных исследовали помощью теста «открытое поле». Установка представляла собой расчерченную круглую арену диаметром 80 см, ограниченную непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей её площади равномерно располагались 16 стандартных отверстий («норок») диаметром 3 см. Животное помещали в центр поля и в течение трех минут визуально оценивали поведенческие акты, последовательность которых регистрировали путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером. В процессе наблюдения идентифицировали следующие дискретные акты: локомоцию (оценивали по числу пересеченных линий), принохивание, движение на месте, подъем на задние лапы в центре поля, стойку с упором на стенку, груминг, заглядывание в норку, фризинг (замирание), покой (сидение). Для каждого акта в течение опыта оценивали: число проявлений, вероятность проявления (отношение числа проявлений данного поведенческого акта к суммарному числу проявлений всех форм поведения), общую (суммарную) продолжительность [5].

Результаты обрабатывали при помощи стандартного пакета прикладных программ GraphPad Prism, 6.0.

Результаты и их обсуждение. По поведению в открытом поле крысы, нокаутные по гену TAAR9, отличались от животных дикого типа.

Данные различия проявились по формам поведения, которые традиционно связывают с проявлениями исследовательской активности (рис. 1). При этом возрастали все показатели, связанные с подъемом на задние лапы в центре поля: число проявлений, вероятность проявления и общая продолжительность данного поведенческого акта ($p < 0,01$). Вместе с тем, снижались показатели другого компонента исследовательского поведения – приноживания: вероятность проявления ($p < 0,001$) и общая продолжительность ($p < 0,05$) данного поведенческого акта.

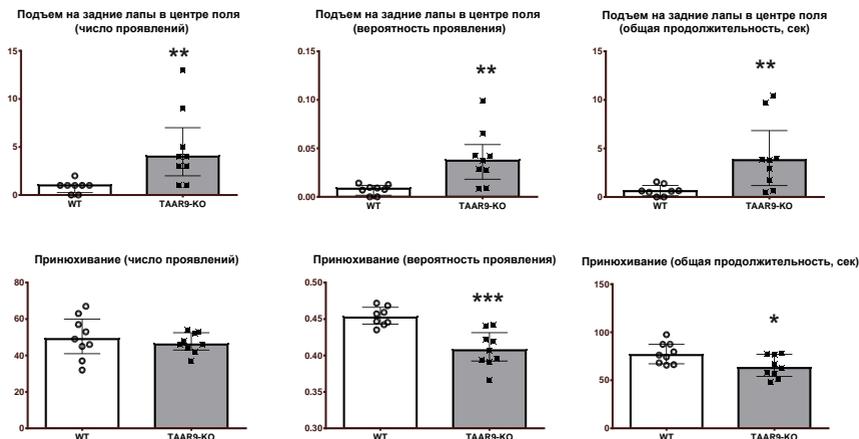


Рис. 1. Влияние нокаута по гену TAAR9 на проявления исследовательской активности в тесте «открытое поле» у крыс

Группы животных: WT – крысы дикого типа, TAAR9-KO – крысы, нокаутные по гену TAAR9. Высота столбиков соответствует медиане, а длина штриха – межквартильному интервалу; достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Известно, что рецепторы TAAR9 в обонятельном эпителии ответственные за восприятие видоспецифических запахов [6], что позволяет объяснить снижение проявлений приноживания у нокаутных животных.

Вероятность проявления локомоторной активности и общая продолжительность данной формы поведения у нокаутных крыс превышали соответствующие показатели у животных дикого типа ($p < 0,05$), хотя суммарное число пересеченных линий разметки открытого поля у двух групп животных достоверно не различалось (рис. 2).

Повышенная двигательная активность у крыс, нокаутных по гену TAAR9, ассоциировалась со снижением числа проявлений движения на месте (рис. 3), которое, однако, оказалось статистически значимым толь-

ко по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$), но не по непараметрическому критерию Манна-Уитни ($p = 0,0652$).

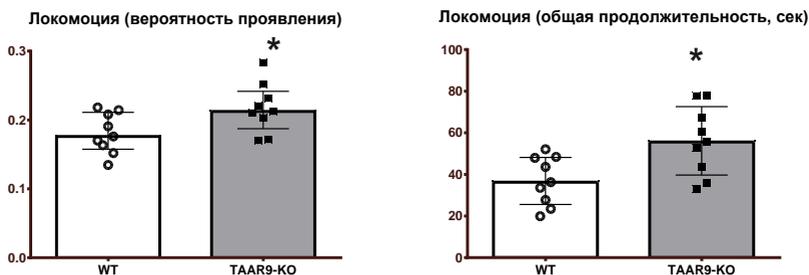


Рис. 2. Влияние нокаута по гену TAAR9 на проявления горизонтальной двигательной активности в тесте «открытое поле» у крыс
 Высота столбиков соответствует медиане, а длина штриха – межквартильному интервалу; достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни:
 * – $p < 0,05$; остальные обозначения, как на рисунке 1



Рис. 3. Влияние нокаута по гену TAAR9 на тревожность, оцененную по числу проявлений движения на месте в тесте «открытое поле» у крыс
 Высота столбиков соответствует среднему значению, длина штриха – дисперсии;
 * – различия достоверны по t-критерию Стьюдента, $p < 0,05$; остальные обозначения, как на рисунке 1

Движение на месте принято интерпретировать как проявление повышенного уровня тревожности [5]. Однако другие формы поведения, которые ассоциируются с повышенной тревожностью (фризинг и груминг), у животных обеих групп были редки, и различий по ним отмечено не было.

Известно, что ген TAAR9 экспрессируется в скелетных мышцах [6], и физиологическая роль данного явления до сих пор не ясна. Можно

предположить, что нокаут по данному гену связан с особенностями физической выносливости, следствием чего может быть повышенная двигательная активность животных.

Заключение. Таким образом, нокаут по гену TAAR9 угнетает поведение, связанное с получением обонятельной информации, и приводит к повышению общей двигательной активности.

Литература

1. Borowsky B. Trace amines: Identification of a family of mammalian G-protein-coupled receptors // B.Borowsky, N.Adham, K.A.Jones [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V.98, No.16. P. 8966-8971. DOI: 10.1073/pnas.151105198
2. Bunzow J.R. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor // J.R. Bunzow, M.S. Sonders, S. Arttamangkul [et al.] // Mol. Pharmacol. 2001. V. 60, No.6. P. 1181–1188. DOI: 10.1124/mol.60.6.1181
3. Berry, M.D Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges // M.D. Berry, R.R. Gainetdinov, M.C. Hoener, M. Shahid // Pharmacology & Therapeutics. 2017. V.180. P. 161-180. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.002.
4. Murtazina, R.Z. Genetic Deletion of Trace-Amine Associated Receptor 9 (TAAR9) in Rats Leads to Decreased Blood Cholesterol Levels // R.Z. Murtazina, I.S. Zhukov, O.M. Korenkova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2021. V.22, No.6. Art. 2942. P. 1-15. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22062942>.
5. Лебедев А. А. Антагонист рецепторов кортиколиберина астрессин снимает тревожно-фобические состояния у крыс, выращенных в социальной изоляции // А.А. Лебедев, А.Г. Пшеничная, Е.Р. Бычков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016; Т.14, №4. С. 24-31. DOI: 10.17816/RCF14424-31
6. Rutigliano G., Accorroni A., Zucchi R. The Case for TAAR1 as a Modulator of Central Nervous System Function // Front. Pharmacol. 2018. V.8. Art. 987. P. 1-18. DOI: 10.3389/fphar.2017.00987. PMID: 29375386; PMCID: PMC5767590.

Перфекционизм как личностный фактор тревожных и депрессивных расстройств

Жукова Д.И.

Отделение морально-психологического обеспечения отдела
по работе с личным составом УМВД России по Василеостровскому району,
г. Санкт-Петербург, *zhukova.daria.linda@gmail.com*

Perfectionism as a Personal Factor in Anxiety and Depressive Disorders

Zhukova Daria I.

Введение. Содержание исследования состоит из системного подхода к изучению перфекционистской личностной дисфункции. Данный системный подход в исследовании дисфункциональной личностной черты – перфекционизм, – позволил интегрировать результаты многочисленных теоретико-эмпирических исследований, проводимых в различных сферах клинической психологии, и психофизиологии, и дал возможность описать психофизиологические и индивидуально-психологические характеристики, характерные лицам с перфекционистскими установками [1]. В работе систематизируются основные модели, концепции и исследования перфекционизма, и прилагаются результаты исследований автора по данной тематике, проведенные с 2010 по 2020 г.г [2, 3]. Перфекционизм, в настоящем исследовании, определяется как устойчивая дисфункциональная личностная характеристика, включающая в себя нереалистичный, завышенный характер целей, идеалов и требований к себе и другим людям, следствием чего является невозможность испытывать удовлетворение от результатов достижений [4, 5].

Цель исследования – выявление психофизиологических и индивидуально-психологических характеристик у лиц с высоким уровнем перфекционизма.

Гипотезы исследования:

1. У лиц юношеского возраста с высоким уровнем перфекционизма и склонностью к депрессии имеются особенности автобиографической памяти, касающиеся образа собственного «Я», идеального «Я» и Другого, и перцептивные искажения, типичные для лиц, склонных к депрессивному реагированию. Также данным лицам присущи неразвитые, примитивные механизмы психологической защиты.

2. Перфекционистские установки у лиц юношеского возраста являются результатом искажения в структуре мотивации и фрустрации иных неудовлетворенных потребностей.

3. В периоды, когда человека перестают отвлекать внешние стимулы, его психика переходит в спокойное «базовое» состояние, при котором наибольшую активность имеет система, называемая нейронной сетью оперативного покоя, или дефолт-системой мозга (default network, DMN); последнюю можно отследить по частотному диапазону ритмов ЭЭГ. Функциональное состояние мозга, отражающее работу дефолт-системы мозга, имеет свои особенности у лиц с высоким уровнем перфекционизма, а также находится под влиянием их личностных и темпераментальных особенностей.

Методы исследования. Психодиагностические методы исследования: опросник депрессивности А. Бека (BDI), опросник перфекционизма (Н.Г. Гаранян и А.Б. Холмогорова), автобиографическое интервью (В.В. Нуркова), экспертная оценка автобиографических интервью, опросник «Самочувствие, активность, настроение» (САН), опросник «Стиль саморегуляции поведения» (ССПМ), опросник Айзенка (вариант А) (EPI (Eysenck Personality Inventory)), аудиостимуляция: сказка «Колобок», опросник определения уровня невротизации и психопатизации (УНП), тест включенных фигур Готтшальдта, опросник Плутчика Келлермана Конте - методика Индекс жизненного стиля, калифорнийский психологический опросник (CPI), анкета «36 сюжетов» (В.Д. Балин, И.А. Горбунов, В.М. Коваль).

Было проведено исследование с участием групп испытуемых (общее количество испытуемых – 151, в возрасте 17-21 год). Испытуемые были подобраны таким образом, чтобы все группы не различались по социодемографическим показателям.

Использовали методы математической статистики: для установления корреляционных связей – коэффициент корреляции г-Спирмена; для выделения групп факторов, имеющих между собой достоверные отличия в числовых значениях (каждый фактор определялся теми методиками, которые проводились на испытуемых) – был проведен многомерный многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA); для оценки различий между спектрами ЭЭГ до аудиостимуляции и после аудиостимуляции - метод многомерного многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с повторными измерениями. Обработка данных осуществлялась в программе «StatSoft STATISTICA 8».

Результаты исследования. Были изучены связи показателя депрессии со шкалами опросника перфекционизма. Корреляции показателя депрессии с каждой шкалой перфекционизма таковы: 1. Восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания $r=0,565$; $p \leq 0,001$; 2. Завышенные притязания и требования к себе $r=0,147$; P – незначимая; 3. Высокие стандарты при ориентации на полюс самых успешных $r=0,330$; $p \leq 0,01$; 4. Селектирование информации о неудачах $r=0,470$; $P \leq 0,001$; 5. Поляризованное мышление («все или ничего») $r=0,441$; $P \leq 0,001$; 6. Кон-

троль над чувствами $r=0,321$; $p \leq 0,01$; 7. Чрезмерные требования к другим людям $r=0,122$; p – незначимая.

Данные свидетельствуют о существовании, как правило, статистически достоверной корреляции общего показателя перфекционизма с показателями депрессии. Это говорит о том, что лица поздней юности, имеющие умеренную и ярко выраженную депрессивную симптоматику, одновременно могут быть определены как лица, обладающие чертами перфекционизма. Между отдельными параметрами перфекционизма и депрессией также выявлены множественные корреляционные связи.

Самые высокие корреляционные связи фиксируются между депрессией и такими когнитивными показателями перфекционизма как: восприятие людей как делегирующие высокие требования, селективное информирование о неудачах, поляризованное мышление, высокие стандарты при ориентации на полюс самых успешных, контроль над чувствами.

Кроме того, было выявлено отсутствие корреляции между депрессией и показателями: завышенные притязания и требования к себе и чрезмерное требование к другим людям. Это говорит о том, что лица поздней юности, склонные к депрессии, допускают только два варианта выполнения деятельности – полное соответствие высоким стандартам или полный крах. Также они полагают реальными чрезмерно высокие стандарты, которые, как им кажется, требуют от них окружающие, и которым они стремятся соответствовать, и для них характерно постоянное стремление к совершенству, с ориентацией на мнение и оценку авторитетных лиц.

У лиц с низким показателем перфекционизма наблюдается увеличение мощности в диапазоне альфа-ритма, что может отражать активацию дефолт-системы, проявляющую более уравновешенную деятельность. У лиц с перфекционистскими установками в альфа-диапазоне ЭЭГ мощность достоверно ниже, чем у лиц с низким показателем перфекционизма, что может говорить об особенностях работы дефолт-системы, проявляющихся в ее десинхронизации, снижении упорядоченной работы дефолт-системы. Это значительный вклад работы головного мозга для исследований нейробиологии и нейродинамики.

Литература

1. Жукова Д. И. «Опросник «36 ролевых сюжетов» в психофизиологической диагностике типов поведения индивида» // Национальное здоровье (National Health). Политематический сетевой научный журнал (ISSN (Он-лайн) 2410-8952) ISSN 2412-9062 (Print) от 25.12.2019 Выпуск №4 - 2019 г.
2. Жукова Д. И., Балин В.Д. Разработка опросника «36 ролевых сюжетов» // Вестник психофизиологии (Psychophysiology News) / Международное научное психофизиологическое сотрудничество (International Scientific Psychophysiological Society) // ISSN 2227-6157. Санкт-Петербург, 2019. Вып. №4. С. 79-85.

3. Балин В.Д., Жукова Д. И. Психофизиологическая диагностика стратегий поведения личности опросником «36 сюжетов» // *Ананьевские чтения – 2019: Психология обществу, государству, политике: материалы международной научной конференции, 22-25 октября 2019 года* / под общ. редакцией А.В. Шаболтас, О.С. Дейнека. Отв. ред. И.А. Самуйлова. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2019. С. 287-288

4. Жукова Д. И., Балин В. Д. Создание опросника «36 сюжетов». Процедура и результаты // *Ананьевские чтения — 2020. Психология служебной деятельности: достижения и перспективы развития (в честь 75-летия Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.): материалы международной научной конференции, 8–11 декабря 2020 года* / Под общей редакцией А.В. Шаболтас, Е.Л. Солдатовой. Отв. ред. А.К. Кулиева // СПб.: Скифия-принт, 2020. 1052 с., С. 891-893

5. Жукова Д.И., Взаимосвязь перфекционизма с психофизиологическими показателями // *Ананьевские чтения – 2020. Психология служебной деятельности: достижения и перспективы развития (в честь 75-летия Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.): материалы международной научной конференции, 8–11 декабря 2020 года* / Под общей редакцией А.В. Шаболтас, Е.Л. Солдатовой. Отв. ред. А.К. Кулиева. СПб.: Скифия-принт, 2020. 1052 с., С. 897-899.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.156.160

Адаптационные изменения психического статуса младших школьников Чеченской республики

¹Захкиева Р.С.-А., ²Губарева Л.И., ¹Халидова Л.М.

¹Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, 364093, Чеченская Республика, Грозный, ул. Шерипова, 32.

²Северо-Кавказский федеральный университет, 355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23. *l-gubareva@mail.ru*

Adaptive changes in the mental status in children of elementary school of the Chechen Republic

Roza Zahkieva, Lubov Gubareva, Liza Halidova

Chechen state University, 364093, Chechen Republic, Grozny, Sheripova str., 32.
North-Caucasus Federal University, Stavropol, Pushkin str. 1/23, Russia

Аннотация: Перспективным направлением этнопсихофизиологии является исследование специфических особенностей возрастной периодизации и развития физиологии и психики детей. Нами установлены половые и возрастные различия психического развития школьников 7-10 лет, проживающих в городской и сельской местности Чеченской республики (чеченцы) и Ставропольского края (русские), в ходе адаптации к учебным нагрузкам. Наиболее выраженные изменения были выявлены по показателям уровня тревожности, адекватности самооценки, переживания социального стресса и школьной мотивации.

Ключевые слова: адаптация, этнос, психический статус, школьники 7-10 лет.

Введение. «Экологические факторы участвуют в формировании антропобиогеоценоза как совокупности биологических свойств и демографических характеристик, определяющих адаптационные возможности популяции человека» [3]. Л.Н. Гумилев [2] утверждает, что «процессы этногенеза определяются тремя ведущими факторами: историей, геоклиматическими факторами, генетикой».

Достижения современной психофизиологии позволяют утверждать, что «национальный характер» имеет объективные черты, определяющиеся не только социокультурными факторами. Накоплен достаточный объем сведений, позволяющих говорить о «специфических особенностях морфологии, физиологии, психики этнической группы, проживающей достаточно автономно в специфических экологических условиях, в том числе, и в рамках определенных социокультурных стереотипов» [4]. В то же время исследования, раскрывающие индивидуально-типологические свойства личности как компонента определенной этнической группы очень малочисленны. Практически отсутствуют работы, включающие анализ психических особенностей человека как представителя определенного этноса. Перспективным направлением этнопсихофизиологии, по мнению Г.А. Кураева, В.Б. Войнова [4], является «исследование специфических особенностей возрастной периодизации и развития физиологии и психики детей». «В России трудно найти школу с мононациональным составом учащихся, но, тем не менее, все они обучаются по единому учебному плану, в образовательном процессе, как правило, не учитываются психофизиологическое своеобразие представителей разных этносов» [5, 6].

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** было изучение адаптационных изменений психического статуса младших школьников Чеченской республики (ЧР).

Организация и методы исследования. Проведено поперечно-продольное обследование 720 школьников чеченской национальности (370 мальчиков и 350 девочек) в возрасте 7-10 лет, обучающихся в общеобразовательных сельских и городских школах ЧР. Исследование проходило в соответствии с требованиями биомедицинской этики и Хельсинской декларации о правах человека. У детей с согласия родителей определяли показатели психического развития: уровень тревожности (УТ) – с помощью теста школьной тревожности Филипса, адекватность самооценки (АСО) – с помощью «Методики адекватности самооценки» для младших школьников, школьную мотивацию (ШМ) – с помощью анкеты «Расскажи о школе». Полученные данные подвергались вариационно-статистической обработке на компьютере в Microsoft Excel-2006 (с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа).

Результаты исследования. Информативным показателем адаптации является АСО [1]. Анализ показателей АСО (рис. 1) выявил следующие

щее. У городских мальчиков 1-2 классов АСО существенно не изменяется в течение учебного года, а к концу 3-го класса резко падает (в 1,5 раз ниже), сохраняясь сниженной до конца обучения в начальной школе ($p < 0,05-0,01$).

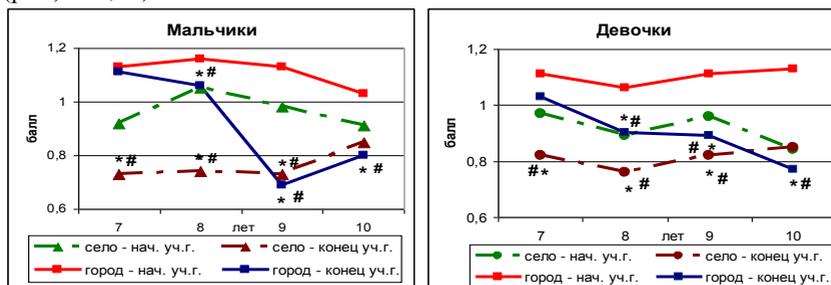


Рис. 1. Динамика изменений адекватности самооценки в течение учебного года у младших школьников Чеченской республики.

- $P < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с началом учебного года;

* – достоверность различий между городом и селом.

Сходную динамику наблюдали и у городских девочек (рис. 1). У сельских школьников максимально выраженное снижение АСО отмечали в 1-2 классах ($p < 0,05$), затем АСО возрастала, достигая к концу 4 класса значений, близких к исходным как у мальчиков ($p > 0,1$), так и у девочек ($p > 0,5$).

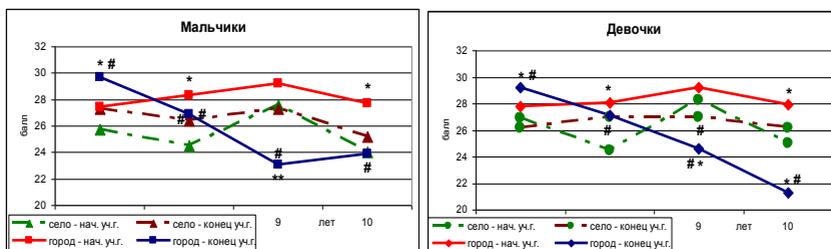
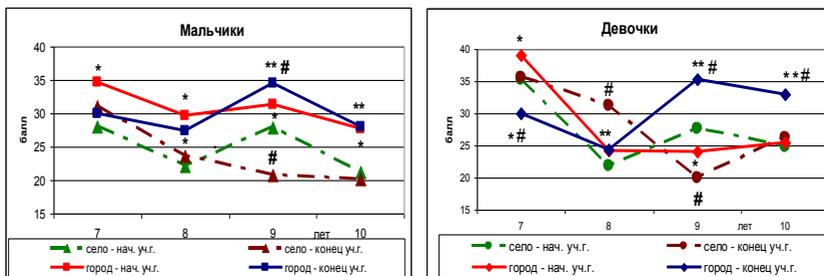
В целом сельским школьникам свойственна более адекватная самооценка по сравнению с городскими школьниками. Следует отметить, что в 8 лет мальчики имеют более высокую самооценку, чем девочки ($p < 0,05$), в дальнейшем половые различия нивелируются ($p > 0,05-0,5$).

Снижение АСО коррелировало с возрастанием УТ к концу учебного года у городских мальчиков и девочек 9-10 лет (рис. 2). В 7 лет в конце учебного года у городских девочек УТ был значимо выше ($29,3 \pm 0,2$ б.), чем у сельских девочек ($26,2 \pm 1,8$ б., $p < 0,05$). В 8 и 9 лет достоверно выраженное повышение УТ отмечали у сельских девочек ($p < 0,05$). У мальчиков повышение УТ регистрировали в 7-8 лет в сельской школе, в 9 лет – в городской школе. Следует отметить, что, начиная с 8 лет у мальчиков и с 9 лет у девочек, УТ в конце учебного года в городской школе был выше, чем в сельской ($p < 0,05$). В 10 лет у 34,5% городских мальчиков отмечали значительное снижение УТ.

Показатели ШМ (рис. 3) к концу учебного года в 1 классе имеют однопольную динамику у мальчиков и девочек городских школ ($p < 0,05$). В сельских школах уровень ШМ возрастает только у мальчиков. В дальнейшем (2-4 классы) уровень ШМ у городских мальчиков и девочек снижается с высокого до хорошего и низкого уровня: у 14,2% городских девочек 10 лет зарегистрирован низкий уровень ШМ. У сельских мальчиков уровень ШМ сохраняется на высоком уровне. У сельских де-

вочек уровень ШМ к концу учебного года снижается только в 3 классе ($p<0,05$), однако по абсолютным величинам он стабильно сохраняется на высоком и хорошем уровне.

Максимально выраженные изменения в ходе адаптации к учебным нагрузкам у младших школьников были выявлены по показателям УТ и переживания социального стресса.



Анализ корреляционных коэффициентов показал, что в ходе адаптации к обучению повышение общего УТ и эмоционального напряжения в 8 лет весьма тесно коррелирует со школьной тревожностью в сельской школе ($r=0,86\div 0,90$) и функционально в городской школе ($r=0,95$), а также выражено и весьма тесно со страхом проверки знаний ($r=0,55\div 0,88$) как у мальчиков, так и у девочек. Для городских мальчиков и девочек обнаружены отрицательные корреляционные связи УТ с показателями мотивации к обучению – ШМ ($r= -0,31\div 0,46$) и АСО ($r= -0,31\div 0,36$). Не менее важен факт более высокой тесноты корреляционных связей УТ с

показателями социального стресса у городских школьников ($r=0,55\div 0,58$) по сравнению с сельскими ($r=0,41$).

В целом, наиболее «ранимым» в отношении психического здоровья чеченских школьников 7-10 лет, по нашим данным, является возраст 7-8 лет у мальчиков и 8-10 лет у девочек сельской школы, 9-10 лет у мальчиков и девочек городской школы. Школьники данного возраста наиболее экосензитивны по сравнению с другими возрастными группами, как к факторам городской среды, так и к факторам школьной среды.

Сопоставление показателей УТ у чеченских и русских школьников Ставропольского края выявило достоверно более низкие показатели УТ у сельских мальчиков и девочек ЧР в 8-10 лет, у городских мальчиков – в 7-9 лет, а у девочек в 8-9 лет по сравнению с русскими сверстниками ($p<0,05$). Кроме того, у чеченских мальчиков по сравнению с русскими выявлены более высокие показатели АСО при более низких показателях ШМ ($p<0,05$), что диктует необходимость систематического мониторинга ШМ и создания условий для поддержания ее высокого уровня.

Заключение. Наиболее экосензитивным в отношении психического здоровья чеченских школьников 7-10 лет является возраст 7-8 лет у мальчиков и 8-10 лет у девочек сельской школы и 9-10 лет у мальчиков и девочек городской школы.

Полученные данные дают основание рекомендовать детям виды оздоровительного отдыха или санаторно-курортного лечения в период летних каникул с учетом их возрастных и национальных особенностей.

Литература

1. Губарева Л. И. Экологический стресс: Монография. СПб.: Лань – Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. 448 с.
2. Гумилев Л. Н. Этногенез и биосфера Земли. М.: Азбука, 2003. 608 с.
3. Кармаев Н. А. Современные проблемы экологии человека // Отчуждение человека в перспективе глобализации мира. Сборник философских статей. Выпуск I / Под ред. Маркова Б. В., Солонина Ю. Н., Парцвания В. В. Санкт-Петербург: Издательство «Петрополис», 2001. С. 87-100.
4. Кураев Г. А., Войнов В.Б. Этнопсихологическая физиология. Перспективы становления. Российский психологический журнал, 2006. Т. 3. № 2. С. 81-89.
5. Панькин А. Б. Этнокультурный парадокс современного образования. Волгоград: «Перемена», 2001. 446 с.
6. Панькин А.Б. Этнокультурная коннотация образования: Монография. – Элиста: Джангар, 2009. 379 с.

Длительная алкоголизация изменяет уровень экспрессии генов семейства IL6 в головном мозге длительно алкоголизованных крыс в период отмены алкоголя

¹Игнатова П.Д., ^{2,3}Ереско С.О., ^{1,2}Айрапетов М.И., ²Шабанов П.Д.

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗРФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

²Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

³Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет МЗРФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

Long-term alcoholization changes the level of expression of genes of the IL6 family in the brain of long-term alcoholized rats during the period of alcohol withdrawal

¹Ignatova Polina D., ^{2,3}Eresko Sergey O., ^{1,2}Airapetov Marat I., ²Shabanov Peter D.

Аннотация: В работе рассматривается изменение мРНК цитокинов семейства IL6 (IL6, IL11) в головном мозге при внутрижелудочковой алкоголизации крыс в течение 2 месяцев с дальнейшей отменой алкоголя на десятый день для выявления зависимости данных цитокинов друг от друга, а также для определения ролей данных цитокинов в течении воспалительных процессов, происходящих в мозге после отмены алкоголя.

Ключевые слова: головной мозг, длительная алкоголизация, цитокины, IL6, IL11.

Введение. Анализ литературных источников показал способность цитокинов семейства IL6 вносить изменения в механизмы развития таких заболеваний, как рассеянный склероз, аутоиммунный энцефаломиелит и ишемия головного мозга [1-5]. Повышение экспрессии гена IL6 чаще всего служит признаком развития нейровоспалительного процесса, тогда как у другого цитокина из этого же семейства, IL11, на данный момент можно предположить наличие двойственного эффекта в развитии воспаления головного мозга - как провоспалительного, так и противовоспалительно-го [6]. Для понимания точных механизмов и возможного участия IL11 в механизмах иммунного ответа при различных заболеваниях нервной системы требуются дальнейшие исследования.

Цель исследования. Оценить влияние длительной алкоголизации на относительное содержание мРНК IL6 и IL11 в головном мозге у крыс в период отмены алкоголя.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (n=24, в группе по 8 крыс). Моделирование алкоголизации осуществлялось посредством внутрижелудочного введения 20%-го р-ра этанола (2 г/кг) на протяжении 2 мес. По окончанию эксперимента на 10-е

сут. отмены алкоголя забирались образцы структур головного мозга: гиппокамп (HIP), прилежащее ядро (NAc), миндаля (AMY). Контрольная группа животных получала эквивалентный объем воды внутривенно. Суммарная РНК получена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена посредством «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 25 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, Россия), смесь праймеров (BioBeagle, РФ). Данные были посчитаны методом $2^{-\Delta\Delta C_T}$ и статистически обработаны. В качестве статистического критерия достоверности использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования. Для проведения анализа нами были отобраны для исследования ключевые структуры головного мозга, дисфункции в котором наблюдаются при длительном, остром употреблении, а также при отмене этанола в первую очередь. Результаты эксперимента показали, что длительная алкоголизация привела к снижению уровня мРНК IL11 в NAc (в 3,86 раза, $p \leq 0.05$) и HIP (в 7,94 раза, $p \leq 0.05$) мозга крыс в период отмены алкоголя, при этом уровень мРНК IL11 в AMY 3,56 раза ($p \leq 0.05$). Длительная алкоголизация привела к снижению уровня мРНК IL6 в NAc (в 1,62 раза, $p \leq 0.05$), в HIP и AMY мозга крыс статистически значимых изменений не было обнаружено в содержании мРНК IL6.

Таблица

Относительное содержание мРНК IL6 и IL11 в головном мозге у длительно алкоголизованных крыс на 10-е сутки отмены алкоголя

Структура мозга	IL6		IL11	
	Контроль	Алкоголь (2 г/кг, 2 мес.)	Контроль	Алкоголь (2 г/кг, 2 мес.)
Гиппокамп (HIP)	1,31±0,66	1,16±0,62	2,54±0,41	0,32±0,02*
Амигдаля (AMY)	1,08±0,39	1,27±0,39	1,06±0,32	3,77±0,47*
Прилежащее ядро (NAc)	1,02±0,16	0,63±0,28*	1,12±0,37	0,29±0,10*

* $p \leq 0.05$ по отношению к группе контроля

Заключение. Длительная алкоголизация (2 мес.) привела к снижению уровня мРНК IL6, IL11 в NAc и IL11 в HIP и к повышению мРНК IL11 в AMY мозга на 10-е сут. отмены алкоголя у крыс. Данные результаты выявляют прямопропорциональную зависимость между данными цитокинами, но на данный момент нельзя достоверно определить роль IL11 в нейровоспалительных процессах головного мозга, для этого необходимо провести дальнейшие исследования при длительной алкоголизации без отмены алкоголя, а также в сравнении с другими цитокинами, как провоспалительными, так и противовоспалительными.

Литература

1. Maheshwari A, Janssens K, Bogie J, Van Den Haute C, Struys T, Lambrichts I, Baekelandt V, Stinissen P, Hendriks JJ, Slaets H, Hellings N. Local overexpression of interleukin-11 in the central nervous system limits demyelination and enhances remyelination // *Mediators of Inflammation*. 2013. С. 1-11.
2. Zhang X, Kiapour N, Kapoor S, Khan T, Thamilarasan M, Tao Y, Cohen S, Miller R, Sobel RA, Markovic-Plese S. IL-11 Induces Encephalitogenic Th17 Cells in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. // *Journal Immunology*. 2019. №203(5). С. 1142-1150.
3. Zhang X, Tao Y, Chopra M, Dujmovic-Basuroski I, Jin J, Tang Y, Drulovic J, Markovic-Plese S. IL-11 Induces Th17 Cell Responses in Patients with Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis // *Journal Immunology*. 2015. №194(11). С. 5139-5149.
4. Zhang B, Zhang HX, Shi ST, Bai YL, Zhe X, Zhang SJ, Li YJ. Interleukin-11 treatment protected against cerebral ischemia/reperfusion injury // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. №115. С. 1-11.
5. Airapetov M., Eresko S., Lebedev A., Bychkov E., Shabanov P. The role of Toll-like receptors in neurobiology of alcoholism // *BioScience Trends*. 2021. № 2. С. 74-82.
6. Moriya S, Tan VP, Yee AK, Parhar IS. pink1, atp13a2 and uchl1 expressions are affected by inflammation in the brain. // *Neuroscience Letters*. 2019. № 708.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.163.165

Влияние тритерпеновых гликозидов *Panax Japonicus* на систему Toll-подобных рецепторов в головном мозге крыс в условиях отмены длительной алкоголизации

*¹Искалиева А.Р., ^{1,4}Айрапетов М.И., ^{2,3}Ереско С.О.,
¹Кулешова А.Г., ⁴Шабанов П.Д.*

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, iskalieva.adelia@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

³Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

⁴Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

Effect of Triterpene Glycosides of *Panax Japonicus* on the System of Toll-Like Receptors in the Brain of Rats in Conditions of Withdrawal of Long-Term Alcohol

*¹Iskalieva Adelia R., ^{1,4}Airapetov Marat I., ^{2,3}Eresko Sergey O.,
¹Kuleshova A.G., ⁴Shabanov Peter D.*

Аннотация: в работе представлены результаты анализа экспрессии ключевых генов, ответственных за развитие нейровоспаления в головном мозге длительно алкоголизированных крыс. После отмены этанола выполнен 7-дневный

курс инъекций суммы гинзенозидов. Оценивали содержание мРНК основных подтипов TLR-рецепторов, адаптерных белков, транскрипционных факторов и цитокинов в прилежащем ядре, гиппокампе, стриатуме. Полученные данные ПЦР в реальном времени свидетельствуют о наличии у гинзенозидов модулирующего влияния на механизмы нейровоспаления в условиях длительной алкоголизации.

Ключевые слова: гинзенозиды, TLR, этанол, нейровоспаление.

Введение. Противовоспалительный эффект тритерпеновых гликозидов гинзенозидов, содержащихся в экстракте растений рода Женьшень (*Panax*), известен с давних времен, однако точные механизмы их действия остаются не установленными [1-3]. Длительное потребление этанола характеризуется развитием нейровоспаления [4], а использование гинзенозидов снижает уровень нейровоспаления на различных моделях патологических состояний головного мозга у животных [1-3]. Интересным представляется оценить влияние гинзенозидов на состояние системы Toll-подобных рецепторов, которая задействована в активации путей развития нейровоспаления в головном мозге крыс в условиях длительной алкоголизации.

Материалы и методы. Полупринудительная алкоголизация крыс (n=16) 20%-ным р-ром этанола в течение 2 мес. После отмены этанола в течение 7-ми сут. были выполнены инъекции суммы гинзенозидов (МГУ им. М.В. Ломоносова) внутривентриально (50 мг/кг, n=8) или физ. р-ра (n=8). Интактная группа крыс (n=10) получала воду. Крыс декапитировали, извлекали необходимые структуры мозга (гиппокамп, прилежащее ядро, стриатум) на хладагенте. РНК выделяли с помощью TRIzol (Евроген, Россия). ОТ проводили с использованием M-MuLV обратной транскриптазы (Евроген, Россия). Реал-тайм ПЦР (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в смеси, содержащей SYBR Green Mix (Евроген, Россия), смесь праймеров (Beagle, Россия). Полученные данные нормированы по содержанию мРНК гена *Gapdh*.

Результаты и их обсуждение. В группе длительной алкоголизации не было обнаружено изменений в содержании мРНК Tlr3 на 7-е сут. отмены алкоголя в стриатуме (STR), тогда как в гиппокампе (HIP) наблюдалось повышение в 1,6 раза, а в прилежащем ядре (NAc) - понижение в 4,7 раза. Содержание мРНК Tlr7 не изменялось в NAc, но было повышено в 1,4 раза в STR и в 3,2 раза в HIP. Уровень содержания мРНК Tlr4 превысил контрольные значения в 1,8 в NAc и в 11,5 раз в HIP. Экспрессия гена адаптерного белка Myd88 повысилась в NAc и HIP, но не изменилась в STR. Содержание мРНК транскрипционных факторов NfκB и IRF3 не изменились в NAc, повысились в гиппокампе в 1,9 и 2,9 раза, соответственно. В STR не обнаружено изменений в содержании NfκB, но выявлено повышение IRF3 в 4,7 раза. Обнаружены изменения в содержании мРНК цитокинов (IL1β, IL6, IL10, IL11, CCL2, IFNγ). Инъекции суммы

гинзенозидов достоверно повышают уровень мРНК Tlr3 и снижают уровень мРНК IRF3, что было отмечено во всех исследуемых отделах головного мозга. Снижение уровня мРНК Tlr4 было отмечено только в NAc; и также снижение уровня Tlr7 в HIP и STR. В различных структурах мозга были получены разнонаправленные изменения в содержании экспрессии генов адаптерных белков, транскрипционных факторов и цитокинов в группе животных, получавших инъекции гинзенозидов (50 мг/кг).

Заключение. Полученные данные указывают на способность суммы гинзенозидов оказывать модулирующее действие на систему Toll-подобных рецепторов в головном мозге длительно алкоголизованных крыс в период отмены алкоголя, хотя эти изменения и носят разнонаправленный характер в различных структурах головного мозга. Это может быть обусловлено тем, что отдельные подвиды гинзенозидов отличаются по способности проникать в различные отделы головного мозга. Кроме того, не исключается, что гинзенозиды оказывают опосредованное влияние на систему Toll-подобных рецепторов в головном мозге посредством внесения тех или иных биохимических изменений за пределами тканей головного мозга.

Литература

1. Wang, D, Zhao, S, Pan, J, Wang, Z, Li, Y, Xu, X, Yang, J, Zhang, X, Wang, Y, Liu M. Ginsenoside Rb1 attenuates microglia activation to improve spinal cord injury via microRNA-130b-5p/TLR4/NF- κ B axis. *J Cell Physiol.* 2021 Mar;236(3):2144-2155.
2. Zhang, Y.Q., Wang, X.B., Xue, R.R., Gao, X.X., Li, W. (2019). Ginsenoside Rg1 attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like effect via regulating NF- κ B /NLRP3 pathway in rats. *NeuroReport*, 30(13), 893–900.
3. Yang, X, Chu, SF, Wang, ZZ, Li, FF, Yuan, YH, Chen, NH. Ginsenoside Rg1 exerts neuroprotective effects in 3-nitropropionic acid-induced mouse model of Huntington's disease via suppressing MAPKs and NF- κ B pathways in the striatum. *Acta Pharmacol Sin.* 2021 Sep;42(9):1409-1421.
4. Айрапетов, М. И., Ереско, С. О., Лебедев, А. А., Бычков, Е. Р., Шабанов, П. Д. (2020). Роль TOLL-подобных рецепторов в нейроиммунологии алкоголизма. *Биомедицинская химия*, 66(3), 208-215.
5. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциогенных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола. *Медицинская иммунология.* 2020;22(1):77-86.

Морфологические доказательства антистрессорного действия мелатонина

Каминская О.В., Арушанян Э.Б., Эльбекьян К.С., Бейер Э.В.

Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, 355017,
Ставрополь, ул. Мира 310, farma@yandex.ru

Morphological evidence of the anti-stress action of melatonin

*Kaminskaya Olga V., Arushanyan Edward B.,
Elbekyan Karine S., Beyer Edward V.*

Аннотация. По данным морфологических исследований, эпифизарный гормон мелатонин (0,1 мг/кг) демонстрирует отчетливые антистрессорные свойства. Он ограничивает степень инволюции тимуса, гипертрофии надпочечников и процессы язвообразования в желудке, вызванные хроническим иммобилизационно-болевым стрессом.

Ключевые слова: мелатонин, хронический иммобилизационно-болевого стресс, тимус, надпочечники, желудок.

Введение. Как известно, стресс является распространённым феноменом, связанным со всеми видами деятельности организма и направленным на его протекцию от неблагоприятных воздействий. Для противодействия негативным последствиям стресса организм располагает множеством защитных механизмов. Согласно значительному фактическому материалу, накопленному к настоящему времени, в реализации функциональной задачи большинства из них активно участвует основной эпифизарный гормон мелатонин. В частности, известно, что вещество способно существенно ограничивать эмоциогенный компонент стресс-реакции в виде невротических и депрессивных расстройств [1,2]. Однако прямые морфологические доказательства антистрессорного действия гормона подробно не описаны. В связи с этим, представлялось интересным изучить влияние мелатонина на выраженность морфологических изменений, традиционно используемых для оценки выраженности повреждающего действия стресса, в частности, степени инволюции тимуса, гиперплазии надпочечников и язвообразования в желудке.

Материал и методы исследования. Опыты выполнены на 48 белых нелинейных крысах-самцах массой 200 г. Изучали классические морфологические проявления, обусловленные стрессом: язвообразование в желудке, степень гипертрофии надпочечников и инволюции тимуса. Предварительно определили средний вес надпочечников и тимуса у интактных крыс данной популяции (12 особей). Далее животных в течение 7 дней подвергали иммобилизационно-болевному стрессу, для чего их помещали в тесную камеру с электрифицированным полом. В течение 10 минут с равными 30 секундными ин-

тервалами крыс подвергали воздействию электрического тока (5 сек, напряжение 90 В). Физиологический раствор (в качестве контроля) и мелатонин (0,1 мг/кг) вводили двум группам крыс (по 12 особей) за 30 минут до стрессирования. На следующий день после окончания опытов животных забивали под эфирным наркозом и определяли на торсионных весах вес тимуса и надпочечников. Кроме того, в изолированных желудках крыс с помощью миллиметровой бумаги оценивали размеры язвенного поражения слизистой оболочки.

Для изучения патоморфологических особенностей надпочечников и тимуса крыс использовали микроскопический и морфометрический методы. Для микроскопического исследования надпочечники и тимус крыс фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина и далее подвергали стандартной парафиновой обработке. Изготовленные тонкие парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Препараты изучали с помощью светового микроскопа «Olympus-CX 31» и цифровой фотокамеры «Olympus C5050 ZOOM». Микроморфометрия производилась с использованием русифицированного программного обеспечения «ImageJ2x», которое позволяет вычислить линейные размеры объекта, выделенного на фотографии микропрепаратов.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с общеизвестными фактами, хронический стресс вызвал инволюцию тимуса у животных контрольной группы. Снижение его веса оказалось достоверным по сравнению с данными интактных крыс. Точно также статистически значимо увеличивалась масса надпочечников. Степень язвенного поражения слизистой была весьма вариабельной. У 8 крыс обнаружены 3-4 язвы общей площадью 7-10 мм². У двух животных размеры были более существенными (12-14 мм²), а еще у двух особей обнаружен один дефект до 2мм². Еще в двух случаях повторное стрессирование не привело к образованию язв в желудке. Контрольные инъекции физиологического раствора существенно не сказались на указанных сдвигах. При этом, согласно полученным данным, мелатонин заметно (статистически достоверно по сравнению с контролем) ограничивал инволюционные изменения в тимусе, степень гипертрофии надпочечников и интенсивность язвообразования в желудке (табл. 1).

Таблица 1

Влияние мелатонина на выраженность морфологических изменений, обусловленных стрессом

Группы	Параметры	Вес тимуса (мг/)	Вес надпочечников (мг)	Язвенные поражения желудка (мм ²)
Интактные		245,0±8,9	26,0±3,0	-
Интактные+стресс		160,0±7,5	39,5±6,4	12,0±2,0
Физ. р-р+стресс		157,6±6,8	37,0±3,2	11,7±2,5
Мелатонин+ стресс		220,0±9,5**	29,0±3,0*	6,0±2,5**

Примечание: * - P<0,05; ** - P<0,01.

При гистологическом исследовании тимус животных имел характерное строение: прослеживалось деление на корковый и мозговой слой. Корковое вещество образовано плотно расположенными лимфоцитами. В мозговом веществе тельца Гассалья единичные, мелкие в виде полупрозрачных «зёрен». При гистохимической окраске пикрофуксином по Ван Гизону селективно выявлялась соединительная ткань капсулы и перегородок железы без видимой патологии. При сравнительном изучении микропрепаратов тимуса у интактных стрессированных животных и в контрольной группе прослеживалось явление слипания лимфоцитов в корковом слое, так называемая картина «звёздного неба», когда в кортексе становятся заметными межклеточное вещество и клетки стромы. При большом увеличении (x100) в лимфатических сосудах и межклеточной ткани определяются апоптотические тельца. В тимусе у крыс, получавших мелатонин, слипание лимфоцитов в коре было выражено слабее, чем у контрольных особей. В корковом слое во всех наблюдениях отсутствовали явления лимфоцитарного опустошения или признаки инверсии слоёв.

При исследовании надпочечников у стрессированных животных, в том числе контрольной группы, обнаружено значимое увеличение ширины коркового слоя (в среднем $2001,6 \pm 120 \mu\text{m}$, $P < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели и патоморфологические изменения коры надпочечников стрессированных крыс

Группа	Морфометрические показатели				Патоморфологические изменения
	Общая ширина коры надпочечников	Ширина клубочкового слоя	Ширина пучкового слоя	Ширина сетчатого слоя	
Интактные	1243,85±100	215,7±24	896,3±34	131,9±9	отсутствуют
Стресс+ физ.раствор (контроль)	2001,6±120	302,7±19	1380,5±32	318,5±28	гиперплазия коры, делипоидизации клубочкового слоя
Стресс+ мелатонин	1546,7±112*	128,1±11*	1037,1±114	381,5±19*	неравномерная гиперплазия коры; явления делипоидизации клубочкового слоя отсутствуют

При этом чётко прослеживалась делипоидизация клубочкового слоя коры, сморщенные клетки с обеднённой, скудной цитоплазмой и гиперхромными ядрами. Следовательно, хронический стресс вызвал не только острые дистрофические изменения, но и гиперпластические процессы в

коре надпочечников. Мелатонин отчетливо ослабляет степень гиперплазии коркового вещества надпочечников стрессированных крыс. В среднем ширина коры надпочечников составила $1546,7 \pm 112$ рх, что было достоверно меньше, чем в контрольной группе ($P < 0,05$). При этом явлений дилатации клубочкового слоя не выявлено (табл. 2).

Таким образом, согласно полученным данным, мелатонин отчетливо ослабляет морфологические нарушения, вызванные хроническим стрессированием крыс.

В основе показанного действия мелатонина может лежать его способность ограничивать активность структур головного мозга, непосредственно участвующих в формировании реакции на стресс и развитии сопутствующих эмоциональных расстройств. Нормализуя психоэмоциональный статус, гормон, естественно, ограничивает выраженность разнообразных функциональных нарушений, первоначально спровоцированных нарушениями в работе центральной нервной системы [3,4]. Кроме того, за счёт своих специфических хромотропных свойств мелатонин способен ликвидировать стрессорную дизритмию. Такой хронобиологический механизм может являться не менее значимым источником антистрессорной активности гормона. Тому же, несомненно, содействуют и позитивные сдвиги в гормональном статусе под влиянием мелатонина. Согласно имеющимся сведениям, он стабилизирует деятельность различных эндокринных аппаратов, дезорганизованную стрессом, в том числе надпочечников [5,6].

Заключение. Получены прямые морфологические доказательства антистрессорного действия мелатонина. Гормон в относительно низкой дозе (0,1 мг/кг) отчетливо ограничивает индуцированные повторным иммобилизационно-болевым стрессированием инволюцию тимуса, гиперплазию надпочечников и процесс язвообразования у крыс, что подтверждается гистологическими исследованиями этих органов.

Литература

1. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин - универсальный естественный адаптоген // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43. № 3. С. 82-100.
2. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Мелатонин: Биология. Фармакология. Клиника. Ставрополь: Изд. СтГМУ, 2015. 395 с.
3. Бейер Э. В., Булгакова А. С., Скорняков А. А. Антистрессорные возможности эпифизарного гормона мелатонина в зависимости от экспериментальной модели и выраженности стресса // Мед. Вестник Северного Кавказа. 2010. №2. 18. С. 59-63.
4. Коновалов С. С., Кветной И. М. Мелатонин – дирижёр здоровья. С.-Петербург: «Прайм-Еврознак», 2013. 160 с.
5. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone // Arch Endocrinol Metab. 2018. V.62. №4. P.472-479. doi: 10.20945/2359-3997000000066.
6. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans // Neurochirurgie. 2015. V. 61.N.2-3. P.77-84.

Асимметричные моноаминергические эффекты нейротропных пептидергических препаратов

Карпова И.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.

Институт экспериментальной медицины Минобрнауки России,
197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12,
inessa.karpova@gmail.com

Asymmetric monoaminergic effects of neurotropic peptidergic drugs

Karpova Inessa V., Bychkov Eugeny R., Shabanov Peter D.

Institute of Experimental Medicine of Ministry of Education and Science of
Russia, 197376, 12 Akad. Pavlova str., St. Petersburg, Russia, ines-
sa.karpova@gmail.com

Аннотация: В работе суммированы собственные данные о моноаминергических компонентах в механизмах действия трех нейротропных пептидергических препаратов: окситоцина, антагониста грелина [D-Lys3]-GHRP-6 и антагониста орексина SB-408124. Показано, что фармакологические воздействия, не имеющие латеральной направленности (интраназальное введение в обе ноздри), способны оказывать асимметричный эффект, влияя на показатели обмена моноаминов только в одной из симметрично расположенных структур переднего мозга, а унилатеральные воздействия на левые и правые структуры расширенной миндалины приводят к различным комплексам изменений в моноаминергических системах.

Ключевые слова: дофамин, серотонин, окситоцин, антагонисты грелина и орексина, функциональная асимметрия мозга.

Введение. Известно, что нейротропные средства, изменяющие моноаминергическую передачу, влияют на проявления функциональной межполушарной асимметрии [1,2]. Однако латеральная специфика их воздействия на показатели обмена моноаминов (МА) до сих пор не изучена.

Результаты и их обсуждение. Исследуя в парных структурах переднего мозга содержание моноаминов (норадреналина – НА, дофамина – ДА, серотонина – 5-ГТ) и их метаболитов (3,4-диоксифенилукусусной – ДОФУК, гомованилиновой – ГВК и 5-гидроксииндолуксусной – 5-ГИУК кислот), мы впервые показали, что фармакологические воздействия, лишённые латеральности (системное введение препаратов либо интраназальное введение в обе ноздри), вызывают унилатеральные изменения.

Так, окситоцин при однократном интраназальном введении мышам по 0,05 МЕ в 10 мкл в каждую ноздрю вызывал только унилатеральные изменения содержания МА и их метаболитов [3]. Конкретные эффекты оксито-

цина не совпадали у белых беспородных и у мышей линии C57Bl/6, что свидетельствует об отсутствии прямого влияния препарата на выброс МА. Из всех параметров, которые изменялись под действием окситоцина, только два коррелировали с латентным периодом атаки, причем оба были зарегистрированы в левом гиппокампе: снижение соотношения ГВК/ДА у мышей C57Bl/6 ($p=0,05$; $r=-0,679$, $p=0,0037$) и возрастание соотношения 5-ГИУК/5-ГТ у белых беспородных мышей ($p<0,01$; $r=0,400$, $p=0,053$). Поскольку препарат снижал проявление агрессии (повышал латентный период атаки) только у самцов мышей низкоагрессивной линии C57Bl/6, но не у высокоагрессивных белых беспородных мышей, можно предположить, что антиагрессивный эффект окситоцина в большей степени определяется влиянием препарата на ДА-ергическую, а не на 5-ГТ-ергическую систему. Особая роль МА-ергических систем гиппокампа в предопределении антиагрессивного действия окситоцина согласуется с известным амнезирующим эффектом данного препарата.

Курсовое (в течение 1 месяца) интраназальное введение крысам антагониста грелина [D-Lys3]-GHRP-6 (10 мкг в 10 мкл в каждую ноздрю, раз в три дня) также вызывало унилатеральные изменения показателей обмена моноаминов [4]. В частности, под действием препарата в левом гиппокампе повышался уровень 5-ГТ. Активность ДА-ергической системы после введения [D-Lys3]-GHRP-6 изменялась только в правом стриатуме (повышался уровень ГВК). Примечательно, что те же самые изменения обмена МА были обнаружены у крыс, хронически потреблявших 10% этанол. По-видимому, эти общие моноаминергические эффекты обуславливают действие этанола, как бытового анксиолитика и антидепрессанта, и антагониста грелина, потенциально обладающего данными свойствами. Кроме того, в условиях принудительной хронической алкоголизации препарат способствовал снижению (возвращению к норме) уровня НА в правом гиппокампе, и повышению ДОФУК в правом стриатуме. Можно ожидать, что именно благодаря данным эффектам, [D-Lys3]-GHRP-6 окажется перспективным препаратом для лечения хронического алкоголизма.

Прямые фармакологические воздействия пептидных препаратов на левые и правые структуры головного мозга также не всегда приводят к зеркально симметричным изменениям МА-ергических систем. В частности, правосторонние микроинъекции антагониста рецепторов орексина первого типа SB-408124 (1 мкг/1 мкл) в структуры расширенной миндалины на фоне внутрибрюшинного введения крысам психостимулятора β -фенилизопропиламина (ФИПА, 1 мг/кг) вызывали гораздо больше эффектов, чем левосторонние (табл.). Сопоставление эффектов введения SB-408124 в ядро ложа конечной полоски (BNST) и центральное ядро миндалины выявило аналогичное влияние препарата на показатели 5-ГТ-ергической системы в стриатуме. Правосторонняя инъекция SB-408124

вызывала снижение 5-ГИУК/5-ГТ на стороне воздействия ($p < 0,05$) и повышение 5-ГИУК на противоположной стороне мозга ($p < 0,05$) по сравнению с животными, получавшими ФИПА.

Таблица

Показатели обмена моноаминов, которые изменялись при введении SB-408124 в левые и правые зоны ядра ложа конечной полоски и центрального ядра миндалины

Структура головного мозга	Микроинъекции			
	в ядро ложа конечной полоски		в центральное ядро миндалины	
	Левосторонние	Правосторонние	Левосторонние	Правосторонние
Префронтальная кора		↓НА_лев, ↓ДА_лев		↑ГВК_пр, ↑5-ГТ_пр, ↑5-ГИУК_лев
Гиппокамп				↑НА_лев, ↑НА_пр, ↑ГВК_лев, ↑ГВК_пр, ↑5-ГТ_пр
Обонятельный бугорок	↑5-ГТ_лев	↓ДОФУК_лев, ↓ДОФУК_пр, ↑5-ГТ_пр, ↑5-ГИУК_лев	НА_пр, ↓ДА_лев, ↓ДОФУК_лев, (↑5-ГТ_пр)	↑ДА_лев, ↑ДА_пр, ↑ГВК_лев, ↑5-ГТ_лев, (↑5-ГИУК_лев)
Стриатум	↓ДОФУК_лев, ↓5-ГИУК_лев	↑ГВК_лев	↑ГВК_лев	
% эффектов по отношению к общему числу измеренных показателей (n=48)	6,25	14,58****	4,17	25,00****

**** $P < 0,0001$ – достоверные различия эффективностей левосторонних и правосторонних микроинъекций SB-408124 в соответствующую структуру расширенной миндалины (сравнение вероятностей двух биномиальных распределений).

В графах таблицы указаны статистически значимые изменения непосредственно измеряемых показателей: ↓ – снижение, ↑ – повышение; в скобках указаны эффекты, достоверность которых была близка к 95% уровню значимости ($p = 0,053$)

Условные обозначения: _пр – показатель, измеренный в правой, _лев – в левой стороне мозга; остальные обозначения – в тексте.

У крыс, получавших микроинъекции в левые эмоциогенные зоны, соотношение 5-ГИУК/5-ГТ в левом стриатуме снижалось только по сравнению с интактными крысами. При этом микроинъекции препарата в BNST приводили к возрастанию уровня 5-ГТ в ипсилатеральном стриатуме, а в центральное ядро миндалины – в контралатеральном. Поскольку известно,

что введение данного препарата как в BNST [5], так и в центральное ядро миндалины [6] снижает интенсивность самостимуляции, активированной ФИПА, можно предположить, что в механизм блокирующего действия препарата на данную форму поведения преимущественно вовлечена 5-ГТ-ергическая система стриатума – структуры мозга, которая ассоциируется с обеспечением двигательного компонента поведения.

Заключение. Таким образом, пептидергические нейротропные препараты, оказывают асимметричное воздействие на обмен МА в одноименных парных структурах переднего мозга.

Литература

1. Егоров А. Ю. Нейропсихология девиантного поведения. СПб.: Речь, 2006. 223 с.
2. Михеев В. В., Шабанов П. Д. Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб, 2007. 384 с.
3. Карпова И. В. Влияние окситоцина на уровень и обмен моноаминов в мозге изолированных мышей высоко- и низкоагрессивных линий / И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, В.В. Марышева [и др.] // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2017. Т. 15, № 2. С. 23–30.
4. Карпова И. В. Влияние блокатора грелиновых рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 на содержание и обмен моноаминов в симметричных зонах мозга крыс, хронически потреблявших алкоголь / И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, И.Ю. Тиссен [и др.] // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 48–56.
5. Лебедев А. А. Роль орексина А в механизмах подкрепления в ядре ложа конечной полоски / А.А. Лебедев, Е.Г. Шумилов, Е.Р. Бычков и др. // Обз. по клин. фарм. и лек. тер. 2015. Т. 13, № 2. С. 20–26.
6. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Морозов В.И. Участие рецепторов орексина структур расширенной миндалины в подкрепляющих эффектах спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // Псих. здоровье. 2016. Т. 14, № 1. С. 13-21.

Связь генов нейромедиаторных систем с успешностью распознавания лицевых экспрессий

¹*Ковш Е.М., ¹Ермаков П.Н., ¹Бабенко В.В., ¹Воробьева Е.В., ¹Явна Д.В.,
²Денисова Е.Г., ¹Алексеева Д.С.*

¹ Южный федеральный университет,
344038, г. Ростов-на-Дону, пр-т М. Нагибина, 13, emkovsh@sfnu.ru

² Донской государственный технический университет,
344000, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1.

Association of genes of neurotransmitter systems with the success of recognition of facial expressions

¹*Kovsh E.M., ¹Ermakov P.N., ¹Babenko V.V., ¹Vorobyeva E.V.,
¹Yavna D.V., ²Denisova E.G., ¹Alekseeva D.S.*

¹Southern Federal University, 344038, Rostov-on-Don, M. Nagibina Ave., 13,
emkovsh@sfnu.ru

²Don State Technical University, 344000, Rostov-on-Don, Gagarin sq., 1.

Аннотация: Статья посвящена исследованию связи генотипов генов дофаминовой и серотониновой систем COMT, 5HT2A, DRD4, MAOA с успешностью распознавания эмоциональных выражений лиц. В ходе исследования предъявлялись фотографии, на которых были представлены лицевые экспрессии 6 базовых эмоций по Экману. Обработка результатов осуществлялась при помощи определения коэффициента чувствительности d' и статистического анализа с применением теста Краскела-Уоллиса, пост-хок анализа Данна с поправкой на множественные сравнения. Полученные результаты позволяют судить о наличии связи между генотипами генов COMT, 5HT2A, DRD4 и успешностью распознавания различных эмоций, а также об отсутствии таковой для гена MAOA.

Ключевые слова: COMT, 5HT2A, DRD4, MAOA, эмоции.

Введение. Изучение связи генов серотониновой и дофаминовой систем с успешностью распознавания лицевых экспрессий, а также с выраженностью характеристик эмоционально-личностной сферы представляет особый интерес ввиду того, что данные нейромедиаторные системы в числе прочих являются биологическим фундаментом эмоций, а значит, могут быть связаны с данным процессом. Тем не менее, на сегодняшний день нет единого представления о специфике этих связей.

В данном исследовании мы сфокусировали внимание на таких генах нейромедиаторных систем, как ген рецептора серотонина второго типа 5HT2A, ген рецептора дофамина четвертого типа DRD4, а также генах MAOA и COMT, влияющих на активность ферментов, расщепляющих моноамины в синаптическом пространстве.

Материалы и методы исследования. Участниками исследования выступили 87 студентов гуманитарного направления (63% – девушки, средний возраст – 20 лет), без выраженных проблем со здоровьем (в т.ч., зрением).

Выделение ДНК из клеток Buccal swab, а также генотипирование проводились на базе лаборатории медицинской генетики Медико-генетического центра клиники ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (г. Ростов-на-Дону). В ходе ПЦР и электрофореза в агарозном геле были определены генотипы генов по полиморфным локусам 472A>G, rs4680 COMT, rs1800955 гена DRD4, rs6313 гена 5HT2A, VNTR гена MAOA.

Для формирования банка стимулов были использованы фотографии лиц взрослых европейцев (210 фотографий из баз с открытым доступом: MMI (Pantic M. et al., 2005), KDEF (Lundqvist D. et al., 1998), Rafd (Langner O. et al., 2010) and WSEFEP (Olszanowski M. et al., 2015), лица актеров выражали 6 базовых эмоций, описанных Полом Экманом (Ekman P., 1992). Подготовка зрительных стимулов также включала процедуру выравнивания по средней яркости и RMS контрасту.

В ходе исследования зрительные стимулы предъявлялись рандомно длительностью 700 мс, продолжительность межстимульного интервала составила 100 мс. Предварительно ознакомившись со списком эмоций по Экману, участники исследования называли эмоции, которые, на их взгляд, выражали предъявленные лица.

В ходе обработки результатов было определено число верных и ложных узнаваний эмоции, рассчитан показатель чувствительности d' . Следующим этапом явилось межгрупповое сравнение, осуществленное при помощи программного пакета JASP Computer software (Version 0.16, 2021) с применением теста Краскела-Уоллеса, также проводился пост-хок анализ с применением теста Данна и поправки Холма на множественные сравнения. В качестве группирующих факторов выступили генотипы исследованных нами генов, по три группы (генотипа) для каждого: для гена MAOA (VNTR) - генотипы Н (4 повтора промоторного участка гена, 26%); L (5 повторов промоторного участка гена, 48%); М (5/4 повторов промоторного участка гена, 26%); для гена COMT (Val158Met, rs4680): Val/Val, 13%; Val/Met, 57%; Met/Met, 30%; для гена DRD4 (C-521T, rs1800955): TT, 37%; CT, 46%; CC, 17%; для гена 5HT2A (T102C, rs6313, Tr3): CC, 33%; CT, 53%; TT, 14%.

Результаты. Согласно полученным в ходе применения статистических процедур результатам, не выявлено связи между генотипами гена MAOA и успешностью распознавания лицевых экспрессий ($H_{удивление}=0,5$, $df=2$, $p=0,8$; $H_{страх}=0,7$, $df=2$, $p=0,7$; $H_{гнев}=2,1$, $df=2$, $p=0,4$; $H_{отвращение}=1,6$, $df=2$, $p=0,5$; $H_{печаль}=1,4$, $df=2$, $p=0,5$; $H_{радость}=1,5$, $df=2$, $p=0,5$; $H_{нейтральные}=1,8$, $df=2$, $p=0,4$).

Обнаружена тенденция к лучшему распознаванию лицевой экспрессии радости у носителей генотипов С/С гена DRD4 ($H_{\text{радость}}=3,3$, $df=2$, $p=0,2$) и Т/Т гена 5HT2A ($H_{\text{радость}}=3,9$, $df=2$, $p=0,1$); выявлена связь генотипа С/Т гена DRD4 с более успешным распознаванием лицевой экспрессии отвращения ($H_{\text{отвращение}}=9,1$, $df=2$, $p=0,01$), а генотипа Val/Val гена COMT – с более успешным распознаванием лицевых экспрессий удивления ($H_{\text{удивление}}=7,7$, $df=2$, $p=0,02$), страха ($H_{\text{страх}}=10,5$, $df=2$, $p=0,005$), печали ($H_{\text{печаль}}=11,2$, $df=2$, $p=0,004$) и гнева (на уровне тенденции; ($H_{\text{гнев}}=3,0$, $df=2$, $p=0,2$).

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют судить о правомерности выдвинутой гипотезы о наличии связи некоторых генов нейромедиаторных систем с успешностью распознавания лицевых экспрессий.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 20-64-47057).

Литература

1. Ekman P. An argument for basic emotions. *Cognition & emotion*. 1992. Vol. 6. No. 3-4. P. 169-200. DOI: 10.1080/02699939208411068
2. Langner O., Dotsch R., Bijlstra G., Wigboldus D.H., Hawk S.T., Van Knippenberg A.D. Presentation and validation of the Radboud Faces Database. *Cognition and emotion*. 2010. Vol. 24. No. 8. P. 1377-1388. <https://doi.org/10.1080/02699930903485076>
3. Lundqvist D., Flykt A., Öhman A. The Karolinska directed emotional faces (KDEF). [Database record]. APA PsycTests. Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, 1998. <https://doi.org/10.1037/t27732-000>
4. Olszanowski M., Pochwatko G., Kuklinski K., Scibor-Rylski M., Lewinski P., Ohme R.K. Warsaw set of emotional facial expression pictures: a validation study of facial display photographs. *Frontiers in psychology*. 2015. Vol. 5. P. 51516. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01516>
5. Pantic M., Valstar M., Rademaker R., Maat L. Web-based database for facial expression analysis. 2005 IEEE International Conference on Multimedia and Expo, 2005. 5 p. doi: 10.1109/ICME.2005.1521424.

Половозрастные особенности болевого порога в паравертебральных точках у практически здоровых лиц

¹Кондрашкин П.В., ²Шибкова Д.З.

¹Челябинская областная клиническая больница,
454080, Челябинск, ул. Воровского, 70, Россия,

² Южно-Уральский государственный университет (Научно-исследовательский университет), 454080, Челябинск, проспект Ленина, 76, Россия,
shibkova2006@mail.ru

Gender and age features of the pain threshold in paravertebral points in practically healthy individuals

¹Kondrashkin Petr V., ²Shibkova Darya Z.

Аннотация. Индивидуальный болевой порог (ИБП) может значительно различаться у здоровых лиц одного пола и возраста, что обуславливает исследование их особенностей, для разработки диапазонов статистических значений с учетом различных внутренних и внешних факторов. Установлено, что у лиц с 1-ой и 2-ой группой здоровья, значения ИБП не зависели от индекса массы тела в диапазоне значений от 17 до 32 и возраста в диапазоне от 18 до 40 лет; у мужчин ИБП был на 25-30% выше, чем у женщин; значения ИБП имеют статистически значимую асимметрию в паравертебральных точках.

Ключевые слова: болевой порог, половозрастные особенности, паравертебральные точки, здоровые лица.

Введение. Актуальную проблему психофизиологии представляет изучение особенностей субъективного чувства боли (ноцицепции), его популяционных и индивидуальных характеристик. В биологическом аспекте боль - важнейшая защитно-приспособительная реакция, обеспечивающая сохранение жизни и адаптацию человека и животных [1]. В настоящее время доказано, что чувствительность организма к боли зависит от большого числа различных факторов. Установлено влияние стресса на болевую чувствительность организма [5], воздействие физической нагрузки и роль генетических факторов [4]. Болевой порог может значительно различаться у здоровых лиц одного пола и возраста [3]. К существенным факторам, которые влияют на формирование болевых ощущений, следует отнести вегетативный статус и психофизиологические особенности личности [2].

Цель исследования. Выявление особенностей индивидуального болевого порога (ИБП) в паравертебральных точках молодых людей в зависимости от пола и возраста с использованием метода тензоалгометрии.

Организация и методы исследования. Все участники были ознакомлены с целями исследований и дали письменное согласие на свое добровольное участие. Все манипуляции проводились в первой половине дня. Вариабельность значений ИБП в паравертебральных точках в покое изучали на студентах-добровольцах и сотрудниках Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета обоего пола ($n=82$) 1-2-й группы здоровья, у них же оценивали стандартные антропометрические показатели. ИБП определяли у каждого испытуемого 1 раз в 1 – 2 недели в течение 2-х месяцев, каждый испытуемый был обследован 3-5 раз. Паравертебральные точки справа и слева: поясничный отдел - на уровне второго-третьего поясничного позвонка (L_{II} - L_{III}), грудной отдел - на уровне девятого-десятого позвонка (D_{IX} - D_{X}), шейный отдел на уровне седьмого позвонка и первого грудного C_{VII} - D_I позвонка. Измерение болевой чувствительности (ИБП) проводилось с помощью тензоалгометра Wagner FPXtm (USA) в единицах $кг/см^2$. Точность измерения составляет 0,3% от полной шкалы (10 кг), то есть ошибка измерения составляет 0,03 $кг/см^2$. Прибор имеет калибровочный сертификат NIST (Национальный институт стандартов, США). Индивидуальный болевой порог определяли стандартно, как минимальное давление прибора, которое пациент воспринимал как болезненное. Статистические расчеты проводились с помощью лицензионных программ Microsoft Excel и SignaPlot-11 на персональном компьютере. Достоверность различий между парными (левая, правая) точками определяли с помощью критерия Крускал-Уоллеса для связанных переменных. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Достоверность различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни при $p<0,05$. Учитывая, что значения ИБП в группах были распределены лог-нормально, в качестве средние групповых значений ИБП использовали среднее геометрическое.

Результаты исследования. Влияние пола на значения ИБП проверяли для всех обследованных точек (рис. 1). Для всех локализаций индивидуальный болевой порог был статистически значимо выше у мужчин, различия составляли от 25 до 40%. Эффект наблюдался несмотря на то, что число обследованных мужчин было почти в три раза меньше, чем женщин.

Наибольшие значения ИБП, как для мужчин, так и для женщин, наблюдались в точках поясничного и грудного отдела. Минимальные значения ИБП наблюдались в середине верхнего пучка трапецевидной мышцы. Как следует из анализа рисунка, значения ИБП для левой и правой стороны тела статистически значимо различались для ряда точек, как для мужчин, так и для женщин (тест Крускал-Уоллеса для связанных переменных).

Влияние возраста было необходимо определить, чтобы выявить, какой разброс допустим в возрастных группах испытуемых. Исследования проводили на добровольцах женского пола. Как показал анализ данных, в

диапазоне до 40 лет не было выявлено статистически значимого влияния возраста на ИБП.

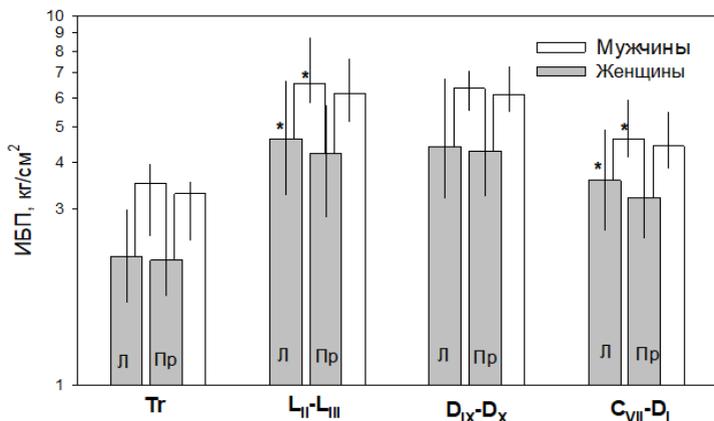


Рис.1 Средние геометрические значения ИБП в различных точках для мужчин (n= 21) и женщин (n=61), показаны значения для левой (Л) и правой (Пр) локализаций, вертикальные линии ограничивают квартильный интервал (25%-75%).

*- достоверные различия между симметричными точками (p<0,05).

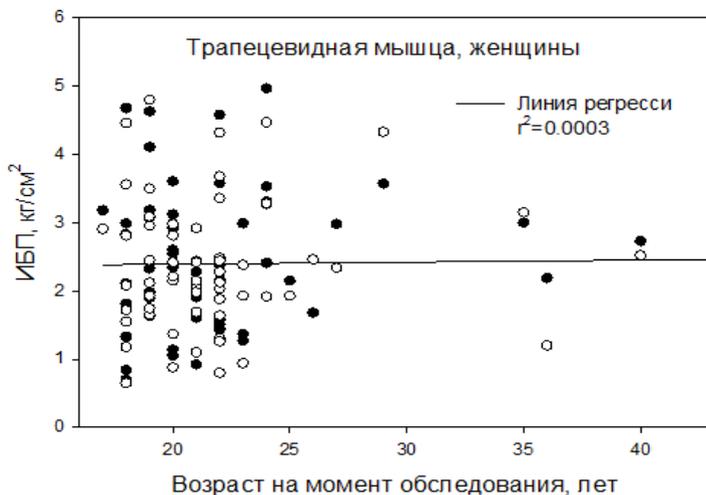


Рис. 2. Возрастная зависимость ИБП в точке Тг для женщин, белыми кружками показан ИБП в левой локализации, черными – в право; r^2 характеризует коэффициент детерминации (p>0,5).

Анализ в более узких группах (18-25 лет), также не выявил статистически значимого влияния возраста. Рис. 2 иллюстрирует отсутствие возрастной зависимости значений ИБП на примере точки Тг. В литературных источниках имеются сведения о возрастном повышении индивидуального болевого порога, но зарегистрированные после 65 лет (MariniI., et al., 2012). Аналогично не было выявлено связи между ИМТ и болевой чувствительностью.

Заключение. Согласно результатам нашего исследования, значения ИБП в различных точках спины ожидаемо коррелируют друг с другом, отражая индивидуальные особенности болевой чувствительности каждого организма. Максимальные значения коэффициента корреляции (>0.9) обнаружены между симметричными точками. Значения ИБП определены в точках, представляющих наибольший интерес при проведении реабилитационных мероприятий у лиц с нарушениями в ПДС. Минимальные значения болевой чувствительности у лиц 1-й и 2-й группы здоровья в покое были зафиксированы в точках трапецевидной мышце и составляли в среднем 2 кг/см^2 , наибольшие значения зафиксированы в паравerteбральных точках поясничного отдела – до 7 кг/см^2 . Установлено, что у лиц с 1-ой и 2-ой группой здоровья, значения ИБП не зависели от индекса массы тела в диапазоне значений от 17 до 32 и возраста в диапазоне от 18 до 40 лет; у мужчин ИБП был на 25-30% выше, чем у женщин; значения ИБП имеют статистически значимую асимметрию в паравerteбральных точках.

Литература

1. Василенко А. М., Захарова Л. А. Боль – беда и благо // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2014. Т. 9. № 4. С. 72-81.
2. Гусев, А. Н. Психофизика сенсорных задач: системно-деятельностный анализ поведения человека в ситуации неопределенности: Монография. Москва: Изд-во Моск. ун-та, 2004. 315 с.
3. Frank L., McLaughlin P., Vaughn B. The repeatability of pressure algometry in asymptomatic individuals over consecutive days // International Journal of Osteopathic Medicine. 2013. V. 16 (3). P. 143–152.
4. Hagenauer M.H., Crodelle J.A., Piltz S.H. The Modulation of Pain by Circadian and Sleep-Dependent Processes: A Review of the Experimental Evidence. bioRxiv preprint first posted online Jan. 9, 2017 et. al., 2017.
5. Haven L., Frost P., Bandai J.P. Evaluation of Pressure Pain Threshold as a Measure of Perceived Stress and High Job Strain // PLoS ONE. 2017. V. 12(1).

Зависимость успешности обучения от темпераментальных свойств личности, уровня тревожности и стрессоустойчивости

Коньжева Ю.Г., Губарева Л.И., Бичева Г.В.

Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23. *l-gubareva@mail.ru*

The dependence of learning success on the temperamental properties of the personal, the level of anxiety and stress resistance

Yulia G. Konygeva, Lubov I. Gubareva, Galina V. Bicheva

North-Caucasus Federal University, Stavropol, Pushkin str. 1/23, Russia

Аннотация: Актуальность исследования индивидуальных особенностей учащихся старшей школы обусловлена интенсивными учебными нагрузками в период подготовки и сдачи ЕГЭ, а также выбором ими дальнейшего профессионального пути. Обследовано 28 юношей 11 классов МБОУ СОШ г. Ставрополя. Об успешности обучения судили по среднему баллу. У успешных выпускников старшей школы по сравнению с менее успешными выявлен более низкий уровень ситуативной тревожности, экстраверсии, владения навыками самоконтроля и самоорганизации, но более высокий уровень нейротизма и стрессоустойчивости ($p < 0,05$). Комплексное исследование свойств личности позволит более адекватно осуществлять дифференцированный подход к старшекласникам.

Ключевые слова: успешность обучения, индивидуально-типологические свойства личности.

Введение. Единый государственный экзамен (ЕГЭ) до сих пор вызывает множество споров и сомнений у учителей, психологов, выпускников и их родителей, вызванных сложностью процедуры ЕГЭ и ее высокой стрессогенностью. По всей видимости, это связано с тем, что не учитываются индивидуально-типологические особенности учащихся, которые обеспечивают успешное усвоение знаний в выпускных классах. О необходимости их учета для разработки и реализации преподавателями дифференцированного подхода в обучении говорилось и ранее [2, 4].

По мнению ряда авторов, субъективным индикатором, отражающим удовлетворенность учащихся своим положением в период обучения в старшей школе, выступает его эмоциональное состояние, обуславливающее характер поведения в критический период онтогенеза 16-17 лет [5]. Одним из таких состояний может быть состояние тревоги, которое, как правило, возникает в ситуациях неопределенной опасности и проявляется в ожидании неблагоприятного развития событий, фрустрации [1, 3]. Состояние тревоги обуславливает изменение поведенческой активности или включению механизмов адаптации. В зарубежной литературе наиболее употребителен тест Ч. Спилбергера [7], позволяющий определять генети-

чески детерминированные свойства личности – уровень личностной (базальной) и ситуативной (реактивной) тревожности. К генетически детерминированным свойствам личности относятся также уровень нейротизма, экстра-интроверсии [6]. Не менее важным в условиях высокого психоэмоционального напряжения, на наш взгляд, является определение уровня стрессоустойчивости организма.

Актуальность исследования индивидуальных особенностей учащихся старшего школьного возраста обуславливается и тем, что именно выпускники переживают в большей степени интенсивные учебные нагрузки, связанные с подготовкой и сдачей ЕГЭ, с выбором дальнейшего профессионального пути.

Комплексное исследование темпераментальных свойств личности, уровня тревожности и стрессоустойчивости позволит более адекватно осуществлять дифференцированный подход к старшеклассникам.

Цель исследования: изучить индивидуально-типологические особенности учащихся, определяющие успешность и неуспешность сдачи единого государственного экзамена.

Организация и методы исследования. В условиях естественного эксперимента на базе лаборатории «Экологическая психофизиология» Северо-Кавказского федерального университета в соответствии с требованиями биомедицинской этики и Хельсинской декларации о правах человека обследовано 28 юношей 11 классов МБОУ СОШ № 2 г. Ставрополя, не имеющих генетической патологии. Психологическое тестирование проводили с использованием «Методики диагностики мотивации учения и эмоционального отношения к учению в средних и старших классах школы», «Методики Ч. Спилбергера на выявление личностной и ситуативной тревожности», теста «Психологическая подготовка к ЕГЭ» и «Теста на стрессоустойчивость». Исследования проводили с учетом циркадианного, циркасептального и сезонного биоритмов. Результаты исследования обрабатывались статистически на компьютере в Microsoft Excel-2006.

Результаты исследования. Об успешности обучения выпускников судили по среднему баллу. Успешными считали выпускников, у которых средний бал ЕГЭ составил $55,9 \pm 2,8$ баллов, что соответствует отметкам «хорошо» и «отлично». Менее успешными считали выпускников, которые преодолели минимальный порог баллов, соответствующий отметке «удовлетворительно» по всем дисциплинам; их средний балл был значительно ниже и составил $33,9 \pm 2,8$ баллов ($p < 0,001$).

Согласно результатам психологического тестирования (рис.), у успешных выпускников старшей школы по сравнению с менее успешными выявлен более низкий уровень ситуативной тревожности ($p \geq 0,05$). По среднему баллу более успешны при сдаче ЕГЭ юноши с более высоким уровнем нейротизма ($p < 0,05$) и более низким уровнем экстраверсии ($p < 0,05$).

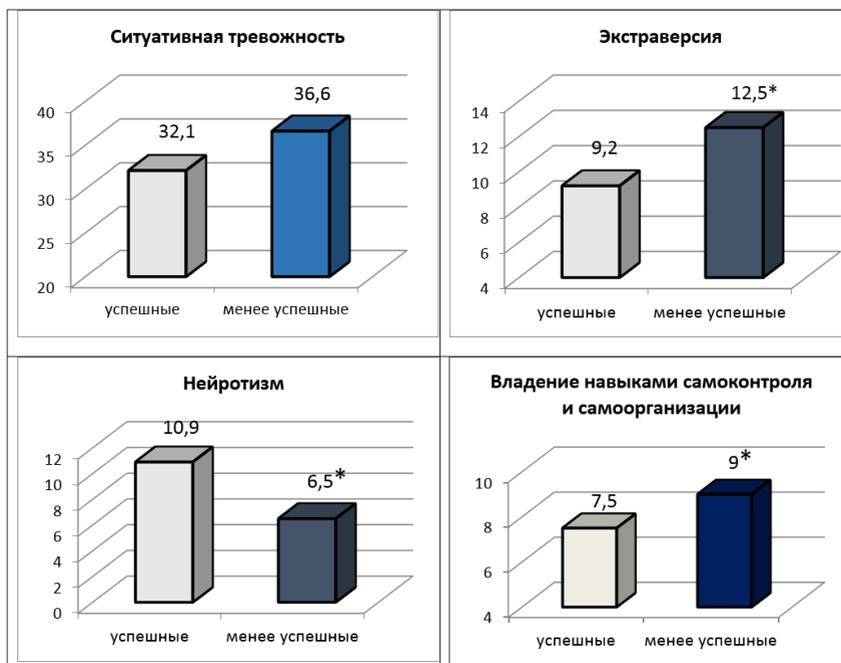


Рис. Индивидуально-типологические особенности учащихся, определяющие успешность и неуспешность сдачи ЕГЭ (в баллах).

Примечание: * – различия между группами достоверны.

Анализ корреляционных коэффициентов выявил выраженные положительные корреляционные связи среднего балла ЕГЭ с уровнем нейротизма ($r=0,50$) и уровнем тревоги ($r=0,54$), заметные – с уровнем личностной тревожности ($r=0,40$). Выраженные отрицательные корреляционные связи среднего балла ЕГЭ выявлены с показателями экстраверсии ($r=-0,54$) и владения навыками контроля и самоорганизации ($r=-0,54$), заметные – с уровнем ситуативной тревожности ($r=-0,37$), стрессоустойчивости ($r=-0,40$) и знакомства с процедурой тестирования ($r=-0,30$).

По всей видимости, владение навыками дает будущему выпускнику излишнюю самоуверенность, которая может стать причиной ошибочного ответа, в то время как относительно высокий уровень ситуативной тревожности и интроверсия дают возможность «семь раз подумать», прежде чем ответить.

Таким образом, тревога как состояние и тревожность как свойство личности, являются основой для формирования как дезадаптивных, так и адаптивных изменений, обусловленных информационным и психоэмоциональным стрессом.

Темпераментальные свойства личности – нейротизм и экстраверсия вносят заметный вклад в успешность обучения и сдачи ЕГЭ, модулируя поведение, направленное на достижение высокого результата или его снижение.

Литература

1. Апчел В. Я., Цыган В. Н. Стресс и стрессоустойчивость человека. СПб., 1999. 86 с.
2. Безруких М. М. Здоровьесберегающая школа. М.: Московский психолого-социальный институт, 2004. 240 с.
3. Борисов А. М. Прогнозирование успешности обучения и адаптации воспитанников средних образовательных организаций с учетом их психофизиологических особенностей: автореферат на соискание ученой степени кандидата мед. Наук 19.00.02 психофизиология, 2019. – 19 с.
4. Литвинова Н. А. Роль психофизиологических показателей в успешности адаптации старшеклассников к профильному обучению / Н. А. Литвинова, Э. М. Казин, В. И. Иванов [и др.] // Вестник Томского государственного университета. 2006. № 21. С. 56-57.
5. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характеров у подростков. СПб.: «Речь», 2010. 256 с.
6. Айзенк Г. Проверьте свои способности. М., 1972. 121 с.
7. Spielberger C. D. Anxiety and behavior. New York: Academic Press, 1966. 169 p.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.184.188

Кариотипическая стабильность клеток периферической крови при острой и хронической моделях дислипидемии

^{1,2} *Косякова Г.П.*, ^{1,3} *Лизунов А.В.*, ¹ *Пиотровский Л.Б.*,
¹ *Бычков Е.Р.*, ¹ *Шабанов П.Д.*

¹Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12;

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, ул. Попова 14;

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. galkos1@mail.ru

Influence of acute and chronic models of dyslipidemia on the karyotypic stability of peripheral blood cells

Kosyakova G. P., Lizunov A. V., Piotrovsky L. B. Bychkov E. R., Shabanov P. D.

Введение. Исследования мутагенности новых фармакологических соединений проводятся на этапе доклинического изучения лекарственных препаратов и предусматривают оценку способности лекарственных средств (ЛС) к индукции разных типов мутаций в зародышевых и соматических клетках [1]. Выявление и количественная оценка потенциальной цитогене-

тической активности моделей дислипидемии на мутагенную, токсическую безопасность, которая выражается в кариотипической стабильности клеток периферической крови показана микроядерным тестом [2,5].

Материалы и методы: В работе было использовано 80 крыс-самцов линии Wistar (масса 280-320г), полученных из питомника лабораторных животных “Рапполово” (Ленинградская область). Эксперименты проведены с соблюдением принципов гуманности (Директивы Европейского Сообщества №86/609 ЕС) и одобрены Этическим комитетом ИЭМ. Животные содержались в стандартных условиях при свободном доступе к воде и пище. Острую модель дислипидемии индуцировали внутрибрюшинным введением детергента тритона WR-1339 [3]. При хронической модели дислипидемии животные в течение 4-х недель получали гиперхолестериновую (ГХС) диету [4]. У животных на фоне вызванной дислипидемии оценивали содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Алкор Био» и рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). Цитогенетический анализ и морфофункциональные изменения клеточного ядра клеток периферической крови в организме животных проводили на программно-аппаратном комплексе AXIO Imager A1 – микроскопе Carl Zeiss (Германия). Периферическую кровь у крыс забирали из хвостовой вены, каплю крови наносили на предметное стекло, высушивали на воздухе и фиксировали 96% этиловым спиртом. Далее проводили окраску по Романовскому-Гимзе и определяли частоту встречаемости эритроцитов с микроядрами (ЧЭМ) и лимфоцитов с микроядрами (ЧЛМ) у животных при острой и хронической моделях дислипидемии.

Полученные данные анализировали методом однофакторного дисперсионного анализа с последующими множественными межгрупповыми сравнениями по критерию Ньюмана-Кейлса при уровне статистической значимости различий $p < 0,05$ с помощью статистического пакета GraphPad Prism 6.0.

Результаты и их обсуждение. Количество эритроцитов с микроядрами увеличивалось в периферической крови у животных относительно интактного контроля при внутрибрюшинном введении детергента Triton WR-1339 (острая модель дислипидемии) и гиперхолестериновой диете (хроническая модель дислипидемии) (рис. 1).

В ходе исследования влияния хронической модели дислипидемии на кариотипическую стабильность клеток периферической крови было показано, что гиперхолестериновая диета повышает количество микроядер в эритроцитах и лимфоцитах периферической крови, рис.1,2.

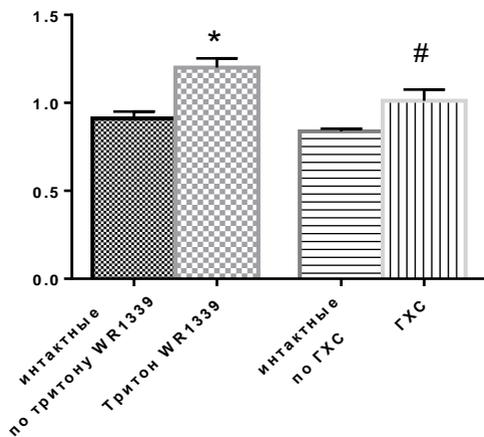


Рис. 1. Кариотипическая стабильность эритроцитов периферической крови при острой (тритон WR-1339) и хронической (ГХС) дислипидемии.

* - данные достоверны относительно группы интактного контроля (интактные по тритону WR-1339, $p > 0,05$), # - данные достоверны относительно группы интактного контроля (интактные по GHC, $p > 0,05$),

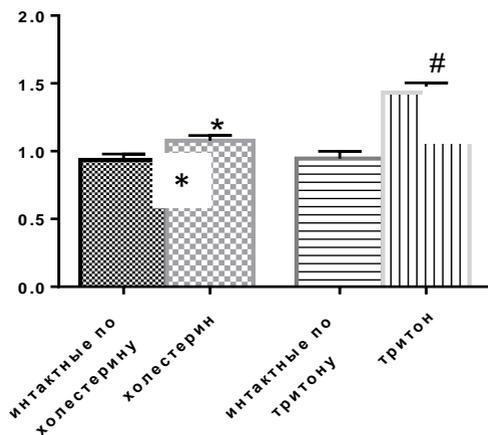


Рис. 2. Кариотипическая стабильность лимфоцитов периферической крови при острой и хронической дислипидемии.

* - данные достоверны относительно группы интактного контроля (интактные по холестерину, $p > 0,05$), # - данные достоверны относительно группы интактного контроля (интактные по тритону, $p > 0,05$).

В исследовании липидного профиля крови крыс в острой и хронической моделях дислипидемии было показано, что внутрибрюшинное введение тритона WR-1339 и диета, насыщенной холестерином, вызывали достоверное повышение уровней общего ХС, ТГ и холестеринового КА. (таблицы 1, 2).

Таблица 1

Влияние крамизола на уровень липидов сыворотки крови крыс и расчётный коэффициент атерогенности в условиях острой дислипидемии

	Интактные	Тритон WR-1339
Общий ХС	1,000±0,083	2,601±0,389*
Триглицериды	1,000±0,095	7,810±0,810*
ХС ЛПВП	1,000±0,111	1,194±0,125
КА	1,000±0,558	6,278±4,273*

Таблица 2

Влияние холестерина на уровень липидов сыворотки крови крыс и расчётный коэффициент атерогенности в условиях хронической (2) ДЛП

	Интактные	ГХС-диета
Общий ХС	1,000±0,419	1,341±0,074*
Триглицериды	1,000±0,236	1,767±1,441
ХС ЛПВП	1,000±0,014	0,996±0,005
КА	1,000±0,066	1,657±0,349*

Примечание: * - $p < 0,05$ различия достоверны в сравнении с группой интактных животных; # - $p < 0,05$ различия достоверны в сравнении с группой крыс, получавших гиперхолестериновую диету, КА – холестериновый коэффициент атерогенности. ГХС-диета – диета, насыщенная холестерином. Данные как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего арифметического, значения интактной группы принята за 1.

Заключение. Таким образом, на фоне достоверного действия острой и хронической моделей дислипидемии наблюдалось нарушение кариотипической стабильности форменных элементов крови, вызываемой действующими агентами данных моделей.

Литература

1. Зверева Д. Е. Использование микроядерного теста при оценке генотоксических свойств лекарственных веществ. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2019. №2 (25). Т.1. С. 10-21.
2. Косякова Г. П. Кариотипическая стабильность при моделировании обсессивно-компульсивного и аддитивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков / Г. П. Косякова, А. А. Лебедев, Н. Д. Якушина и др. // В сборнике: Сборник материалов IV Всероссийской науч-

но-практической конференции с международным участием "Инновации в здоровье нации". СПбГХФУ. 2016. С. 368-371.

3. Лизунов А. В. Молекулярные механизмы гиполипидемического действия цитопротектора крамизола при экспериментальной дислипидемии / А.В. Лизунов, И.В. Окуневич, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов. Биомедицинская химия: 2020. том: 66. выпуск: 4. С. 326-331.

4. Lizunov, A.V. The Effect of Cramizol on ApoA1 Gene Expression in Rats with Experimental Hyperlipidemia A. V. Lizunov, I. V. Okunevich, S. V. Orlova, A. A. Lebedev, E. R. Bychkov, L. B. Piotrovskiy, and P. D. Shabanov ISSN 1990-7508, Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2020, Vol. 14, No. 1, pp. 82–85. © Pleiades Publishing, Ltd., 2020.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.188.193

Нейродинамические особенности нормально слышащих молодых женщин с гиперacusией

Кочура Д.А.

Донецкий национальный университет, 83050, Донецк, ул. Щорса, 46,
d.a.kochura@rambler.ru

Neurodynamic features of normally hearing young women with hyperacusis

Kochura D.A.

Аннотация. В работе показано, что для молодых женщин с высокой скоростью обработки информации, высокой активностью и лабильностью центральной нервной системы характерен большой динамический диапазон слуха и высокий порог дискомфорта. Гиперакузия и сужение динамического диапазона слуха являются системной проблемой, наряду с низкой активностью и лабильностью нервной системы могут быть поведенческим маркером центральной дезадаптации.

Ключевые слова: гиперacusия, дезадаптация, центральная гиперактивность.

Введение. Гиперакузия – снижение толерантности к звукам средней и высокой интенсивности, снижение порога слухового дискомфорта ниже 80 дБ или 77 дБ. Наиболее значимым фактором развития гиперacusии считается потеря слуха [4]. В этом случае как гиперacusия, так и шум в ушах считаются побочным эффектом компенсаторной гиперактивности в слуховом стволе мозга, а возможно, и в распределенной сети мозга, которая включает не только центральный слуховой путь, но и области мозга, участвующие в возбуждении, эмоциях, стрессе и двигательном контроле [1, 3, 4] («модель центрального усиления», «центральная сенсбилизация»). Если в эту сеть включаются сенсорные зоны в таламусе и стволе мозга (например, голубое пятно), возможно наблюдать гиперacusию при некоторых болевых синдромах [2]. Подобная гиперактивность обеспечи-

вает понижение абсолютного порога слуховой чувствительности, и, если компенсация эффективна – гиперacusия не сопровождается клинически значимыми пороговыми сдвигами [2, 4].

Второй фактор развития гиперacusии – нарушение центральной слуховой обработки без периферической патологии, психовегетативное истощение, часто в сочетании с психосоматическими реакциями [6], с рядом лимбических расстройств (тревога, нарушение сна, эмоциональный дистресс) [8]. В дальнейшем у таких пациентов с большой долей вероятности появляется шум в ушах [1].

Таким образом, индивидуальная вариабельность показателей гиперacusии может использоваться для руководства лечением и в качестве прогностического фактора. Однако, из-за тесной связи между гиперacusией и шумом в ушах, из-за путаницы в понятиях «гиперacusия», «фонофобия», «рекруитмент», а также из-за сложности и разнообразия центральных механизмов развития всех перечисленных отклонений, о механизмах развития гиперacusии и ее роли в слуховой адаптации нет единого мнения [2, 5, 7]. Изучение нейродинамических особенностей женщин с гиперacusией и нормальным слухом и стало целью данного исследования.

Материал и методы. К исследованиям привлекли 79 отоларингологически здоровых студенток 19-23 лет. Ни у кого из респондентов не наблюдалось клинических проявлений шума в ушах, абсолютный слуховой порог не превышал норму (≤ 26 дБ). Тональную аудиометрию выполняли на аудиометре АП-02 моноурально, определяли абсолютные пороги и пороги дискомфорта, а также время экспозиции дискомфортного звука для частоты 1 кГц. Использовали метод минимальных изменений в диапазоне 0–40 дБ для определения абсолютного порога и 0–90 дБ, 0–100 дБ – для порога дискомфорта. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие. При сравнительном анализе использовали t- и U-критерий. Достоверными считали различия на уровне $p \leq 0,05$ при условии равенства дисперсий (F-критерий).

Результаты и их обсуждение. Для оценки связей между показателями нейродинамики и гиперacusией, среди респондентов выделили 4 группы, различные по параметрам экспозиции звукового тона: «Громкий-Долгий» (ГД; $n=24$), «Громкий-Короткий» (ГК; $n=9$), «Тихий-Долгий» (ТД; $n=11$), «Тихий-Короткий» (ТК; $n=24$) (рис. 1).

Достоверными оказались различия по показателям общемозговой лабильности ($p_{CM} = 0,004$ и $p_{KCM} = 0,04$) между группами ГК–ТК. Между группами ГД–ГК и ТД–ТК различия носят характер тенденций ($p_{CM} = 0,07$). Таким образом, у женщин с признаками гиперacusии (ТК) общемозговая лабильность оказалась ниже (рис. 1). Частота оптимального теппинга, отражающая уровень общей фоновой активности, достоверно различается у групп ГД–ГК ($p_{T_0} = 0,02$), у групп ТК–ГК ($p_{T_0} = 0,02$) и слабо – у групп ГК–

ТД ($p_{T_0} = 0,09$). Максимальный теппинг, отражающий уровень возбуждения в ЦНС, не различается, однако есть незначительные различия между группами ГД–ГК и ТК–ГК по разнице оптимального и максимального теппинга ($p = 0,06$, $p = 0,08$), т.е. у женщин группы ГК уровень фоновой активности ближе всего к максимально возможному (рис. 1).

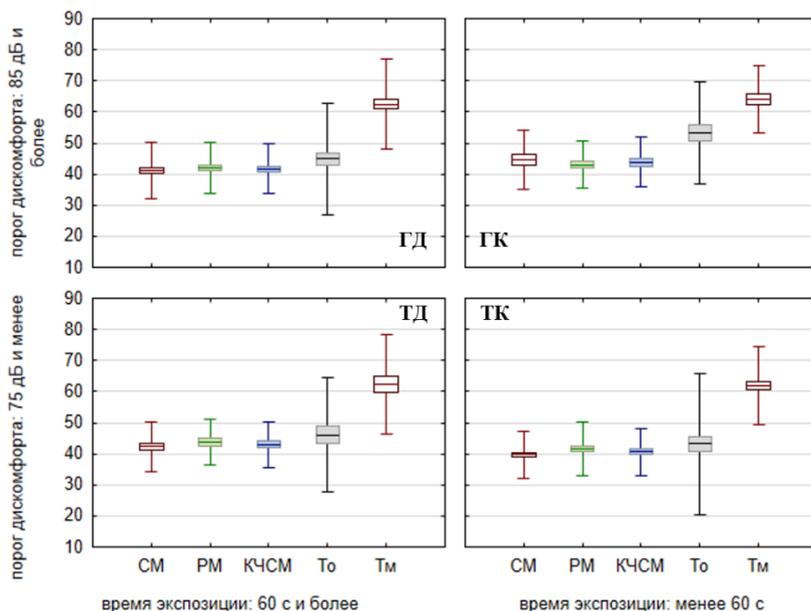


Рис. 1. Показатели общемозговой лабильности и уровня активности у женщин с различным порогом дискомфорта и временем экспозиции дискомфортного звука.

Подписи по горизонтальной оси: СМ, РМ – частота слияния и различения световых мельканий, Гц; КЧСМ – среднее значение СМ и РМ, критическая частота слияния световых мельканий, Гц; Т₀, Т_м – оптимальная и максимальная частота 10-секундного теппинга, кол-во движений/10 с

Различия в скорости обработки информации в зрительной и слуховой системе в подавляющем большинстве случаев позволяют говорить лишь о тенденциях (рис. 2).

Достоверные различия характерны для групп ТД–ГК ($p_{AMP_{п}} = 0,05$) и групп ГД–ТК ($p_{ЗМР} = 0,02$). Однако, поскольку в обоих случаях группы различаются одновременно и по дискомфортной громкости, и по времени экспозиции, оценить роль каждого из этих факторов не удастся. В то же время, следует отметить, что самые длительные латентные периоды ЗМР и ЗМР₁₋₂ характерны для группы ТК, а $AMP_{п}$ и AMP_{40} – для группы ТД (р

$\geq 0,3$), т.е. скорость обработки информации в зрительном и слуховом анализаторе оказывается более низкой у женщин с гиперacusией (рис. 2), что согласуется с литературными данными [7].

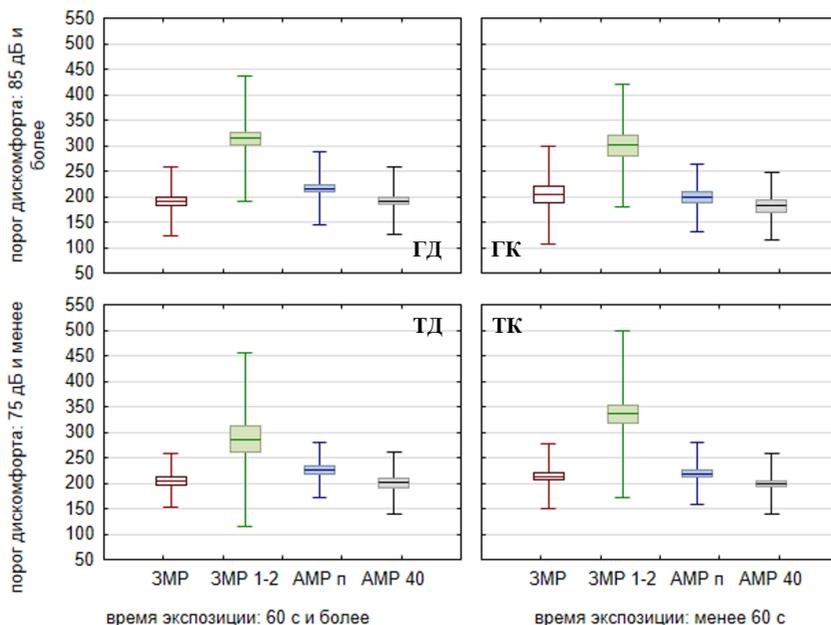


Рис. 2. Показатели скорости обработки зрительных и слуховых стимулов у женщин с различным порогом дискомфорта и временем экспозиции дискомфортного звука

Подписи по горизонтальной оси: ЗМР – латентный период простых зрительно-моторных реакций, мс; ЗМР 1-2 – латентный период зрительно-моторных реакций различения одного из двух стимулов, мс; АМРп – латентный период простых акустико-моторных реакций на пороговый стимул, мс; АМР40 – латентный период простых акустико-моторных реакций на звук громкостью 40 дБ, мс

Последняя группа показателей, характеризующая выносливость нервной системы и подвижность нервных процессов, отличается значительной разницей дисперсий ($p \leq 0,001$; $p \leq 0,06$), что не позволит говорить о достоверных различиях.

У отологически здоровых студенток 19-23 лет с признаками гиперacusии ниже общемозговая лабильность, фоновая активность, скорость обработки информации в зрительном и слуховом анализаторе, что не согласуется с «моделью центрального усиления» [1,3,4], но согласуется с отдельными литературными данными [2,7]. Вероятно, причиной гиперacusии в данном случае являются нарушение центральной слуховой обра-

ботки, психовегетативное истощение или дезадаптация лимбической системы [2,8].

Заключение. Таким образом, для людей с высокой скоростью обработки информации, высокой активностью и лабильностью центральной нервной системы характерен большой динамический диапазон слуха и высокий порог дискомфорта. Гиперакузия и сужение динамического диапазона слуха являются системной проблемой, наряду с низкой активностью и лабильностью нервной системы могут быть поведенческим маркером центральной дезадаптации.

Литература

1. Baguley D. M. Hyperacusis // Journal of the Royal Society of Medicine. 2003. Vol. 96(12). Доступно на сайте «Проект: Аудиология» по ссылке: <http://proaudiologia.ru/item/366-hyperacusis>
2. Gu J.W., Halpin C.F. Tinnitus, diminished sound-level tolerance, and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity // Journal of neurophysiology. 2010. Vol. 104(6). P. 3361-3370. Доступно по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3007631/>
3. Hall A.J., Humphriss R., Baguley D.M., Parker M., Steer C.D. Prevalence and risk factors for reduced sound tolerance (hyperacusis) in children // International journal of audiology. 2016. Vol. 55(3). P. 135-141. Доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642866/>
4. Longenecker R.J., Gu R., Homan J., Kil J. A novel mouse model of aminoglycoside-induced hyperacusis and tinnitus // Frontiers in neuroscience. 2020. Vol. 14. Доступно по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530258/?report=reader>
5. Rauschecker J.P., Leaver A.M., Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus // Neuron. 2010. Vol. 66(6). P. 819-826. Доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620868/>
6. Schaaf H., Klofat B., Hesse G. Hyperakusis, phonophobie und recruitment. Abnormal deviations of hearing associated with hypersensitivity to sound // HNO. 2003. Vol. 51(12). P. 1005-1011. Доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647932/>
7. Zhang Y.T., Geng Z.J., Zhang Q., Li W, Zhang J. Auditory cortical responses evoked by pure tones in healthy and sensorineural hearing loss subjects: functional MRI and magnetoencephalography // Chinese medical journal. 2006. Vol. 119(18). P.1548-1554. Доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16996009/>
8. Zhang J., Luo H., Pace E., Li L., Liu B. Psychophysical and neural correlates of noised-induced tinnitus in animals: Intra- and inter-auditory and non-auditory brain structure studies // Hearing research. 2016. Vol.334. P.7-19. Доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299842/>

Особенности реакции на стресс у детей с различным латеральным профилем

Литвинова Л.В.

Белгородский университет кооперации, экономики и права
Ставропольский институт кооперации (филиал),
355006, Россия, г. Ставрополь, ул. Голенева, 36, larisa-itva@yandex.ru

Peculiarities of reaction to stress in children with different lateral profile

Litvinova Larisa V.

Belgorod University of Cooperation, Economics & Law Stavropol Institute
of Cooperation (branch), 355006, Russia, Stavropol, st. Goleneva, 36.

Аннотация: Среди наиболее выраженных симптомов у детей, перенесших стресс, выделяют: речевые нарушения, навязчивые движения, нежелание носить новую одежду. Дети с нарушениями речи имеют генетически обусловленную правую руку – Progressive Right Hand, дети, имеющие симптомы навязчивых движений не имеют доминирующей руки (Hand Neutral Hand) ($p < 0,01$). Развитие пространственных представлений связано с формированием внутрислоушарных и межполушарных связей коры головного мозга. Внезапно происходящее травмирующее событие ребенок не успевает оценить, и как следствие, не способен «проговорить», что приводит к различного рода речевым нарушениям.

Ключевые слова: латеральный профиль, праворукость, ПТСР.

Детский дошкольный возраст наполнен большим объемом важных для ребенка открытий, к которым не все родители или воспитатели его могут подготовить психологически. К таким открытиям относятся: отказ матери кормить ребенка грудью, агрессивное поведение людей и животных, громкий крик, сопровождающий праздники или конфликты, большое количество детей на одной территории (детский сад), нанесение боли медицинским персоналом во время сбора анализов, способность родителей оставить ребенка с чужим человеком (воспитатель, детский специалист) и т.д. Несмотря на предварительную подготовку на некоторые из данных событий, ребенок может реагировать достаточно остро как на неожиданное для него происшествие, которое способно нанести физическую травму. Травматичность события тесно связана с ощущением собственной беспомощности из-за невозможности эффективно действовать в опасной ситуации. Память об этом случае сохраняется, чтобы иметь возможность избегать ребенку данного события или его участников в будущем, что формирует посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Среди наиболее выраженных симптомов у детей, перенесших подобную травму, выделяют: речевые нарушения (заикание, временная потеря речи, появление повторов, уточнений), навязчивые движения (откусывание

ногтей и кутикулы, выщипывание бровей) и нежелание носить новую одежду. По степени важности для развития ребенка нарушения речевой сферы играют наиболее катастрофическую роль, в связи с тем, что нарушается наиболее ценная форма коммуникации с родными и близкими.

Анализ, имеющийся литературы, показывает, что диагноз «заикание» тем более вероятен, чем выше уровень праворуконости [3]. Оценка праворуконости проводилась относительно генетической предрасположенности, а не социально-обусловленного предпочтения в семье. Наряду с нарушениями коммуникации исследователи обращают внимание на биологическую основу расстройства. И здесь центральным становится предположение о нетипичной асимметрии речевых областей. Например, функциональное ядерно-магнитно-резонансное сканирование выявляет билатеральную активацию областей, связанных с сочетанием речи и жестов: задней верхней височной извилины, прецентральной извилины и нижней лобной доли [6]. Нейропсихологический анализ высших психических функций детей с фонетико-фонематическим недоразвитием (ФФН) показывает, что патофизиологические механизмы фонетико-фонематического нарушения могут быть связаны с нарушением деятельности различных факторов мозга, в организации которых большое значение имеет формирование пространственных представлений, что, в значительной степени определяется сенсомоторной асимметрией [4-5].

Целью данного исследования стал поиск взаимосвязи симптомов ПТСР и особенностей латерального профиля.

Организация и методы исследования. Для оценки истинного (не социально-обусловленного) предпочтения руки была выбрана методика «Определения ведущей руки и ноги на основании дерматоглифического анализа отпечатков кончиков пальцев» [1-2]. В исследовании приняли участие 27 детей в возрасте от 3 до 7 лет с симптомами ПТСР: заикание, повторения в речи, нежелание носить одежду, откусывание ногтей на руках и ногах.

Для достоверности определения сопоставления латерализации и симптомов, дети, имеющие речевые нарушения после травмирующей ситуации были собраны в I группу (12 человек), с неречевыми нарушениями – во II группу (15 человек).

Результаты исследования. Анализ полученных результатов показал, что 10 детей I группы имеют генетически обусловленную правую руку – Progressive Right Hand, 2 – не имеют доминирующей руки (Hand Neutral Hand). Во II группе 1 ребенок имеет генетически обусловленную правую руку – Progressive Right Hand, 14 – имеют Hand Neutral Hand ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что у детей с нарушениями речи отмечались сразу после стресса некоторые симптомы навязчивых движений, но в последствие они нивелировались.

Генетически обусловленный правый латеральный профиль связан непосредственно с доминантой левого полушария. Дети с подобными при-

знаками начинают рано познавать мир, начинать говорить, играть в ролевые игры, анализировать окружающую действительность и события. Формируется эмоциональная и психологическая сверхчувствительность, которая способствует данному развитию с опережением. Вместе с тем, развитие пространственных представлений связано с формированием связей на уровне коры головного мозга, как внутрислоушарных, так и, в большей мере, межполушарных. Внезапно происходящее травмирующее событие ребенок не успевает оценить, и как следствие, не способен «проговорить». Для компенсации данного феномена включается правое полушарие, которое связано с физиологической адаптацией к стрессу по тревожному типу и помогает ребенку жить до тех пор, пока травмирующее событие не будет проанализировано и принято на уровне левого полушария.

Заключение. В заключение необходимо отметить, что понимание особенностей формирования симптомов ПТСР у детей, связанных с особенностями праворукости, позволяет выбрать наиболее подходящие методы коррекционной работы психологов с целью максимально быстрого преодоления травмирующего состояния после стресса. Важным является также скорость обращения родителей к специалистам и необходимость профессиональной работы с детьми.

Литература

1. Литвинова Л. В. Изучение симметрии и асимметрии дерматоглифов пальцев рук и ног // Успехи современного естествознания. 2014. № 8. С. 22-23. EDN SEJPUN.
2. Литвинова Л. В. Технология определения "progressive hand/foot", "regressive hand/foot", "neutral hands/feet", "conflict hands/feet" // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 5-2. С. 98-99. EDN SFVWKD.
3. Николаева Е. И., Брисберг Т. Л., Королева И. В. Специфика взаимосвязи латеральных признаков у дошкольников с заиканием и нормативным развитием по речи // Вестник психофизиологии. 2021. № 4. С. 71-76. DOI 10.34985/y9080-8361-4964-x. EDN FGWHXL.
4. Семенович А. В. Нейропсихологическая коррекция в детском возрасте. Метод замещающего онтогенеза. Москва: Издательский дом "Генезис", 2007. 474 с. EDN UCIVNP.
5. Фархутдинова Л. В., Ванюкова Л. И. Проектирование программ коррекционной работы по развитию пространственно-временных представлений у детей с фонетико-фонематическим недоразвитием // Вопросы устойчивого развития общества. 2022. № 1. С. 234-239. EDN KYHGOQ.
6. Weisberg J., Hubbard A. L., Emmorey K. Multimodal integration of spontaneously produced representational co-speech gestures: An fMRI study // Language, Cognition and Neuroscience. 2017. V. 32 (2). P. 158-174. <https://doi.org/10.1080/23273798.2016.1245426>.

Оценка поведенческих реакций при интраназальном методе введения 6-ГДА

¹Литвинова М.В., ¹Бычков Е.Р., ¹Лебедев А.А.,

²Арсениев Н.А., ¹Шабанов П.Д.,

¹Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Россия

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, ул. проф. Попова, д. 14, Санкт-Петербург, Россия
litvinova.mariya@pharminnotech.com

Estimation of behavioral responses with intranasal administration of 6-OHDA

Litvinova M., Bychkov E., Lebedev A., Shabanov Petr, Arseniev N.

IEM, 197376, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova str., 12, Russia

²Sankt-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,
197376, Saint-Petersburg, prof. Popova str., 14, Russia

Аннотация. Целью исследования было изучить влияние 6-гидроксидофамина (6-ГДА), нейротоксина, плохо проникающего через ГЭБ, при различных путях его введения на поведение мышей. 40 беспородным мышам вводили 6-ГДА внутрижелудочно, интраназально и внутривентрикулярно. Через 21 день смотрели поведенческие реакции в тесте Ротарод и Открытое поле. Поведенческие реакции показали, что интраназальное введение может использоваться для веществ, плохо проникающих через ГЭБ, для доставки в ЦНС.

Ключевые слова: 6-ГДА; болезнь паркинсона; дофамин; поведенческие реакции.

Введение. Несмотря на быстрое развитие большого количества новых стратегий лечения в последние годы, разработка эффективной доставки лекарственных препаратов (ЛП) в центральную нервную систему (ЦНС) до сих пор остается важной проблемой фармакологии [1]. В последнее время сильно возрос интерес к интраназальному методу введения, т.к. такой способ введения позволяет обходить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [2]. Для оценки возможности применения интраназального введения для доставки веществ в мозг необходимо обратиться к его механизму. Лекарственные вещества доставляются по двум путям (внеклеточный+внутриклеточный), внеклеточный осуществляется через связь с субарахноидальным пространством, а внутриклеточный через аксональный транспорт [3,4]. Таким образом, интраназальный метод введения является многообещающим подходом для транспортировки лекарственных средств, плохо проникающих через ГЭБ для лечения неврологических заболеваний [2]. На сегодняшний день нет ни одного фундаментального исследования, сравнивающего интраназальный, центральный и

периферический методы введения с целью определения целесообразности применения интраназального пути для доставки веществ в мозг.

Цель исследования. Изучить влияние 6-гидроксидофамина (6-ГДА), нейротоксина, плохо проникающего через ГЭБ, при различных путях его введения на поведение мышей.

Материалы и методы. В работе были использованы 40 беспородных мышей-самок. Мыши были разделены на 4 равные группы по 10. группа 1 – контроль (животным вводили физиологический раствор вместо токсина); группа 2 – интраназальные (мышам вводили 100 мкг 6-ГДА интраназально с помощью пипетки); группа 3 – интравентрикулярные (мышам вводили 100 мкг 6-ГДА центрально в боковые желудочки мозга под анестезией кетамин/кси азином (100 мг/кг: 30 мг/кг, внутривентрикулярно) животных помещали на специальную установку «Пихачек» и поддерживали на протяжении всей операции 1–2% изофлуран); группа 4 – интраперитонеальные (мышам вводили 100 мкг (или 4 мкг/мл) 6-ГДА внутривентрикулярно). Через 21 день после введения нейротоксина оценивали поведение животных в тесте «открытое поле» и координационную активность на вращающемся барабане в тесте Ротарод.

Результаты исследования. При исследовании поведения у животных в тесте «открытое поле» было установлено достоверное различие между животными после интравентрикулярного введения 6-ГДА и группой интактного контроля. Отмечали снижение горизонтальной и вертикальной двигательной активности у мышей после интравентрикулярного введения. У мышей после интраназального введения 6-ГДА достоверно уменьшался только показатель «обнюхивание», что свидетельствует о снижении исследовательской активности животных.

Таблица 1

Уровень горизонтальной двигательной активности у контрольных мышей и мышей после интраназального, внутривентрикулярного и внутрижелудочкового введения

	Контроль	Внутри- брюшинное	Интра- назальное	Внутри- желудочковое
Горизонтальная активность	53,90±6,05	46,00±3,34	45,25±4,37	30,67±4,29**
Обнюхивание	11,90±0,83	9,0±0,36	8,8±0,64*	7,88±0,80**

Примечание: * – $p \leq 0,05$ различия по сравнению с контрольной группой, ** – $p \leq 0,01$ различия по сравнению с контрольной группой

Исследование координационной активности в тесте Ротарод (вращающегося стержня) показало сходное снижение времени удерживания на вращающемся барабане у животных после интраназального и внутрижелудочкового введения 6-ГДА.

Таблица 2

**Время удержания мышей контрольной группы и групп
интраназального, внутрижелудочкового,
внутрибрюшинного введения**

	Контроль	Внутри- брюшинное	Интра- назальное	Интравентри- кулярное
Время удерживания	63,90±4,35	65,25±11,84	32,31±4,85#	24,60 ±3,23** ##

Примечание: ** – $p < 0,01$ различия по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ различия по сравнению с группой внутрибрюшинного введения 6-ГДА.

Закключение. Полученная модель Паркинсонизма после интраназального введения 6-ГДА показала уменьшение двигательной и исследовательской активностей, что соответствует общей симптоматике болезни Паркинсона по литературным данным [5]. Данные поведенческих реакций у группы мышей интраназального введения показала успешность применения интраназального введения для моделирования болезни Паркинсона. Исследование поведенческих реакций показало, что вещества, не проникающие через ГЭБ (6-гидроксидофамин) влияют на центральную нервную систему при интраназальном введении.

Литература

1. Wu, H., Zhou, Y., Wang, Y., Tong, L., Wang, F., Song, S., Xu, L., Liu, B., Yan, H., & Sun, Z. (2021). Current State and Future Directions of Intranasal Delivery Route for Central Nervous System Disorders: A Scientometric and Visualization Analysis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 717192. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.717192>
2. Chapman, C.D., Frey, W.H., Craft, S. et al. Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans. *Pharm Res* 30, 2475–2484 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0915-1>
3. Costa, C. P., Moreira, J. N., Sousa Lobo, J. M., & Silva, A. C. (2021). Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. *Acta pharmaceutica Sinica*. B, 11(4), 925–940. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.012>
4. Veronesi MC, Alhamami M, Miedema SB, Yun Y, Ruiz-Cardozo M, Vannier MW. Imaging of intranasal drug delivery to the brain. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Feb 25;10(1):1-31. PMID: 32211216; PMCID: PMC7076302.
5. Konnova EA, Swanberg M. Animal Models of Parkinson’s Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson’s Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536725/> <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch5>

Нейрокогнитивные эффекты биологически активных веществ шалфея (*Salvia officinalis*) и гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) у крыс

Ломтева Н.А., Кондратенко Е.И., Касимова С.К.

Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева,
414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, *condr70@mail.ru*.

Neurocognitive effects of biologically active substances of sage (*Salvia officinalis*) and ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*) in rats

Lomteva N.A., Kondratenko E.I., Kasimova S.K.

Аннотация: В работе изучено влияние растительных экстрактов шалфея лекарственного и гинкго двулопастного на когнитивные процессы крыс-самцов. Оценивали влияние биологически активных веществ экстрактов на закономерности исследовательского поведения и уровень тревожности, формирование запоминающегося следа, изменения паттернов поведения крыс в состоянии отчаяния. Экстракты стимулировали когнитивную функцию у крыс, что выражалось в улучшении обучения пассивному избеганию и сохранении запоминающегося следа после обучения, усиливали паттерны исследовательского поведения на фоне снижения уровня тревожности. БАВ гинкго двулопастного проявляли наибольшие антидепрессивные эффекты.

Ключевые слова: шалфей лекарственный, гинкго двулопастный, анксиолитическая активность, антидепрессивная активность, условный рефлекс пассивного избегания.

Введение. Профилактика нарушений высших интегративных функций мозга, процессов обучения и памяти представляет актуальную проблему медицинской науки и практического здравоохранения. С каждым годом происходит рост психических и неврологических расстройств, возникающих в результате постоянного возрастания влияния стрессовых факторов и социально-экономической напряжённости [1]. Высокая частота психо-неврологических расстройств обусловлена увеличением эмоциональной и информационной нагрузки в условиях ускорения научно-технического прогресса и темпов жизни в целом.

Использование средств, разработанных на основе сырья растительного происхождения, является перспективным, так как они обладают рядом преимуществ перед синтетическими: широким спектром фармакологической активности, плавным нарастанием фармакологического эффекта, низкой токсичностью и отсутствием негативных побочных реакций при длительном применении [2]. В этом отношении интерес представляют биологически активные вещества шалфея лекарственного и гинкго двулопастного.

Материал и методы. Для приготовления экстрактов листья каждого растения отдельно измельчали в порошок. Затем 20 г порошка заливали 500 мл 60% этанола и помещали в термостат при 60°C на 3 часа. После этого спирт отгоняли на роторном испарителе. Растворы экстрактов вводили животным внутривентрикулярно через зонд в дозе 100 мг/кг в течение 14 дней.

В эксперименте приняли участие 35 крыс-самцов. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Они были разделены на пять групп (n = 7 на группу): 1-я контрольная группа – интактные животные; 2-я группа – крысы, получавшие экстракт гинкго двулопастного; 3-я группа – крысы, получавшие экстракт шалфея лекарственного. Также использовали две группы животных, получавших препараты сравнения: 4-я группа – животные, получавшие amitriptilin, 5-я группа – животные, получавшие пираретам. Растительные экстракты вводили животным внутривентрикулярно с помощью зонда, препараты сравнения внутривентрикулярно. Протокол экспериментов в разделах выбора, содержания животных был составлен в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP); он соответствовал этическим нормам, изложенным в Женевской конвенции (1981), «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003.

Оценку влияния ноотропных веществ на процессы обучения и памяти проводили на стандартной установке условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Установка состоит из тёмной камеры с электродным полом, соединённой закрывающимся отверстием с ярко освещённой платформой [3]. В работе использовали тест Порсолт (тест принудительного плавания), который позволяет изучить выраженность поведения отчаяния у экспериментальных животных и антидепрессивные свойства исследуемых веществ [4]. При помощи Суок-теста исследовали паттерны ориентировочно-исследовательского поведения и уровень тревожности животных [5].

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования. В результате проведённых исследований установлено, что курсовое введение растительных экстрактов и ноотропных препаратов улучшает у животных выработку условного рефлекса, что проявляется в увеличении латентного времени захода крыс в тёмный отсек экспериментальной установки через 1 ч после тестирования (табл.). Проверка памятного следа показала, что растительные экстракты и ноотропные препараты вызывают у крыс более прочное сохранение рефлекса.

Через 1 ч после обучения 80 % животных контрольной группы повторили попытки зайти в тёмный отсек камеры, не помня об ударе током. Через час после обучения 100% самцов крыс, получавших ноотропный препарат пираретам, помнили об ударе током и не заходили в тёмный

отсек. Под действием экстрактов листьев шалфея 33% животных заходили в тёмный отсек, экстракта листьев гинкго двулопастного – 20% крыс продолжали заходить в «опасный» отсек экспериментальной установки.

Таблица

**Влияние растительных экстрактов
на условный рефлекс пассивного избегания**

Экспериментальные группы	До обучения	Через 1 ч	Через 24 ч	Через 4 дня
<i>Латентный период, с</i>				
Контроль	28,2 ± 5,28	52,8 ± 32,86	154,4 ± 25,6##	110,2 ± 42,74
Пирацетам	27,3 ± 4,49	180,0 ± 0###	158,5 ± 21,5###	180,0 ± 0
Шалфей	24,9 ± 4,26	123,6 ± 21,36###	136,0 ± 19,54###	116,8 ± 20,84
Гинкго билоба	21,2 ± 4,25	145,6 ± 18,37* ###	150,3 ± 15,98###	135,5 ± 19,72
<i>Попытки зайти в тёмную камеру после выработки условного рефлекса, %</i>				
Контроль	–	80	20	40
Пирацетам	–	0	12	13
Шалфей	–	33	27	40
Гинкго билоба	–	20	20	27

Примечание: *отличия по сравнению с контролем – * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$; #отличия по сравнению с предыдущей группой – # $p < 0,05$, ## $p \leq 0,01$, ### $p \leq 0,001$.

Установлено, что в контрольной группе крыс при воспроизведении УРПИ через 24 ч после обучения 80% животных помнили об ударе током и не заходили в тёмный «опасный» отсек; получавшие экстракт листьев шалфея лекарственного – 73% животных, экстракт листьев гинкго двулопастного – также 80%, препарата пирацетама лучше хранили памятный след и заходили в тёмный отсек установки лишь 14% самцов крыс соответственно.

Заключение. Таким образом, БАВ растительных экстрактов усиливали закономерности ориентировочно-исследовательского поведения на фоне снижения уровня тревожности. По результатам исследования выявлено анксиолитическое, антидепрессивное и мнотропное действие экстрактов шалфея и гинкго двулопастного, а также действие, возбуждающее закономерности ориентировочно-исследовательской деятельности. Кроме того, для экстракта шалфея лекарственного характерно более эффективное физиологическое действие, а действие экстракта близко к препаратам сравнения. Полученные физиологические эффекты связаны с богатым химическим составом экстрактов и могут быть объяснены высоким содержанием биофлавоноидов, а их антигипоксическая, мембраностабилизирующая

щая и антиоксидантная активность способствует реализации ноотропного действия исследуемых препаратов.

Литература

1. Santana L.A., Fontenelle L.F. Review of studies concerning treatment adherence of patients with anxiety disorders // Patient Preference Adherence. 2011. № 5. P. 427-439.
2. Куркин В.А., Дубищев А. В., Ежков В. Н. Ноотропная активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов // Растительные ресурсы. – 2007. – Т. 43, вып. 2. – С. 76-88.
3. Firstova Yu. Yu., Abaimov D.A., Kapitsa I.G., Voronina T.A., Kovalev G.I. Influence of scopolamine and nootropic preparation of phenotropil on the receptors of brain neurotransmitters in the test of the conditioned reflex of passive avoidance // Neurochemistry. 2011. V. 28 (2). P. 130-141.
4. Sugimoto Y. Antidepressant-like effects of neferine in the forced swimming test involve the serotonin1A receptor in mice / Y. Sugimoto, S. Furutani, K. Nishimura, A. Itoh et al. // European Journal of Pharmacology, 2010. V. 634. P. 62-67.
5. Kalueff A.V., Tuohimaa P. The Suok («ropewalking») murine test of anxiety Brain. // Res. Protoc, 2005. V. 14. P. 87-99.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.202.207

Сравнительная оценка эффектов Kiss1 и hCG в коррекции ишемического повреждения яичника

¹Маградзе Р.Н., ¹Лисовский А.Д., ¹Зеленер А.О., ¹Юкина С.И.,
¹Шабанов П.Д., Дробленков А.В., ^{1,2}Байрамов А.А.

¹Институт экспериментальной медицины, Россия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, Imagradze_rn@mail.ru
²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

Comparative assessment of the effects of Kiss1 and hCG in the correction of ischemic ovarian damage

¹Magradze Roman N., ¹Lisovsky Anatoliy D., ¹Zelener Artur O.,
¹Yukina Sophia I., ¹Shabanov Peter D.,
^{1,2}Droblenkov Andrew V. ^{1,2}Bayramov Alekber A.

Аннотация. Работа посвящена сравнительной оценке фармакологической эффективности нейропептидов кисспептина и гонадотропина в коррекции экспериментально индуцированного ишемического повреждения яичника у самок крыс, длительностью 30 и 60 минут. Гистологическая картина ишемизированного яичника характеризовалась гибелью и дегенеративными изменениями значительной части жизнеспособных эндокринных клеток зрелого третичного фолликула и желтого тела, наиболее выраженные при одночасовой билатеральной окклюзии сосудов яичников. Введение препаратов Kiss1 и hCG (соответственно в дозах 100 МЕ/кг и

500 мкг/кг) в течение 5 дней самкам крыс после 30 минутной ишемии приводило к достоверному увеличению концентрации гормонов в крови животных на 8 день опыта. При 60-минутной ишемии терапевтический эффект нейропептидов было незначительным. Нейропептид Kiss1 обладают выраженным терапевтическим эффектом на модели ишемизированного яичника, что делает его клиническое применение перспективным в репродуктивной медицине.

Ключевые слова: ишемия яичника, ооциты, эндокриноциты, половые гормоны, фармакотерапия.

Введение. В последние годы широкую известность получили нейропептиды системы KNDy (кисспептин-нейрокинин-динорфин), участвующие в регуляции репродуктивной функции. Кисспептин играет фундаментальную роль в регуляции женской репродукции в нескольких аспектах, включая секрецию гонадотропинов, начало полового созревания, половую дифференциацию мозга и овуляцию [2, 6]. Показана патологическая роль кисспептина при таких расстройствах, как задержка пубертата, гипогонадизме, синдроме поликистозных яичников и бесплодии. [1, 3, 7]. Проводимые в последние годы исследования позволяют рассматривать кисспептины в качестве потенциально наиболее эффективного нового метода терапии патологий, связанных с нарушениями репродуктивной функции.

Целью данной работы явилось оценка терапевтического потенциала Kiss1 в сравнении с препаратом hCG на экспериментальной модели ишемического повреждения яичников у самок крыс.

Материал и методы. Экспериментальная модель билатерального ишемического повреждения яичников. Ишемию тканей яичника воспроизводили путем временного наложения лигатуры на дистальную часть маточной трубы и сосудистый пучок на 30 и 60 минут при помощи открытой хирургической операции с брюшинного доступа. что приводило к окклюзии яичниковой артерии. На 8 день после операции у животных всех групп из хвостовой вены брали кровь для количественного анализа гормонов, после чего крыс дакапитировали при помощи гильотины, извлекали оба яичника и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина для последующего морфологического анализа.

Под иммерсией исследовали реактивные изменения эндокриноцитов в покрывке зрелых третичных фолликулов и лютеоцитов в желтых телах (ЖТ), достигших периода расцвета. Подсчитывали удельное количество эндокриноцитов: жизнеспособных (содержащих ядрышко) и погибших. Площадь сечения жизнеспособных эндокриноцитов определяли у 10 клеток этих двух видов в одном из фолликулов у каждой крысы.

Результаты исследования и их обсуждение. Гистологическая картина яичника при 30 мин. ишемии яичников характеризовалась уменьшением исло и доля жизнеспособных эндокриноцитов в обоих типах

фолликулов яичника незначительно уменьшилась, тогда как число и доля в них клеток-«теней» незначительно увеличатся. Размер эндокриноцитов был уменьшен в 1,3-1,4 раза.

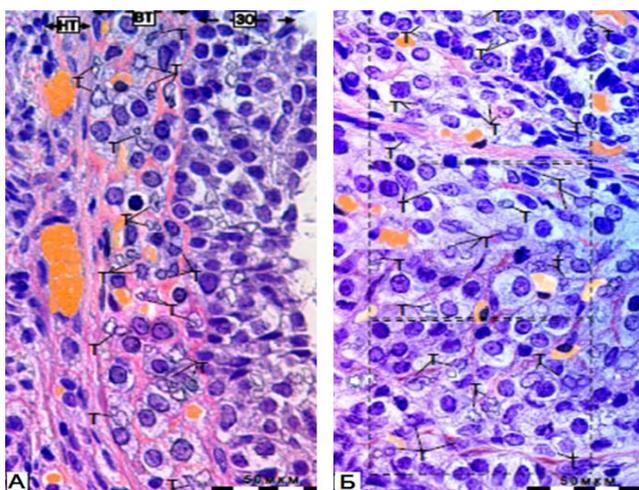


Рис. 1. Реактивные изменения интерстициальных эндокриноцитов во внутренней части теки третичного фолликула (а) и эндокриноцитов желтого тела (б) у крысы через 7 сут после тотальной ишемии яичника в течение 60 мин.

Обозначения: зо – зернистая оболочка фолликула, вт – внутренняя тека, нт – наружная тека фолликула, Т – тeneвидные нейроны (неизмененные и малоизмененные нейроны не обозначены). Ограничена площадь исследования в желтом теле, равная 0,01 мм² (пунктир). Окраска гематоксилином и эозином.

Ок. ×10, об. ×100

При 60 мин. ишемии гистологические изменения яичников стали более выраженными. Жизнеспособные эндокриноциты в обоих типах фолликулов визуально значительно варьировали в размерах, ядерно-цитоплазматическом отношении и признаках дегенерации: часть клеток отличалась гиперхромным ядром, не содержавшим различного ядрышка, в ядре другой части клеток преобладал эухроматин, ядрышко было отчетливым (рис. 1).

Среди эндокринных клеток располагалось большое количество погибших форм, единичные лейкоциты. Процент жизнеспособных интерстициальных клеток и лютеоцитов (в сравнении с контролем) уменьшился в 1,7-1,9 раза соответственно, тогда как процент погибших клеток возрос в 7-10 раз (табл.).

Изменения площади сечения жизнеспособных эндокриноцитов в зрелых пузырьчатых фолликулах и желтых телах (25%/Med/75%) на разных сроках острой тотальной ишемии яичников у крыс

Способ воздействия	Параметр	Площадь жизнеспособных эндокриноцитов (мкм ²)	
		Интерстициальных	Желтого тела
Нет (ложная операция)		190,5/235,1/276,3	197,0/254,3/302,9
Ишемия: 30 мин.		152,5/178,5/214,9*	151,7/201,0/246,2*
Ишемия: 60 мин.		108,0/133,0/157,2*	106,8/146,1/190,0*

Примечание: * – различия с параметрами у контрольных крыс значимы (P value<0,0001)

Исследование гормонального статуса показало, что уровень стероидных гормонов в плазме крови самок крыс в процессе формирования контролируемой ишемии яичника снижаются в значительных пределах в зависимости от длительности ишемического повреждения ткани яичника. (рис. 2).

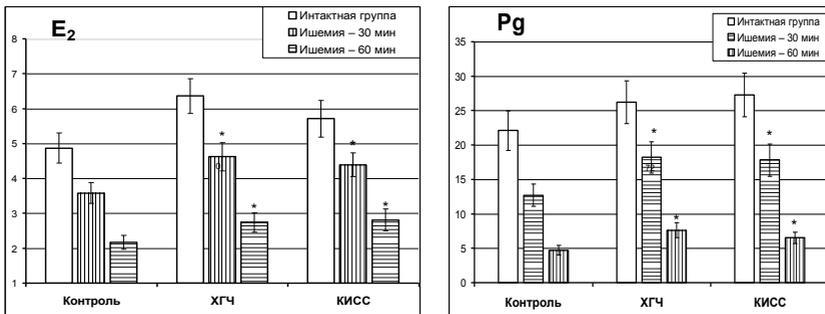


Рис. 2. Уровень эстрадиола E₂ и прогестерона Pg в плазме крови самок крыс (в стадии диэструса) при ишемии яичника и на этапах терапии с hCG и Kiss1

* – p<0,05 по сравнению с контролем

У intactных самок крыс 30-минутная ишемия приводила снижению концентрации E₂ на 22,4% (p<0,05), что говорит о незначительности нарушения синтеза 17β-эстрадиола в яичниках. Тогда как 60-минутная ишемия сокращала выработку яичниками основного женского гормона в значительных пределах (в 2,2 раза, p<0,001), что свидетельствует о глубоких и необратимых повреждениях в ткани яичника.

Подкожное введение препаратов hCG и Kiss1 (соответственно в дозе 100 МЕ/кг и 500 мкг/кг) в течение 5 дней приводило к достоверному увеличению концентрации гормона E₂ в крови животных, определяемых на 8-й день опыта. Концентрация E₂ в крови у самок крыс при 30 минутной ише-

мии достоверно возрастала с $3,78 \pm 0,36$ нмоль/л до $4,62 \pm 0,51$ ($p < 0,05$) в группе с hCG и до $4,39 \pm 0,47$ нмоль/л ($p < 0,05$) в группе с КИСС. Результаты исследования показали, что проводимая терапия после 30-минутной ишемии является эффективной и восстанавливает исходный уровень гормонов в крови по сравнению с контролем. Повышение уровня E2 в крови приводило к снижению или нормализацию уровня гонадотропинов.

При 60-минутной ишемии проводимая терапия исследуемыми препаратами не приводило к восстановлению исходного уровня E2, сравнимого с интактной группой. Хотя и отмечали достаточно значимый терапевтический эффект применения как hCG, так и Kiss1 – повышение уровня E2 с по сравнению контрольной группой соответственно на 26,3% и 29,5%, $p < 0,05$).

Значительное снижение уровня гипофизарных гонадотропинов подтверждает взаимодействия двух функциональных типов эндокринных клеток и наличия выраженной компенсаторной составляющей аденогипофиза во влиянии на эндокриноциты яичника. [4]. При длительной ишемии устойчивое снижение уровня эстрадиола также по механизму обратной связи запускает синтез гипофизом гонадотропинов. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось играет важную и критическую роль в поддержании нормальной функции репродуктивной системы. Секретия GnRH и гонадотропинов модулируется ингибированием по принципу обратной связи со стороны стероидных половых гормонов, в т.ч. эстрадиола [5].

Ишемическое поражение яичника оказывает сильный ингибирующий эффект не только на синтез E2, но и на выработку гормона прогестерона в ЖТ (рис 2). В данном случае динамика уровня прогестерона аналогична уровню эстрадиола. 30-минутная ишемия достоверно снижает уровень прогестерона в периферической крови. 60-мин ишемия оказывает сильное ингибирующее воздействие на синтез прогестерона (5-кратное снижение) и терапевтический эффект hCG и Kiss1 у этих самых крыс незначительный, хотя и достоверный по сравнению контрольной группой (рост соответственно на 61,4% и 37,9%, $p < 0,001$).

Коэффициент корреляции полученных морфометрических параметров эндокриноцитов яичников и изменений концентрации половых эффекторных и регуляторных гормонов в динамике эксперимента колебался в интервале от 0,71 до 0,96.

Заключение. Таким образом, ишемическое повреждение яичников приводит к количественным и качественным структурным изменениям интерстициальных эндокринных клеток и лютеоцитов яичника, что обуславливает значительное снижение выработки половых гормонов в желтом теле и гормональный дисбаланс стероидных гормонов в периферической крови. hCG и Kiss1 обладают выраженным терапевтическим эффектом при воздействии на ишемизированный яичник: после однократного

30-минутного ишемического повреждения органа гормональный баланс в крови восстанавливается до уровня, значительно не различающегося с его уровнем в интактной группе. При этом выраженный терапевтический потенциал Kiss1 обнаруживается в результате как более мягких, так более жестких условий экспериментальной ишемии яичника, что делает его клиническое применение перспективным в репродуктивной медицине.

Литература

1. Дробленков А. В., Прошина Л. Г., Байрамов А. А. и др. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т.61. №4. С. 21-30.
2. Никитина И. Л., Кудряшова Е. К., Байрамов А. А. и др. Изменения уровня моноаминовых нейромедиаторов в ЦНС и kissпептина крови у потомства гиперандрогенизированных самок крыс в эксперименте. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т.61. №1. С. 4-12
3. Никитина И.Л., Ходулева Ю.Н., А.С., Байрамов А.А. и др. Система KISS-KISS1R: периферический сигналинг в андрогензависимых тканях в модели мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. V.60, N4. С. 24-33.
4. Goodman R.L. The site of the positive feedback action of estradiol in the rat // Endocrinology. 1978. V.102. P. 151-159.
5. Herbison A.E. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing neurons // Endocrine Reviews. 1998. V.19. P. 302-330
6. Roa J., Aguilar E., Dieguez C. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function // Frontiers in Neuroendocrinology. 2008. V.29. P. 48-69.
7. Tang R., Ding X., Zhu J. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2019. V.10. P. 298.

Электрофизиологическая оценка возбудимости нервных центров ствола головного мозга у людей

¹Мальцева А.А., ¹Руткевич С.А., ²Грищенко А.С.

¹Беларусский государственный университет, биологический факультет, 220030, Минск, пр-т. Независимости, 4, *maa.96@mail.ru*

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, 220013, Минск, ул. П. Бровки 3, к. 3

Electrophysiological assessment of the excitability of nerve centers of the brain stem in humans

Maltseva Alexandra, Rutkevich Svetlana, Grishchenkov Arseniy

Аннотация: Бруксизм – движения челюсти, сопровождающиеся трением или сжатием зубов. Одной из теорий возникновения бруксизма с наибольшим числом сторонников имеет центральная теория. Проанализированы результаты ЭМГ обследований и МР у пациентов с бруксизмом и с дисфункциями височно-нижнечелюстных суставов.

Ключевые слова: электромиография, мигательный рефлекс.

Введение. Бруксизм считается парафункциональной активностью жевательных мышц сопровождающейся стереотипными движениями нижней челюсти и сжатием зубов [1].

Одной из причин возникновения такой активности рассматривается центральная теория, которая акцентирует внимание на нарушениях в стволовых, подкорковых и корковых структурах головного мозга. Генератором ритмических движений челюсти, возникающих во время жевания, являются нейроны, расположенные в стволе головного мозга [2].

Одним из способов диагностики и дифференцировки с другими патологическими состояниями, имеющими сходную симптоматику, на сегодняшний день, является электромиография. Интерференционная ЭМГ исследует только жевательные мышцы, не учитывая состояние функционирования экстрапирамидной системы головного мозга и нейрональных структур. Для исследования стволовых структур применяют методику исследования мигательного рефлекса (МР).

Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью бруксизма, по данным некоторых исследований, которая составляет около 8% (в некоторых источниках до 30%) у взрослых лиц в возрасте 18-80 лет [2,3]. Такие различия в распространенности характеризуются тем, что большинство исследований опираются на анкетные методы исследований данной проблематики.

Целью исследования явилось изучение ЭМГ-признаков повышенной возбудимости центров экстрапирамидной регуляции жевательного

центра у пациентов с бруксизмом и с дисфункциями височно-нижнечелюстных суставов.

Материал и методы. Материалы настоящего исследования получены в результате нейрофизиологического обследования 12 пациентов с бруксизмом и с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов в возрасте от 16 до 64 лет. Пациенты были направлены для обследования кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии БелМАПО.

Методом интерференционной ЭМГ регистрировалась билатеральная активность мышц. Биполярные поверхностные электроды располагали в проекции «брюшка» мышцы, межэлектродное расстояние выдерживали 2-2,5 см. Регистрировали электрическую активность следующих мышц: жевательной мышцы (*m. masseter*), общего разгибателя пальцев (*m. extensor digitorum*), поверхностного сгибателя пальцев (*m. flexor digitorum superficialis*).

Рефлекторную активность ствола мозга изучали методом регистрации и анализа мигательного рефлекса, который является кратковременным сокращением круговой мышцы глаза (*m. orbicularis oculi*) в ответ на электрическое раздражение глазничной ветви тройничного нерва (*n. supraorbitalis*) в области надглазничного отверстия.

Алгоритм исследования включал следующие условия регистрации: 1) запись ЭМГ «покоя», 2) запись ЭМГ «покоя» во время совершения вдоха, 3) запись ЭМГ всех мышц в условиях произвольного максимального напряжения мышц верхних конечностей, 4) запись мигательного рефлекса при стимуляции *n. supraorbitalis*.

Для исследования использовали компьютерную многофункциональную установку «НейроМВП-4» производства компании «Нейрософт» (Россия). Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли с использованием программного обеспечения STATISTICA (Version 8.0, компании StartSoftInc, USA).

Результаты и их обсуждение. В процессе регистрации ЭМГ «покоя» у всех пациентов во всех мышцах регистрировались единичные низкоамплитудные осцилляции. В условиях совершения вдоха у всех отмечалось увеличение амплитуды единичных осцилляций в «покое» для *m. masseter*. При чем для пациентов с бруксизмом увеличение было до 85% ($25,9 \pm 8,0$ мкВ против $47,8 \pm 16,6$ мкВ). У пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов увеличение составляло до 60% ($33,8 \pm 16,9$ мкВ против $54,2 \pm 22,8$ мкВ). У здоровых людей без признаков, указывающих на гипервозбудимость нейронных центров ствола мозга, увеличение амплитуды осцилляций при вдохе не превышает 50% [4].

При выполнении максимального произвольного напряжения как мышцы вдоха, так и мышц верхних конечностей было зарегистрировано

увеличение максимальной амплитуды одиночных осцилляций в *m. masseter* на уровне тенденции, которое было выше в группе пациентов с бруксизмом. Также отмечалось увеличение частоты ЭМГ «покоя» *m. masseter* в обеих группах лишь на уровне тенденции.

При стимуляции *n. supraorbitalis* на ипсилатеральной стороне регистрировали двухкомпонентный ответ: ранний (R1) и поздний (R2). На контралатеральной стороне поздний (R2). Латентные периоды R1 и R2 для здоровых людей составляют в среднем $11,1 \pm 1,5$ мс и $35,0 \pm 1,5$ мс соответственно [5]. У пациентов с бруксизмом регистрируется ранний компонент R1 с латентностью $10,1 \pm 0,4$ мс, поздний компонент R2 $25,8 \pm 2,0$ мс. С контралатеральной стороны регистрируется поздний компонент R2 с латентностью $26,3 \pm 3,2$ мс. У пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов латентность компонента R1 составляла $10,7 \pm 0,5$ мс и компонента R2 – $34,1 \pm 1,3$ мс. На контралатеральной стороне регистрируется компонент R2 латентностью $34,3 \pm 2,9$ мс.

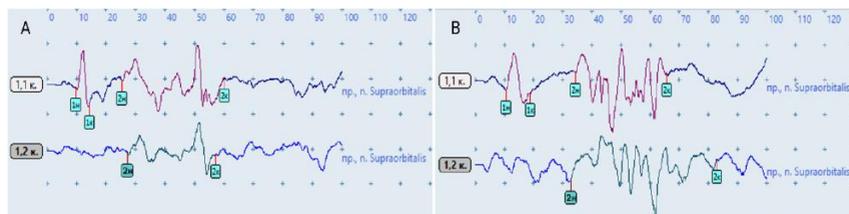


Рис. 1. Примеры реализации мигательного рефлекса при стимуляции справа у пациентов с бруксизмом (А) и с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (В).

1.1 – регистрация справа, 1.2 – регистрация слева.

Калибровочная разметка – 10 мс и 100 мкВ

Заключение. Таким образом, выявленное увеличение спонтанных осцилляций в «покое» для *m. masseter*, признаки коактивации двигательных единиц этой мышцы в условиях совершения произвольного максимального напряжения мышц вдоха и верхних конечностей, а также увеличение латентного периода полисинаптического (R2) компонента мигательного рефлекса у пациентов с установленным диагнозом «бруксизм», позволяют предположить наличие повышенной возбудимости нейронов ствола мозга.

Литература

1. Castrillon E.E., Ou K.L., Wang K., et al. Sleep bruxism: an updated review of an old problem // *Acta Odontol Scand.* 2016. N 74(5). С. 328-34.
2. Орлова О. Р., Алексеева А. Ю., Мингазова Л. Р., Коновалова З. Н. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы) // *Нервно-мышечные болезни.* 2018. N 8(1). С. 20-7.

3. Maluly M., Andersen M.L., Dal-Fabbro C., et al. Polysomnographic Study of the Prevalence of Sleep Bruxism in a Population Sample // Journal of Dental Research. 2013. N92 C. 97-103.

4. Мальцева А. А., Руткевич С. А., Чумак А. Г. Коактивация двигательных единиц жевательной мышцы в условиях произвольного сокращения мышц конечностей и груди // Труды IV Республиканской научной конференции «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций» Минск, 2022 г. / Новости медико-биологических наук. (News of biomedical sciences), ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», 2022. Т. 22. N 1. С. 61-62.

5. Гайнутдинов А. Р., Иваничев Г. А., Алексеева О. А. Рефлекторная возбудимость ствола мозга у больных синдромом беспокойных ног // Вестник современной клинической медицины. 2009. Т. 2, N. 4. С. 41-43.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.211.214

Алгоритм повышения эффективности оценки психофизиологической адаптации обучающихся

¹Мартынова А.А., ¹Пряничников С.В., ²Соловьев А.Г., ¹Гонтарь О.Б.

¹Научно-исследовательский центр медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике Кольского научного центра Российской академии наук, 184209, Мурманская обл., Апатиты, мкр. Академгородок, 41а, martynovaalla@medknc.ru;

²Северный государственный медицинский университет, 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51.

Algorithm for increasing the effectiveness of assessing the psychophysiological adaptation of students

¹Martynova Alla A., ¹Pryanichnikov Sergey V.,
²Soloviev Andrew G., ¹Gontar Oxana B.

Аннотация: В статье описан алгоритм стандартизации оценки психофизиологической адаптации обучающихся; обосновано применение методических подходов при сравнительных групповых подходах. Предложенный алгоритм позволяет достаточно быстро (в течение 20-25 мин.) комплексно оценить личностные адаптационно-приспособительные механизмы; определить индивидуальные параметры ситуативной, личностной тревожности и уровни выносливости; использовать общий протокол по результатам обследования для сравнительного анализа адаптационных возможностей испытуемых; охватить широкое количество обучающихся при массовых обследованиях в ограниченный период времени; предложить персонализированные рекомендации в выработке установки на оптимизацию расходования сил.

Ключевые слова: психофизиологическая адаптация, эффективность оценки, обучающиеся.

Введение. В последнее время проблема психофизиологической адаптации молодежи становится все более актуальной. Ее изучение необ-

ходимо в школьных учреждениях в условиях перманентного изменения образовательной среды, при обследовании подростков с признаками нарушения социально-психологической адаптации, диагностике девиантного поведения несовершеннолетних и т.п. [1, 2].

Основное внимание в работах по изучению особенностей адаптации обучающихся уделяется оценке адаптивных возможностей при изменении условий образовательной среды с отсутствием четких указаний в отношении регламента оценки психофизиологического состояния. Оценка эффективности психофизиологической адаптации нередко ограничивается перечнем рекомендуемых ведомственных методов, из которого отдельные исследователи выбирают наиболее подходящие для решения конкретной задачи. Вследствие этого заинтересованные учреждения и организации используют разные методики и тесты, значительно различающиеся по своему функциональному назначению и, соответственно, интерпретации результатов. В частности, по данным показателей variability сердечного ритма (ВСР) оценивается вегетативный компонент психофизиологического статуса; типологические свойства нервной системы, к которым относятся сила, динамичность, лабильность подвижность нервных процессов [3]; нейродинамические параметры учащихся [4, 5]. Некоторые авторы при оценке психофизиологического статуса рекомендуют использовать антропометрические показатели и тип конституции [6].

Целью работы явилось обоснование алгоритма оценки психофизиологических характеристик при массовых обследованиях обучающихся.

Результаты исследования. В последние годы для оценки психофизиологического состояния все чаще применяются аппаратно-программные комплексы, включающие в себя большое число различных психологических и психофизиологических методик. Так, для оценки функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) по результатам психофизиологических тестов, в основном, применяются методы, включающие набор стандартных подходов: измерение артериального давления, ВСР, оценку простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР), реакцию различения, реакцию на движущий объект (РДО) и методику многостороннего исследования личности, при этом продолжительность психофизиологического тестирования официально не регламентируется. Выбор методик для исследования психофизиологического состояния в каждом конкретном случае определяется либо ведомственными нормативно-правовыми актами, либо самим исследователем. Хотя такой подход значительно расширяет возможности комплексной оценки состояния обследуемого, большое число используемых тестов переутomляет его и может отрицательно сказаться на результатах тестирования.

В связи с вышеизложенным, нами предлагается использование скорректированного по оптимальности результатов и затратам времени

набор полностью автоматизированных методик оценки психофизиологических характеристик в следующей последовательности:

- ВСР,
- ПЗМР,
- Реакция различения,
- Теппинг-тест,
- Методика дифференциальной самооценки общего функционального состояния «Самочувствие, Активность, Настроение» (САН),
- Шкала ситуативной и личностной тревожности (СПХ),
- Восьмицветовой тест М.Люшера (в адаптации Л.Собчик [7]).

Предполагаемый алгоритм дает возможность комплексно оценить состояние основных психофизиологических параметров:

ВСР – текущего функционального состояния организма;

ПЗМР и Реакция различения – сложных сенсомоторных реакций и свойств нервных процессов (подвижность, уравновешенность и сила процессов ЦНС);

Теппинг-тест – моторных способностей с отражением общей работоспособности;

САН – психического состояния: силы и утомляемости, подвижности и скорости протекания функций, характеристики эмоционального состояния;

СПХ – уровня тревожности, как личностной характеристики, так и психического состояния;

Тест цветоpreferенций М.Люшера - ситуативного или долговременного психического состояния.

Продолжительность тестовых методик составляет:

1. Тест цветоpreferенций Люшера (первая часть) – 2 мин.
2. В С Р (фон и орторпроба) – 10 мин, только фон (лежа или сидя) – 5 мин.
3. ПЗМР – 5 мин.
4. Реакция различения – 5 мин.
5. Теппинг-тест – 1 мин.
6. САН – 2 мин.
7. СПХ – 2 мин
8. Тест цветоpreferенций Люшер (вторая часть) – 1 мин

Подборка и последовательность использования автоматизированных методов, не вызывая утомления испытуемого, способствует комплексной оценке психофизиологических возможностей ЦНС, увеличивает пропускную способность, что является незаменимым при обследовании больших групп, либо в тех случаях, когда необходимо детерминированную группу лиц обследовать в минимально короткие временные сроки.

Заключение. Таким образом, использование предложенного алгоритма позволяет:

- стандартизировать методику оценки психофизиологической адаптации обучающихся;
- обосновать применение одинаковых методических подходов при сравнительных групповых подходах;
- достаточно быстро (в течение 20-25 мин.) комплексно оценить личностные адаптационно-приспособительные механизмы;
- определить индивидуальные параметры ситуативной, личностной тревожности и уровни выносливости;
- использовать общий протокол по результатам обследования для сравнительного анализа адаптационных возможностей испытуемых;
- охватить широкое количество обучающихся при массовых обследованиях в ограниченный период времени;
- предложить персонализированные рекомендации в выработке установки на оптимизацию расходования сил.

Литература

1. Леус Э. В., Соловьев А. Г., Сидоров П. И. Диагностика девиантного поведения несовершеннолетних // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2012. № 9. С. 268-278.
2. Новикова Г. А., Соловьев А. Г., Новикова И. А. Оценка нарушения социально-психологической адаптации подростков вследствие пивной алкоголизации // Наркология. 2012. Т. 11. № 7 (127). С. 40-44.
3. Браун О. В., Федоров А. И., Литвинова Н. А. Оценка психофизиологических показателей школьников в условиях профильного обучения // Валеология. 2015. № 4. С. 50
4. Глебов В. В., Аракелов Г. Г. Психофизиологические особенности и процессы адаптации студентов первого курса разных факультетов РУДНЗ // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2014. № 2. С. 89-95;
5. Изатулин В. Г., Карабинская О. А., Калягин А. Н. Психофизиологические свойства личности и их влияние на процесс адаптации студентов к образовательной среде // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т. 3136. № 3 С. 130-132.
6. Казин Э. М., Касаткина Н. Э., Абаскалова Н. П., и др. Школьная адаптация подростков с различным типом вегетативной регуляции и проблемы формирования безопасного и здорового образа жизни обучающихся (методологические и организационно-педагогические аспекты) // Валеология. 2015. № 1. С. 42-49.
7. Собчик Л. Н. МЦВ – метод цветowych выборов. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера. Практическое руководство. СПб.: Речь, 2001, 112 с.

Влияние внутригипоталамического введения ингибиторов и миметиков микроРНК на возрастные биомаркеры плазмы крови

*Маслюков П.М., Панкрасшева Л.Г., Порсева В.В., Анфимова П.А.,
Емануйлов А.И., Моисеев К.Ю.*

Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, 150000, Ярославль, ул. Революционная 5, ppm@ysmu.ru

Effect of Intrahypothalamic Administration of MicroRNA Inhibitors and Mimetics on Age-Related Plasma Biomarkers

*Masliukov Peter M., Pankrasheva Lidia G., Porseva Valentina V.,
Anfimova Polina A., Emanuilov Andrew I., Moiseev Konstantin Yu.*

Аннотация. Исследовалось влияние ингибиторов и миметиков микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p, miR-218a-5p при их введении в дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ) на маркеры возрастных изменений в плазме крови у молодых и старых самцов крыс. У старых крыс в контроле содержание С-реактивного белка (СРБ) увеличивалось, а уровень миоглобина снижался по сравнению с молодыми животными. При введении ингибиторов микроРНК достоверно возрастал уровень СРБ, и снижалось содержание миоглобина, а при введении миметиков микроРНК наблюдались обратные изменения. Мы не обнаружили достоверных различий по содержанию FGF2, соматотропного гормона, половых гормонов между контрольными и опытными группами.

Ключевые слова: гипоталамус, старение, микроРНК.

Введение. Гипоталамус служит важнейшим интегратором автономной и эндокринной систем, к функциям которого относится регуляция роста, развития, размножения и метаболизма. Элевационная теория старения придает ключевое значение в формировании возрастной патологии увеличению порога чувствительности гипоталамуса к регулируемым параметрам [1-3]. При этом в туберальной группе ядер гипоталамуса у старых крыс наблюдаются морфологические, нейрохимические и функциональные изменения нейронов ядер [4-5]. Ранее нами были получены данные о важной роли дорсомедиального ядра гипоталамуса (ДМЯ) в процессах старения, преимущественно у самцов, а также об участии микроРНК, в т.ч. let-7a, miR-9, miR-132, miR-218 в этом процессе [6].

Целью исследования явилось определение влияния ингибиторов и миметиков микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p, miR-218a-5p при их введении в дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ) на маркеры возрастных изменений в плазме крови у молодых и старых самцов крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах (n=49) линии Вистар в возрасте 3 месяца (n=22, молодые) и 24 месяца (n=27, старые) после рождения с соблюдением биоэтических правил. Были выделены две

опытные группы, одной из которых проводили введение смеси ингибиторов микроРНК (анти- let-7a-5p, анти-miR-9a-3p, анти-miR-132-3p, анти-miR-218a-5p, Формула Гена, Россия), другой – смесь миметиков микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p, miR-218a-5p (mirVana™, ThermoFisher Scientific) в концентрации 200 пМоль в дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ) с использованием стереотаксической методики с двух сторон. При этом для каждого возраста выделялись две контрольные группы: в первой вводилась стерильная искусственная спинномозговая жидкость, во второй – микроРНК с бессмысленной последовательностью как отрицательный контроль, в том же объеме, что и опытным группам.

Определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), миоглобина, гормона роста, фактора роста фибробластов FGF21, а также половых гормонов (эстрогена и прогестерона у самок, тестостерона у самцов) в плазме крови при помощи иммуноферментного анализа.

Математическая обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных программ Sigma Plot («StatSoft», USA). Все величины представлены как средняя арифметическая \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с коррекцией Бонферрони. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При введении ингибиторов микроРНК в ДМЯ у старых самцов наблюдалась значительная гибель животных, по сравнению с контролем, а также в сравнении с более молодыми животными. Поэтому нам пришлось увеличить объем опытной группы старых крыс, которым вводились ингибиторы микроРНК для получения адекватного количества выживших животных (5) при последующей статистической обработке результатов.

Группа молодых животных составляла 22 особей (11 контрольных и 11 опытных), погибли 1 контрольный и 1 опытный. Из 27 старых крыс (11 контрольных и 16 опытных) погибли 1 контрольный и 6 опытных. При этом из 10 крыс, которым вводили ингибиторы, погибли 5, а из 6, которым вводили миметики микроРНК, погиб только 1.

Вес молодых крыс варьировал от 250 ± 11 до 276 ± 8 г без достоверных различий между контрольными и опытными группами. В контроле и при введении миметиков микроРНК вес старых крыс достоверно не изменялся и находился в интервале от 397 ± 23 г до 416 ± 23 г. Вес старых самцов при введении ингибиторов микроРНК достоверно увеличивался с 390 ± 18 до 457 ± 23 г.

Уровень СРБ у молодых крыс варьировал от $8 \pm 2,1$ до $16 \pm 3,2$ нг/мл без достоверных изменений между опытной и контрольной группами. У старых крыс СРБ увеличивался в контроле по сравнению с молодыми животными до $33 \pm 4,6$, а у старых самцов при введении ингибиторов микроРНК достоверно возрастал до $93 \pm 11,6$ нг/мл. При введении миметиков микроРНК у

старых самцов уровень СРБ снижался до $23 \pm 5,1$ нг/мл, однако эти различия были недостоверны в сравнении с контрольной группой.

Содержание миоглобина у молодых самцов варьировало от $172 \pm 22,6$ до $230 \pm 26,4$ нг/мл без достоверных изменений между опытной и контрольной группами. У старых крыс количество миоглобина плазмы снижалось в контроле по сравнению с молодыми животными до $133 \pm 23,7$ нг/мл, а при введении ингибиторов микроРНК - до $48 \pm 9,3$ нг/мл. При введении миметиков микроРНК у старых самцов уровень миоглобина достоверно возрастал до $148 \pm 17,3$ нг/мл.

Уровень FGF 21 у молодых крыс варьировал от $123 \pm 13,1$ до $154 \pm 17,8$ пг/мл без достоверных изменений между опытной и контрольной группами. У старых крыс в контроле не наблюдалось достоверных различий по сравнению с молодыми животными. У старых крыс при введении ингибиторов микроРНК содержание FGF 21 достоверно возрастало до $313 \pm 27,5$ пг/мл. При введении миметиков микроРНК у старых крыс уровень FGF 21 достоверно не изменялся по сравнению с контрольными группами.

Мы не обнаружили достоверных различий по содержанию FGF2, соматотропного гормона, половых гормонов между контрольными и опытными группами.

Заключение. Таким образом, введение ингибиторов микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p, miR-218a-5p в ДМЯ на фоне их снижения с возрастом в этом ядре увеличивает риск смерти и ухудшает содержание маркеров возрастных изменений у самцов крыс. Введение миметиков микроРНК приводило к обратным результатам.

Источники финансирования. Работа поддержана РФФ (грант 19-15-00039).

Литература

1. Дильман В. М. Большие биологические часы (Введение в интегральную медицину). М.: Знание, 1981.
2. Liu T., Xu Y., Yi C. X., Tong Q., Cai D. The hypothalamus for whole-body physiology: from metabolism to aging // *Protein Cell*. 2022. V. 13. N 6. P. 394-421.
3. Маслоков П. М., Ноздрачев А. Д. Гипоталамические механизмы регуляции старения // *Журн. Эвол. Биохим. Физиол.* 2021. Т. 57. № 3. С. 224-239.
4. Moiseev K. Y., Vishnyakova P. A., Porseva V. V., Masliukov A. P., Spirichev A. A., Emanuilov A. I., Masliukov P. M. Changes of nNOS expression in the tuberal hypothalamic nuclei during ageing // *Nitric Oxide*. 2020. V. 100-101. P. 1-6.
5. Vishnyakova P. A., Moiseev K. Y., Spirichev A. A., Emanuilov A. I., Nozdrachev A. D., Masliukov P. M. Expression of calbindin and calretinin in the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei during aging // *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2021. V. 304. N 5. P. 1094-1104.
6. Porseva V. V., Levshin N. Yu., Moiseev K. Yu., Pankrasheva L. G., Baranov A. A., Pavlov A. V., Nozdrachev A. D., Masliukov P. M. Let-7a, mir-9, mir-132 and mir-218 microRNA Expression in the Dorsomedial and Ventromedial Hypothalamic Nuclei during Aging in Rats // *Advances in Gerontology*. 2021. V. 11. N. 4. P. 346-350.

Состояние адаптационных систем подростков 11-13 лет, занимающихся плаванием в условиях дополнительного образования

¹Матвеева Д.В., ²Прасолова О.В., ¹Магин В.А., ¹Бавтрукоев И.А., ¹Прасолов Д.Е.

¹Северо-Кавказский федеральный университет,

355000 Ставрополь, ул. Пушкина, 1, dariamatveeva2020@yandex.ru

²Ставропольский государственный медицинский университет

Минздрава Российской Федерации», 355000 Ставрополь, ул. Мира, 310,

olga-zikran@yandex.ru

The state of adaptation systems of adolescents aged 11-13 years old who go in for swimming in conditions of additional education

¹Matveeva D.V., ²Prasolova O.V., ¹Magin V.A., ¹Bavtrukov I.A., ¹Prasolov D.E.

¹North Caucasus Federal University, Stavropol, Pushkina st., 1

dariamatveeva2020@yandex.ru

²Stavropol State Medical University Ministry of Health of Russian Federation,

Stavropol, e-mail: olga-zikran@yandex.ru

Аннотация: В статье рассматривается влияние занятий плаванием в условиях дополнительного образования на состояние некоторых систем организма, обеспечивающих адаптацию в среде. Данные получены на аппарате экспресс диагностики «Омега-С». Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии занятий плаванием на физическое состояние, функционирование кардиореспираторной системы и психоэмоциональный фон подростков 11-13 лет.

Ключевые слова: подростки, плавание, адаптация к физическим нагрузкам.

Введение. Актуальность темы обусловлена рядом причин, из которых ведущей является укрепление здоровья подрастающего поколения. Известно, что современные подростки уделяют много времени гаджетам, обеспечивающим дистанционное общение, визуализацию информации, предоставление развлекательных и обучающих контентов и другое. Все это способствует гиподинамии, снижению двигательной активности.

Проблема обеспечения нормального режима двигательной активности решается различными путями, в том числе и в системе дополнительного образования детей и подростков. Дополнительное образование спортивной направленности нацелено не только на получение спортивных результатов, но, прежде всего, на оздоровление и улучшение общего состояния организма подрастающего поколения.

Известно, что плавание обладает мощным воздействием на физическое и психическое развитие детей [1]. Однако, следует обращать внима-

ние на планирование содержания и этапов обучения плаванию, соблюдение тренировочного режима, дозирование нагрузки, учет индивидуальных особенностей обучающихся для обеспечения оздоровительного эффекта от занятий плаванием [2]. В противном случае возможен срыв адаптации, который может стать причиной ущерба здоровью ребенка.

Целью нашего исследования являлось выявление динамики состояния адаптационных систем организма подростков 11-13 лет, занимающихся плаванием в условиях дополнительного образования.

Материал и методы. Экспериментальную группу составили 13 подростков (7 мальчиков, 6 девочек), занимающихся плаванием от 6 месяцев до 1 года в бассейне Спортивно-оздоровительного комплекса Северо-Кавказского федерального университета 3 раза в неделю по 1 часу, что не является спортивной нагрузкой. В качестве контрольной группы были выбраны учащиеся средней общеобразовательной школы 11-13 лет в количестве 20 человек (10 мальчиков, 10 девочек), не занимающиеся в учреждениях дополнительного образования спортивной и физкультурной направленности. Обследование проводилось на факультете физической культуры СКФУ с использованием аппарата экспресс диагностики «Омега-С» предоставляющем возможность объективной оценки физического и эмоционального состояния организма на основе нейродинамического анализа вариабельности сердечного ритма организма и электрической активности мозга [3]. В ходе обследования проведен вариационный анализ RR-интервалов, определены индекс вегетативного равновесия и индекс напряжения, указывающие на особенности регуляции ритма сердца. Прибор также позволил оценить такие показатели физического состояния, как уровень адаптации к физическим нагрузкам и уровень энергетического обеспечения. На основании частотного спектра и сплайн-карт электрической активности мозга выявлялось психоэмоциональное состояние обследуемых. Жизненная емкость легких определялась сухим спирометром.

Результаты исследования. Дыхательные упражнения, которые совершаются во время плавания, стимулируют не только развитие грудной клетки, но и влияют на состояние легких. В исследовании оценивалась жизненная емкость легких подростков из разных групп. Так у подростков, занимающихся плаванием в условиях дополнительного образования выявлен более высокий уровень жизненной емкости легких ($2,65 \pm 1,5$) по сравнению с подростками из контрольной группы ($1,97 \pm 0,95$). Данный показатель не является достоверно выраженным в связи со сравнительно небольшим сроком занятий плаванием и щадящей неспортивной нагрузкой в экспериментальной группе.

Следует отметить, что улучшение вентиляции легких способствует насыщению крови кислородом и положительно сказывается на работе нервной и других систем организма.

О функциональной активности нервной системы судили по числовому показателю психоэмоционального состояния, который определялся на основании картирования биоритмов мозга на аппарате экспресс диагностики «Омега-С». Из полученных результатов следует, что психоэмоциональное состояние подростков обеих групп характеризуется как «норма» ($0,69 \pm 0,04$), однако в контрольной группе активность нервной системы снижена ($0,48 \pm 0,09$). Таким образом, можно говорить о стимулирующем влиянии занятий плаванием на уровень и резервы управления нервной системы.

Индекс вегетативного равновесия (ИВР) представляет собой отношение амплитуды моды (АМо) к вариационному размаху (ВР) кардиоинтервалов и определяет баланс между влиянием симпатического и парасимпатического отделов вегетативной части нервной системы на работу сердечнососудистой системы [4]. Индекс напряжения характеризует активность механизмов симпатической регуляции [5]. Так, вариационный анализ RR-интервалов подростков из контрольной и экспериментальной групп выявил различия в уровне ЧСС, ИВР и ИН (рис. 1).

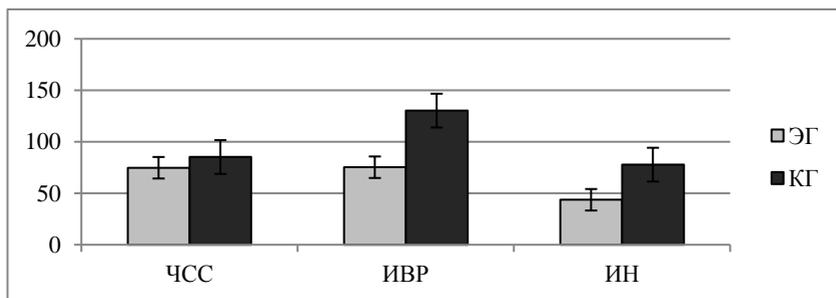


Рис. 1. Показатели состояния сердечнососудистой системы по данным вариационного анализа RR-интервалов

Обращает на себя внимание тот факт, что при практически сходном показателе частоты сердечных сокращений (ЧСС) у подростков из обеих групп, уровень ИВР и ИН ниже в экспериментальной группе, однако достоверными ($p \leq 0,05$) являются различия только по показателю ИВР. То есть итогом занятий плаванием в системе дополнительного образования у подростков 11-13 лет стало существенное увеличение вариабельности сердечного ритма. Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о перестройке системы регуляции ритма сердца с симпатической на парасимпатическую, что является показателем нарастания адаптации сердечной мышцы к физической нагрузке.

Подтверждение выше сказанному мы получили при анализе результатов показателей «адаптации к физической нагрузке» и «энергетическое

обеспечение», характеризующих физическое состояние организма подростков (рис. 2). Так, в ходе исследования выявлено, что адаптация к физическим нагрузкам в экспериментальной группе достоверно ($p \leq 0,05$) превышает соответствующий показатель в контрольной группе 11-13-летних подростков. Такая же тенденция выявлена и для уровня энергетического обеспечения, однако данный показатель достоверных различий не выявил.

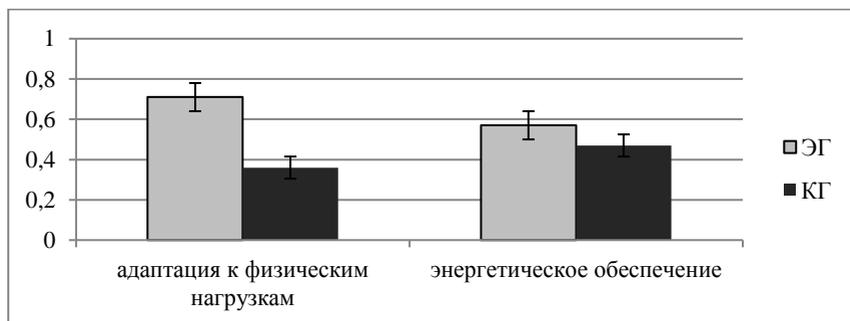


Рис. 2. Показатели физического состояния подростков в эксперименте

Заключение. В целом, уровень показателей функционирования сердечнососудистой системы, физического и психоэмоционального состояния подростков экспериментальной группы, на наш взгляд, указывает на значимость дополнительного образования в сфере физической культуры и спорта для формирования здоровья подрастающего поколения.

Литература

1. Жуков Р.С., Лутай М.С., Козлова Н.Ю., Щербинин П.Т. Роль занятий плаванием в укреплении здоровья подростков и их влияние на адаптацию // Современные наукоемкие технологии. – 2019. – № 4. – С. 93-97; URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=37498>.
2. Могутов А.М. Медико-биологическое сопровождение пловцов на этапе начальной подготовки / А.М. Могутов. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2020. - № 46 (336). – С. 461-464. – URL: <https://moluch.ru/archive/336/74966>.
3. Особенности нарушения ритма сердца в условиях эксперимента / В.В. Усков, М.В. Усков, В.М. Усков, А.В. Звягинцева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. – № 6 S1. – С. 376.
4. Польской В.С. Современные методы исследования сердечнососудистой системы человека / В.С. Польской, В.А. Хачатрян, Д.Е. Пригода // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2022. – Т. 2. – С. 135-139.
5. Шалаева И.Ю. Динамика некоторых показателей деятельности сердечнососудистой системы детей с ограниченными возможностями в процессе систематических занятий плаванием // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31362>.

Психофизиологические особенности адаптации студентов из Китая с заболеванием ЦНС и органов зрения первого года обучения в РФ

¹*Милашечкин В.С.,* ²*Гернет М.С.*

¹ Российский университет дружбы народов,

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, vs.milash@yandex.ru;

² Московский государственный университет спорта и туризма,

101000, г. Москва, Милютинский пер., д. 18, стр. 4, gmagms@yandex.ru

Psychophysiological features of adaptation of students from China with central nervous system disease and vision of the first year of study in the Russian Federation

¹*Milashechkin Vitaliy S.,* ²*Gernet Mikhail S.*

Аннотация. Целью исследования является выявление влияния пребывания студентов из Китая с заболеваниями органов зрения и ЦНС в первый год обучения в России на некоторые показатели психофизиологической адаптации их организма. Исследование проводилось на кафедре физического воспитания и спорта РУДН. Определяли индивидуальные единицы времени и воспроизведение длительности временного интервала светового и звукового раздражителей. Выявили более низкие значения психофизиологических показателей адаптационных резервов у студентов из Китая с заболеваниями ЦНС и органов зрения в первый год пребывания в России по сравнению с российскими студентами.

Ключевые слова: студенты из Китая, адаптация, зрение, центральная нервная система.

Введение. В современном мире образование становится важным кластером межнационального общения, предоставляя возможность обучения в любой точке мира. Иностранные студенты, обучающиеся в условиях далеких от привычной окружающей среды, испытывают трудности, не только связанные с различиями в социокультурных отношениях, общении, но и с проблемами адаптации организма к новым климатогеографическим факторам, временными изменениям [2, 3, 4]. Учитывая психоэмоциональные и физические особенности каждого студента, особенно остро стоит проблема адаптации иностранных студентов, имеющих отклонения в состоянии здоровья [6], так как отягощенный болезнью организм должен дополнительно «тратить силы» на приспособление к вновь изменившимся условиям, что может помешать овладению профессионально значимыми компетенциями. Среди студентов из Китая, имеющих отклонения в состоянии здоровья, немалую долю занимают студенты с заболеваниями ЦНС и органов зрения.

Организация и методы исследования. Исследование проводилось на базе Российского университета дружбы народов. В исследовании принимали участие студенты из Китая с заболеваниями центральной нервной системы и зрения (на основании справок) 1 года обучения в (n=17) и студенты, граждане РФ 1 года обучения, с заболеваниями ЦНС и зрения (n=22).

Для определения психофизиологических особенностей адаптации китайских студентов с заболеваниями центральной нервной системы, зрения в первый год пребывания в России проводили исследование индивидуальной единицы времени и теста воспроизведения длительности временного интервала светового и звуковых раздражителей, который использовали для оценки психоэмоционального состояния и свойств нервной системы студентов, а также значимости и степени участия зрительного или слухового анализатора в восприятии информации у того или иного субъекта. Ошибки в воспроизведении интервалов указывали в процентном отношении к заданному студенту интервалу.

Исследование проводилось на Аппаратно-программном комплексе «Спортивный психофизиолог», произведенный ООО Научно-методическим центром Аналитик в городе Омск [1].

Результаты исследования. Исследование индивидуальной единицы времени (рис. 1) проводили на основе методики Б.И. Цуканова [5].

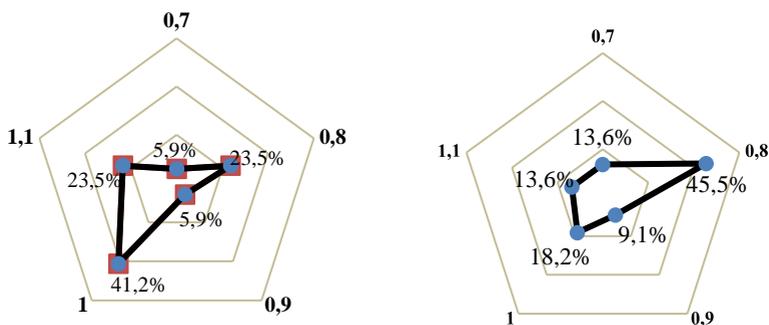


Рис. 1. Распределение студентов с заболеваниями ЦНС и зрения студентов из Китая (слева) и РФ (справа) в зависимости от единицы переживания времени τ , %

При рассмотрении результатов индивидуальной единицы времени выявлены отличия между исследуемыми группами в каждом 0,1 - секундном интервале, характеризующимся определенными психологическими характеристиками. У студентов из Китая средний показатель τ со-

ставил 0,95 с, а студентов из России – 0,87 с, что на 8,42% быстрее по отношению к иностранным студентам. Наблюдаются различия во временных интервалах, так максимальное количество 41,2% студентов из Китая воспроизвели временной интервал равный заданному ($\tau = 1$), 23,5% - интервал $\tau = 1,1$ и $\tau = 0,8$. То есть подавляющее большинство студентов из Китая (64,7%) медленнее воспринимают время, чем оно движется на самом деле. Студенты из России в большинстве воспроизвели интервал быстрее заданного – 68,2%.

Результат ошибок воспроизведения длительности временного интервала светового и звукового раздражителей у студентов двух исследуемых групп представлен на рис. 2.

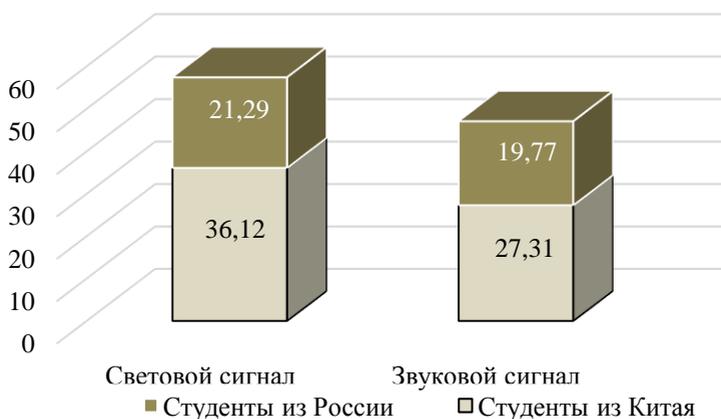


Рис. 2. Результат ошибок воспроизведения длительности временного интервала у студентов с заболеваниями ЦНС и зрения из Китая и России, %

Данные показывают о большем значении процента ошибок у студентов из Китая при воспроизведении времени светового и звукового интервалов. У студентов из Китая процент ошибок на световой сигнал больше на 14,83%, звуковой – на 7,54%, чем соответствующие показатели студентов из Российской Федерации.

Заключение. Таким образом, исследование индивидуальной единицы времени и воспроизведения длительности светового и звукового интервала выявило более низкие значения психофизиологических показателей адапционных резервов у студентов из Китая с заболеваниями ЦНС и органов зрения в первый год пребывания в России по сравнению с российскими студентами. Причем при воспроизведении времени светового сигнала диагностируется больше ошибок, чем при воспроизведении времени звукового сигнала.

нала. Мы считаем, что необходимо обратить внимание на поиск средств и методов, направленных на улучшение психофизиологического состояния иностранных студентов с ослабленным здоровьем.

Литература

1. Корягина Ю. В., Нопин С. В. Аппаратно-программный комплекс «Спортивный психофизиолог» (АПК «Спортивный психофизиолог») № 2010617789 // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. 2011. № 1, Ч. 2. С. 308.
2. Милашечкин В. С. Длительность индивидуальной минуты у студентов из Китая первого курса, отнесенных к специальной медицинской группе // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы XVIII Всероссийского симпозиума с международным участием, Сочи, 26–28 июня 2019 года / Российский университет дружбы народов. Сочи: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2019. С. 145-147.
3. Милашечкин В. С., Джандарова Т. И. Оценка психоэмоционального состояния иностранных студентов с разным уровнем здоровья в первый год пребывания в России // Агаджаньяновские чтения: материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 16–18 апреля 2020 года / Российский университет дружбы народов. Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2020. С. 139-141.
4. Милашечкина Е. А., Гернет В. С. Милашечкин Психофизиологический аспект адаптации иностранных студентов с ослабленным здоровьем // Психология. Психофизиология. 2020. Т. 13. № 1. С. 95-101. DOI 10.14529/jpps200111.
5. Цуканов Б. И. Время в психике человека. Одесса: АстроПринт, 2000. 218 с.
6. Comparative characteristic of life quality among the students referred to a special medical group according to their health state / I. N. Gernet, V. N. Pushkina, S. Yu. Razmakhova [et al.] // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018. Vol. 5. No 4. P. 2353-2359.

Косинор-анализ суточных ритмов кортизола и половых гормонов у студенток с вегетососудистой дистонией

¹*Милашечкина Е.А.,* ²*Джандарова Т.И.,* ³*Гернет И.Н.*

¹ Российский университет дружбы народов,

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, ea.milash@yandex.ru;

² Северо-Кавказский федеральный университет 355017, РФ, г. Ставрополь,
ул. Пушкина, д. 1, tdzhandarova@ncfu.ru

³ Московский государственный университет спорта и туризма,
101000, г. Москва, Милютинский пер., д. 18, стр. 4, irinagernet@yandex.ru

Cosinor analysis of daily rhythms of cortisol and sex hormones in students with vegetative-vascular dystonia

¹*Milashechkina Elena V.,* ²*Dzhandarova Tamara I.,* ³*Gernet Irina N.*

Аннотация. Продолжает увеличиваться количество студенток, отнесенных по состоянию здоровья к специальной медицинской группе. Среди установленных диагнозов чаще выявляется вегетососудистая дистония. Деятельность эндокринной нервной системы имеет четкую циркадианную организацию и выявление ритмоорганизации кортизола и половых гормонов имеет большое прогностическое значение течения психосоматических нарушений, в связи с чем у студенток определяли кортизол, эстрадиол и тестостерон в плазме слюны. Выявили нарушение ритмообразования секреции кортизола и отсутствие циркадианного ритма половых гормонов у студенток специальной медицинской группы, имеющих вегетососудистую дистонию.

Ключевые слова: вегетососудистая дистония, кортизол, эстрадиол, тестостерон, циркадианный ритм, косинор-анализ.

Введение. Уровень здоровья учащейся молодежи остается в зоне пристального внимания у современных ученых. Это связано с увеличением количества обучающихся, имеющих отклонения в состоянии здоровья, что прямым образом влияет на качество жизни современных студентов [6, 7].

У студенток, специальной медицинской группы все больше встречаются заболевания связанные с нарушениями функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем [5]. Причем заболевание «вегетососудистая дистония» довольно часто диагностируется, природа которого заключается в изменении деятельности вегетативной нервной системы, а она в свою очередь причастна к регуляции ритмообразования функционирования ведущих адаптационных систем организма. По мнению ученых, современное толкование такого рода нарушений в состоянии здоровья может относиться как сердечно-сосудистым заболеваниям, так и к патологическим изменениям вегетативной нервной системы. При этом ряд авторов считают, что появление нарушений данного типа возникает в

связи с изменениями условий окружающей среды (климатогеографические, экологические, социальные) и реакцией организма на эти изменения [2, 7]. Некоторые исследователи, например, О.Н. Ивахник, И.Г. Кузнецова (2009) относят вегетососудистую дистонию к заболеваниям, связанным с нарушением циркадной организации деятельности вегетативной нервной системы [3]. Выявление определенной ритмоорганизации функционирования ведущих адаптационных систем организма имеет большое значение для диагностики психосоматических нарушений и подбора методов коррекции «сбоя» биоритмов [2]. Особая роль в этих процессах отводится ритмам нейроэндокринной системы, обеспечивающей временную синхронизацию биохимических реакций и физиологических функций.

В связи с выше изложенным, **целью нашего исследования** стало выявление и анализ суточных биоритмов кортизола и половых гормонов у студенток с диагнозом вегетососудистая дистония.

Организация и методы исследования. Исследование проводилось на базе Северо-Кавказского федерального университета, в котором принимали участие студентки, отнесенные по состоянию здоровья к специальной медицинской группе, с заболеванием вегетососудистая дистония по гипертоническому ($n=14$) и гипотоническому ($n=16$) типу в возрасте 18-20 лет. В качестве контрольной группы в исследовании приняли участие практически здоровые студентки ($n=28$). Для измерения концентрации кортизола, эстрадиола и тестостерона в плазме слюны человека использовали высокочувствительный конкурентный иммунологический метод. Для определения суточных колебаний забор гормонов производили в 8-00, 12-00, 16-00 и 20-00. Все измерения проводили на базе краевого эндокринологического диспансера в гормональной лаборатории г. Ставрополя. Для этого использовали наборы реагентов ООО «АЛКОР-БИО» и микростриповый фотометр для иммунного анализа «STATFAX 303 Plus».

Для статистического расчета амплитуды и акрофазы циркадианного ритма выполняли косинор-анализ, предложенный в 1965 г. Ф. Халбергом (Halberg, F., 1965) [4].

Результаты и их обсуждение. В результате полученных данных косинор-анализа определили, что у всех девушек исследуемых групп диагностируется циркадианный ритм кортизола (рис. 1). При этом акрофаза К у студенток контрольной группы приходится на 7,1 ч, у девушек с ВСД по гипертоническому типу – на 6,2 ч, а у девушек с ВСД по гипотоническому типу – на 2,0 ч. Наибольшая амплитуда колебаний обнаружена у студенток с вегетососудистой дистонией по гипотоническому типу. Но у девушек с ВСД по гипертоническому типу средние значения в утренние часы достоверно выше, чем у студенток контрольной группы ($P<0,1$).

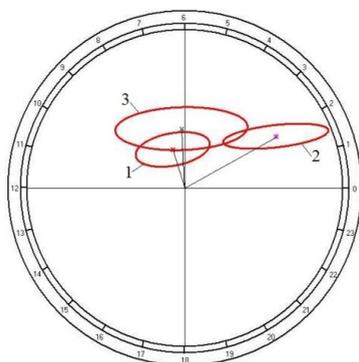


Рис. 1. Суточная динамика циркадианного ритма кортизола (К) у студенток, имеющих вегетососудистую дистонию

Примечание: 1 – контрольная группа; 2 – ВСД по гипотоническому; 3 – ВСД по гипертоническому типу

Косинор-анализ эстрадиола показал, что у студенток с ВСД не выявлен циркадианный ритм (рисунок 2). У студенток контрольной группы акрофаза зафиксирована – 3,8 ч, а у студенток с ВСД по гипертоническому типу – 5,6 ч, также у девушек из данной группы выявлена наибольшая амплитуда колебаний.

При этом косинор-анализ показал, что циркадианные ритмы тестостерона у студенток с ВСД по гипертоническому и гипотоническому типу не выявлены. Акрофаза концентрации тестостерона у девушек контрольной группы в суточном ритме приходится на 15,1 ч.

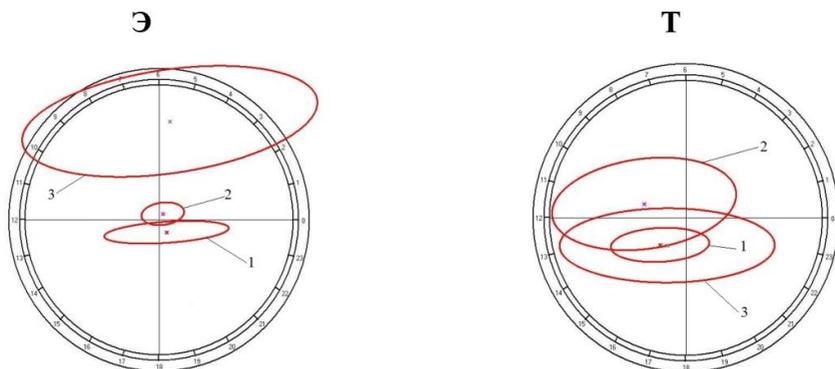


Рис. 2. Суточная динамика циркадианного ритма половых гормонов у студенток, имеющих вегетососудистую дистонию

Примечание: 1 – контрольная группа; 2 – ВСД по гипотоническому; 3 – ВСД по гипертоническому типу

Согласно литературным данным суточные изменения концентрации кортизола имеют четкую динамику: увеличение регистрируются в утренние часы (примерно от 2 ночи до 10-11 утра) и далее идет постепенное снижение к вечернему времени, минимальные значения наблюдаются в норме около 20-22 часов [1]. Согласно результатам нашего исследования, циркадианный ритм кортизола в плазме слюны у девушек, имеющих вегетососудистую дистонию по гипотоническому типу, нарушен по сравнению со студентками контрольной группы, так как максимальные значения приходятся на 2 часа ночи и далее начинают снижаться, а к вечеру мы наблюдаем повышение концентрации кортизола. Анализируя циркадианные ритмы половых гормонов, мы выявили, что у практически здоровых девушек контрольной группы сформированы ритмы Т и Э, у студенток с ВСД по гипертоническому типу сформирован ритм эстрадиола со значениями, превышающими показатели контрольной группы почти на 50%, а у студенток с ВСД по гипотоническому типу совершенно не сформированы циркадианные ритмы половых гормонов, что указывает на нестабильность секреции гонадостероидов в течение суток.

Вывод. Выявлены высокие показатели кортизола у девушек, имеющих вегетососудистую дистонию, причем наибольшая амплитуда колебаний обнаружена у студенток с вегетососудистой дистонией по гипотоническому типу. Усиление выработки этого гормона приходится в ночные часы, что противоречит его циркадианным ритмам у практически здоровых студенток. Расхождение в ритме секреции кортизола и отсутствие циркадианных ритмов половых гормонов у студенток с ВСД по гипотоническому типу, косвенно может влиять на функциональные возможности деятельности сердечно-сосудистой системы в течение суток. Высокие показатели кортизола и половых гормонов у студенток, имеющих ВСД по гипертоническому типу, также негативно может сказываться на деятельность системы кровообращения. Мониторинг суточного ритмообразования кортизола и половых гормонов, на наш взгляд, имеет ключевое значение для разработки профилактических мер с целью дальнейшего улучшения функционирования ведущих адаптационных систем организма у лиц, имеющих вегетососудистую дистонию.

Литература

1. Будкевич Р. О., Будкевич Е. В. Качество сна и уровень гормонов в утренние и вечерние часы в условиях загрязнения окружающей среды // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 10. С. 10-15. DOI 10.17116/jnevro201711710110-15. EDN ZTSSCH.
2. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей / [А. М. Вейн и др.]; под ред. В. Л. Голубева. Москва: Мед. информ. агентство, 2010. 637 с. ISBN 978-5-89481-808-5. EDN QLWDYN.
3. Ивахник О. Н., Кузнецова И. Г. Суточный ритм артериального давления и показателей вариационной ритмопульсометрии при выполнении клиноортостати-

ческой пробы у детей и подростков с синдромом вегетативной дистонии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т.5. № 1. С. 83-86.

4. Корягина Ю. В., Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Cosinor Ellipse 2006 № 2006611345 / Yu. V. Koryagina, S. V. Nopin. – EDN TITZDZ.

5. Милашечкина Е. А., Джандарова Т. И., Куницына Е. А. Адаптационные возможности организма студенток специальной медицинской группы, имеющих нарушения сердечнососудистой системы // Человек. Спорт. Медицина. 2018. Т. 18. № 4. С. 123-129. DOI 10.14529/hsm180418. EDN YQOFXF.

6. Gernet I.N. Comparative characteristic of life quality among the students referred to a special medical group according to their health state / I. N. Gernet, V. N. Pushkina, S. Yu. Razmakhova [et al.] // Indo American Journal of Pharmaceutical Science

7. Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders; Physiological aspects, «From-mice-to-man» // Scan. Cardiovas J. 2007. Vol. 35. P. 163-172.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.230.234

Психофармакологические свойства новых производных 1,2-диазациклопропана

Морозов А.И., Шабанов П.Д.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург,
197022, ул. Акад. Павлова, 12, pdshabanov@mail.ru

Psychopharmacological properties of new derivatives from 1,2-diazocyclopropane

Morozov Andrew I., Shabanov Peter D.

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg,
197022, Acad. Pavlov street, 12, pdshabanov@mail.ru

Аннотация. Доклиническое изучение анксиолитической и антипсихотической активности двух новых производных 1,2-диазациклопропана – транквиридина в качестве анксиолитического средства и диазалептина в качестве нейролептика – в батарее тестов, требуемых государственным регулятором, подтвердило заявленную активность на системном, клеточном и молекулярном уровне. Предполагаемым механизмом фармакологического действия транквиридина можно рассматривать функциональный антидофаминовый эффект (замедление обмена дофамина) и прямое снижение импульсной активности нейронов, а у диазалептина – антиглутаматный и функциональный антисеротониновый эффект и также прямое снижение импульсной активности нейронов.

Ключевые слова: транквилизаторы, нейролептики, производные 1,2-диазациклопропана.

Введение. Разработка новых психотропных средств представляет собой актуальную проблему нейрофармакологии. Особым интересом в последние годы пользуются анксиолитики и антипсихотические сред-

ства, имеющие нестандартный механизм действия, в частности, транквилизаторы с небензодиазепиновым и нейролептики с полимедиаторным механизмом действия. Известно, что производные 3,4-бензодиазепина представляют собой наиболее широко распространенную базовую химическую структуру, на основании которой получено и внедрено более 110 препаратов, однако в последние годы внедрены в практику эффективные транквилизаторы, относящиеся к другим фармакологическим группам – производным бензимидазола (афобазол), триметоксibenзойной кислоты (триоксазин), азапирона (буспирон), бисфенильные производные ацетилхолина (бенактизин, метамизил) и другие гетероциклические соединения [1, 3]. То же самое можно сказать и о антипсихотических средствах, химическая структура которых более разнообразна. Из наиболее часто встречающихся препаратов можно выделить производные фенотиазина (аминазин, тизерцин), бутирофенона (галоперидол, дроперидол) и ряд других соединений.

В то же время, как потенциальные психотропные средства рассматриваются и производные диазиридина (1,2-диазаацетилпропаны), содержащие в своем трехчленном ядре два атома азота [2]. С фармакологической точки зрения, производные 1,2-диазаацетилпропана позиционируются в основном как психотропные средства [2] и даже как средства лечения нейродегенеративных заболеваний. Первоначально в литературе описаны лишь антидепрессантные эффекты данных соединений, полученные в опытах *in vitro* по блокированию моноаминоксидазы [2]. В наших недавних исследованиях показано, что производные 1,2-диазаацетилпропана проявляют свойства анксиолитиков [4, 5] и атипичных нейролептиков [6], что в целом укладывается в представления о наличии у данных соединений разной по направленности психотропной активности.

Целью работы было доклиническое изучение анксиолитической и антипсихотической активности двух новых производных 1,2-диазаацетилпропана – транквиридина в качестве анксиолитического средства и диазалептина в качестве нейролептика.

Материал и методы исследования. Опыты выполнены на 226 крысах самцах Вистар массой 180–200 г и 57 беспородных мышцах самцах массой 18–22 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область).

Эффекты транквиридина (10–50–100 мг/кг) и препарата сравнения диазепам (седуксен, Геден Рихтер, Венгрия; 1 мг/кг), вводимых внутривентрикулярно, оценивали в батарее поведенческих тестов («приподнятый крестообразный лабиринт», «открытое поле», темная/светлая камера, конфликтная ситуация в варианте наказуемого потребления воды, поведение крыс с активной и пассивной эмоциональной стратегией) в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» для транкви-

лизаторов [3]. Механизм действия транквиридина исследовали по его влиянию (100 мг/кг) на содержание и обмен дофамина и серотонина в стриатуме головного мозга крыс, измеренных методом ВЭЖХ с электрохимическим детектором. Также исследовали влияние транквиридина в диапазоне концентраций от 10 мМ (10^{-2} М) до 10^{-6} М (1 мкМ) при внеклеточном приложении на частоту импульсной активности изолированных нейронов моллюска катушки роговой (*Planorbarius corneus*) и на входящие натриевые, медленные калиевые и кальциевые токи изолированных идентифицированных pedalных нейронов моллюска [1].

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.4; SPSS Sigma Stat 3.0 и Minitab 14. В качестве статистических критериев использовали традиционные показатели описательной статистики. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а также критерии попарных сравнений групп Стьюдента-Ньюмена-Кейлса и Данна. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова.

Фармакология транквиридина. В результате проведенных исследований показано, что транквиридин обладает типичным анксиолитическим действием. Об этом свидетельствуют результаты поведенческих экспериментов в открытом поле, темной/светлой камере, конфликтной ситуации (наказуемое потребление воды), при оценке поведения крыс с активной и пассивной эмоциональной стратегией. В дозе 100 мг/кг анксиолитический эффект транквиридина был сопоставим с таковым диазепамом 1 мг/кг. В дозе 50 мг/кг транквиридин проявил умеренный анксиолитический эффект, характерный для дневных транквилизаторов. В дозе 10 мг/кг транквиридин в большинстве тестов был неактивным. Следовательно, эффекты транквиридина зависели от дозы, их выраженность возрастала с увеличением дозы вводимого вещества. Подтверждением транквилизирующего действия транквиридина стало выявление антидофаминового типа действия препарата, когда транквиридин 100 мг/кг, сходно с диазепамом 1 мг/кг, замедлял обмен дофамина в стриатуме крыс (хроническое введение препаратов), не влияя на содержание и обмен серотонина. Кроме того, транквиридин в широком диапазоне концентраций (от 10 мкМ до 10 мМ) вызывал урежение частоты импульсной активности изолированных нейронов моллюсков, которое происходило на фоне незначительной гиперполяризации. В этих же условиях эксперимента транквиридин умеренно подавлял входящие натриевые токи (не меняя кальциевых) и оказывал двухфазное действие на медленные калиевые токи: в концен-

трациях $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-5}$ М препарат их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях – снижал.

Сделан вывод, что полученные экспериментальные данные подтверждает наличие у транквиридина анксиолитического эффекта. Предполагаемым механизмом фармакологического действия транквиридина можно рассматривать функциональный антидофаминовый эффект (замедление обмена дофамина) и прямое снижение импульсной активности нейронов.

Фармакология диазалептина. Изучали потенциальные нейролептические свойства производного 1,2-диазациклопропана диазалептина в поведенческих, биохимических и электрофизиологических моделях. Диазалептин оказывал депримирующее действие в «открытом поле», антиглютаматное действие в «глютаматной модели шизофрении», улучшал когнитивные процессы у грызунов (облегчал выработку и сохранение условной реакции пассивного избегания). В то же время диазалептин не влиял на феномен «вертикализации» у мышей, не вызывал катаlepsии и не проявлял антагонизма с фенамином («дофаминовая модель шизофрении»), что характерно для типичных и атипичных нейролептиков, обладающих антидофаминергическим действием (галоперидол, оланзапин). Важно отметить, что диазалептин проявлял указанные выше свойства во всем диапазоне исследованных доз (5-10-25 мг/кг). Как правило, в опытах не регистрировали типичный дозозависимый эффект диазалептина. Например, если депримирующее действие в «открытом поле» несколько увеличивалось с возрастанием дозы, то облегчение выработки и сохранения условной реакции пассивного избегания регистрировали во всех дозах (5-10-25 мг/кг). Диазалептин 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 диазалептин 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 диазалептина 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 диазалептин подавлял входящие натриевые и кальциевые токи и оказывал двухфазное действие на медленные калиевые токи: в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-5}$ М диазалептин их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях – снижал. Все сказанное выше подтверждает наличие атипичного нейролептического (антипсихотического) эффекта у

диазалептина, механизмом которого является антиглутаматный и функциональный антисеротониновый эффект, а также прямое снижение импульсной активности нейронов. Эффективной дозой диазалептина 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.

Заключение. Полученные результаты убедительно доказывают наличие психотропных свойств у производных 1,2-диазаацклопропана. Среди них выявлены вещества транквилизирующего (транквиридин) и антипсихотического действия (диазалептин). Проверенные в тестах на соответствии требованиям «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» для транквилизаторов и нейролептиков, соединения полностью укладываются в официальные требования по заявленным направлениям фармакологической активности.

Литература

1. Вислобоков А.И., Шабанов П.Д. Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств. Серия: Цитофармакология. Т.2. СПб.: Информ-Навигатор, 2014. 624 с.
2. Костяновский Р.Г., Шустов Г.В. Набиев О.Г. и др. Синтез и психотропная активность функционально замещенных диазиридинов и бисдиазиридинов // Хим.-фарм. журн. 1986. Т. 20, №6. С.671-674.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
4. Шабанов П. Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакология транквиридина, нового анксиолитика, производного 1,2-диазаацклопропана // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2015. Т.13, №4. С.22-28.
5. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Вислобоков А.И. Экспериментальное исследование нового анксиолитика транквиридина // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2016. Т.15, №2. С.3-14.
6. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика диазалептина, производного 1,2-диазаацклопропана // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2017. Т.16, №2. С.5-14.

Изучение взаимосвязи показателей variability сердечного ритма с нейродинамическими и когнитивными характеристиками подростков

Немолочная Н.В., Варич Л.А.

Кемеровский государственный университет,
650000, Кемерово, ул. Красная, 6; *nina-nem@mail.ru*

Study of the relationship between heart rate variability and neurodynamic and cognitive characteristics of adolescents

Nemolochnaya Nina V., Varich Lidia A.

Kemerovo State University,
650000 Kemerovo, Krasnaya st. 6; *nina-nem@mail.ru*

Аннотация. В статье рассматриваются взаимосвязи показателей variability сердечного ритма с психофизиологическими характеристиками в процессе формирования функциональной системы адаптации. Показано, что в зависимости от половых и возрастных особенностей вегетативные и психофизиологические характеристики демонстрируют различный уровень функциональной активности: у подростков мужского пола с возрастом увеличиваются вагусные влияния на сердечный ритм на фоне активации психодинамических и нейродинамических функций; у девочек доминирование симпатической части вегетативной нервной системы сопровождается улучшением нейродинамических и когнитивных характеристик.

Ключевые слова: подростки, нейродинамические и психодинамические характеристики, variability сердечного ритма, адаптация.

Введение. Подростковый возраст представляет особый интерес, так как является весьма чувствительным к воздействию экзогенных факторов, сопровождающихся целым рядом изменений в функционировании нервных и вегетативных функций организма. Учитывая данную специфику, исследования особенностей психофизиологической адаптации подростков к новым условиям обучения предполагают комплексный подход, включающий оценку взаимосвязи нейродинамических, когнитивных и вегетативных характеристик в формировании адаптационного потенциала. [1-3].

Методы исследования. Оценка показателей variability сердечного ритма (ВСР) проводилась с помощью автоматизированной кардиоритмологической программы [4]. С использованием автоматизированной программы «РФК» проводилось изучение нейродинамических и психодинамических показателей [5].

Результаты исследования. Корреляционный анализ между показателями ВСР и психофизиологическими характеристиками подростков определил их взаимосвязь. Так, у мальчиков-подростков в 14 лет наблю-

даются прямые зависимости между показателями Мо, ΔХ и работоспособностью головного мозга (РГМ) и показателями индекса напряжения (ИН), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровнем функциональной подвижности нервных процессов (УФП НП) (табл.), свидетельствующие о том, что РГМ и функциональная подвижность нервных процессов выше у представителей с выраженным влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таблица

**Корреляционный анализ показателей variability
сердечного ритма и психофизиологических характеристик
подростков с учетом возраста и пола**

Показатели	Пол	ПЗМР	СЗМР	УФП НП	РГМ	Память на слова
14 лет						
Мо в покое	м			-0,89	0,95	
	д					
АМо в покое	м					
	д					0,78
ΔХ в покое	м				0,88	
	д					-0,76
SDNN в покое	м					
	д					-0,77
ИН в покое	м			0,9		
	д					0,68
ЧСС в покое	м			0,96	-0,89	
	д					
15 лет						
Мо в покое	м		0,86			
	д	-0,78				
АМо в покое	м		-0,83	-0,81	0,76	
	д		-0,68			
ΔХ в покое	м	0,81				
	д	-0,72				
SDNN в покое	м				-0,76	
	д		0,79			
RMSSD в покое	м					
	д	-0,72	0,71			
ИН в покое	м		-0,97			
	д					
ЧСС в покое	м		-0,84			
	д	0,73	-0,71			
VLF	м			0,91	-0,79	
	д					

LF	м	0,76				
	д					
HF	м	0,76				
	д					
16 лет						
Мо в покое	м				0,41	0,48
	д	-0,43				
АМо в орто	м					-0,71
	д					
ΔX в орто	м				0,61	0,5
	д	0,37				
SDNN в орто	м				0,64	0,55
	д					
RMSSD в покое	м					
	д	-0,38				
RMSSD в орто	м				0,51	
	д				-0,38	
ЧСС в покое	м					-0,52
	д	0,48				

Примечания: м – мальчики, д – девочки; $p < 0,05$.

Положительная зависимость у девочек-подростков в 14 лет наблюдается между показателями АМо, ИН и кратковременной зрительной памятью на слова. Индекс напряжения указывает степень централизации управления ритмом сердца и нарастает с усилением тонуса симпатической нервной системы. Данный результат свидетельствует об улучшении памяти на слова при усилении симпатической активности в регуляции сердечного ритма.

В 15 лет у подростков мужского пола наблюдаются отрицательные зависимости между показателями SDNN, VLF и PГМ, показателями АМо и УФП НП, показателями АМо, ИН, ЧСС и сложной зрительно-моторной реакцией (СЗМР), показателями ΔX, LF, HF и простой зрительно-моторной реакцией (ПЗМР) (табл.1). Это свидетельствует о том, что PГМ, функциональная подвижность нервных процессов и скорость реагирования нервной системы на раздражители выше у представителей с доминирующим влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы.

У девочек-подростков в 15 лет отмечаются отрицательные зависимости между показателями ΔX, Мо, RMSSD и ПЗМР и показателями АМо, ЧСС и СЗМР (табл.1), что указывает на повышение скорости дифференцированного реагирования при усилении вагусных влияний на сердечный ритм.

У мальчиков-подростков в 16 лет наблюдаются положительные связи показателей Mo, SDNN, ΔX, RMSSD и PГМ, показателей Mo, SDNN, ΔX и кратковременной зрительной памятью (на слова), отражающие влияния парасимпатического отдела ВНС при повышении силы нервной системы и объема кратковременной памяти.

В 16 лет у представительниц женского пола прослеживается отрицательная связь между показателями Mo, RMSSD и ПЗМР. Данные результаты могут говорить о том, что скорость реагирования нервной системы на раздражители ниже при доминировании симпатического отдела ВНС, а при преобладании парасимпатической регуляции становится выше.

Заключение. Таким образом, можно говорить о том, что в зависимости от возраста и пола подростки демонстрируют отличительные особенности формирования связей между показателями психофизиологического и вегетативного статусов:

– у девочек с возрастом отмечается снижение межуровневых связей, указывающих на относительно сбалансированную функциональную систему, формирующуюся в процессе адаптации; у мальчиков-подростков адаптационные перестройки с возрастом сопровождаются увеличением корреляционных взаимодействий, что может свидетельствовать о незавершенной адаптации;

– для девочек-подростков предпочтительным является повышение симпатoadреналовой активности в процессе адаптации; а для мальчиков – увеличение активности парасимпатического отдела ВНС.

Литература

1. Алферова О. П., Осин А. Я. Оценка адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у подростков // Международный журнал экспериментального образования. 2011. № 7. С. 34-35
2. Богомолов А. М. Структурно-функциональный подход к оценке адаптационного потенциала личности // Сибирский психологический журнал. 2008. № 28. С. 53-58.
3. Проблемы и задачи здоровьесберегающей деятельности в системе образования на современном этапе / Р. И. Айзман, Э. М. Казин, А. И. Федоров, А. С. Шинкаренко // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2014. № 1(17). С. 9-17.
4. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 106-127.
5. Иванов В. И., Литвинова Н. А., Березина М. Г. Автоматизированные методы психодиагностики: методические рекомендации. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2002. 28с.

Возрастные аспекты влияния блокирования D2/D3-рецепторов дофамина сульпиридом на показатели поведения алкоголизованных самцов белых крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Ничипоренко А.А., Балакирева Г.А., Подрезова Д.В., Туралина Е.Н.
ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет» МОН ДНР, 283001, Донецк,
ул. Университетская, 24, *g.frolova@donnu.ru*

Age aspects of the effect of blocking D2/D3 dopamine receptors with sulpiride on the behavioral parameters

Nichiporenko A.A., Balakireva G.A., Podrezova D.V., Turalina E.N.

Аннотация: Установлено, что сульпирид корректирует повышение тревожности, вызванное длительной алкоголизацией у средне- и низкотревожных молодых особей, а также нарушение исследовательского и двигательного поведения у исходно нетревожных крыс. Введение сульпирида не оказывает влияния на этанолиндуцированное развитие депрессивно-подобного состояния у исходно низко- и высокотревожных старых самцов и угнетенные различные виды активности у всех животных этого возраста.

Ключевые слова: тревожность, этанол, сульпирид, возраст.

Введение. Высокая частота возникновения психоэмоциональных расстройств, обусловленных длительным приемом этанолсодержащих веществ, обуславливает необходимость исследования возможных способов коррекции подобных нарушений. Вместе с тем, особую важность приобретают результаты исследований, которые учитывают индивидуальные особенности организма: типологические, возрастные, половые и так далее. Известно, что основной мишенью действия психоактивных веществ являются дофаминергические нейроны эмоциогенных зон головного мозга [3, 4]. Именно изменения химизма в данных зонах являются причиной развития аффективных расстройств. Таким образом, целью представленного фрагмента комплексной работы является оценка эффективности блокирования ауторецепторов рецепторов дофамина при нарушениях тревожного поведения, возникающих на фоне длительного приема этанола у самцов белых крыс с учетом индивидуальных и возрастных отличий.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 30 молодых (массой 180-210 г) и 30 старых (массой 360-390 г), содержащихся в стандартных условиях вивария. В приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) оценивали тревожность животных (по суммарному времени пребывания на открытом пространстве лабиринта и частоте повторных выходов на него) и другие поведенческие характеристики (двигательную

активность по частоте переходов между закрытыми рукавами и исследовательское поведение по количеству вертикальных стоек на открытом пространстве) за 5 минут тестирования [1]. Животные проходили тестирование в условиях ПКЛ трижды: для определения исходного уровня тревожности, после алкоголизации (10%-ный раствор этанола из расчета 2 мл/кг, 14 дней, в/бр) для выяснения характера ее влияния на перечисленные показатели поведения [4] и после введения сульпирида (10 мг/кг, 14 дней, в/бр) для установления влияния блокирования ауторецепторов дофамина [3] на поведения алкоголизованных самцов белых крыс в ПКЛ. Экспериментальные данные обрабатывались с использованием U-критерия Манна-Уитни. Разделение групп животных на подгруппы с разным уровнем депрессивности проводилось по сигмальному отклонению [2].

Результаты исследования. В результате контрольного (исходного) тестирования каждая из исходных групп крыс была разделена на подгруппы, отличающиеся по уровню тревожности в зависимости от того, какое суммарное время пребывания на открытом пространстве они провели. В таблице 1 представлен поведенческий профиль выделенных подгрупп крыс. Очевидно, что разнотревожные самцы разного возраста отличаются по частоте повторных выходов на открытое пространство и исследовательскому поведению: чем выше тревожность особей, тем меньшее количество повторных выходов и вертикальных стоек им свойственно. Двигательная активность высоко- и среднетревожных молодых и старых крыс приблизительно одинакова и ниже таковой низкотревожных самцов.

Таблица

Поведенческий профиль самцов белых крыс разного возраста в исходных условиях

Показатели поведения	Группа животных	Уровень тревожности		
		высокий	средний	низкий
Время пребывания на открытом пространстве, с	молодые	0,0 [■]	42,1±6,35	181,5±6,12 ^{■*}
	старые	49,3±11,74 ^{■♦}	114,2±5,11 [♦]	227,0±20,65 ^{■*♦}
Количество повторных выходов на открытое пространство	молодые	0,0 [■]	1,6±0,24	2,3±0,25 ^{■*}
	старые	1,3±0,33 [♦]	2,1±0,32	3,0±0,00 ^{■*♦}
Количество переходов между закрытыми рукавами	молодые	0,0	0,4±0,17	2,8±0,25 ^{■*}
	старые	0,0	0,0	1,0±0,00 ^{■*♦}
Количество вертикальных стоек на открытом пространстве	молодые	0,0 [■]	1,8±0,22	7,8±0,63 ^{■*}
	старые	0,0 [■]	1,1±0,32 [♦]	4,2±0,45 ^{■*♦}

■ – Различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей условного контроля (средний уровень тревожности) с группами высокого и низкого уровня тревожности; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей группы с крайними уровнями тревожности; ♦ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей соответствующих подгрупп молодых и старых крыс.

Обращает на себя внимание тот факт, что численные значения показателей, характеризующие именно тревожную компоненту поведения в ПКЛ у старых самцов выше, чем у молодых, а значения показателей поведения, которые характеризуют исследовательскую и двигательную активность выше у молодых самцов.

Анализ полученных результатов на разных этапах исследования позволил сделать следующие выводы. Так, длительное введение этанола оказало анксиогенный эффект на исходно средне- и низкотрещожных молодых животных (рис. 1, А), на что указывает сокращение времени пребывания среднетрещожных (СТ) особей на открытом пространстве лабиринта в 1,8 раза ($p < 0,05$) и частота повторных выходов на него (см. рис. 1, В) в 2,1 раза ($p < 0,05$), и отсутствие пребывания на открытом пространстве и выходов на него у низкотрещожных (НТ) крыс. Последующее введение сульпирида позволило полностью скорректировать описанный эффект этанола у СТ особей и частично у низкотрещожных самцов, поскольку самцы этой подгруппы после введения блокатора ауторецепторов дофамина начали выходить на открытое пространство ПКЛ.

Как видно из фрагмента Б на рис. 1, у особей с исходно крайними уровнями трещожности (высоким и низким) на фоне длительной алкоголизации развилось депрессивно-подобное состояние (ДПС), что проявлялось в полной неподвижности экспериментальных животных данных подгрупп трещожности: при посадке крысы в установку ПКЛ животное сохраняло полную неподвижность в течение всего времени тестирования. При этом, последующее введение сульпирида не оказало значимого влияния на полученный результат – старые животные этих двух подгрупп оставались в депрессивно-подобном состоянии. У СТ старых животных не выявлено чувствительности по суммарному времени пребывания на открытом пространстве лабиринта у алкоголизации (см. рис. 1, Б), однако, имело место сокращение частоты повторных выходов на него в 5 раз ($p < 0,05$), что указывает на некоторый анксиогенный эффект этанола (см. рис. 1, Г).

Относительно изменения двигательной и исследовательской активности в ПКЛ на разных этапах исследования у экспериментальных животных, установлено, что длительное введение этанола значительно угнетает данные виды активности у НТ молодых самцов (более чем в 6 раз, $p < 0,05$), а последующее введение сульпирида корректирует описанный эффект у этих особей в минимум в 2 раза ($p < 0,05$). У старых крыс всех подгрупп алкоголизация приводила к полному угнетению двигательного и исследовательского поведения ($p < 0,05$) у всех подгрупп, у которых данные виды активности фиксировались в исходном состоянии. Последующее введение сульпирида на полученные тенденции не повлияло.

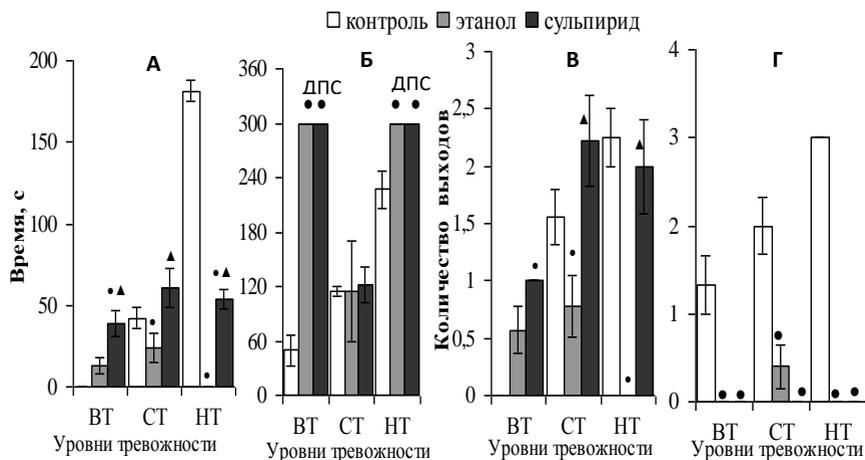


Рис. 1. Характер влияния этанола и последующего введения сульпирида на время пребывания на открытом пространстве лабиринта (А, Б) и количества повторных выходов на него (В, Г) молодых и старых алкоголизованных крыс.

А, В – молодые животные, Б, Г – старые животные. VT – высокий исходный уровень тревожности, СТ – средний исходный уровень тревожности, НТ – низкий исходный уровень тревожности, ДПС – депрессивно-подобное состояние;

● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями показателей; ▲ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении результатов, полученных после алкоголизации с результатами, полученными после введения сульпирида.

Заключение. Таким образом, выявлено, что сульпирид корректирует повышение тревожности, вызванное длительной алкоголизацией у средне- и низкотревожных молодых особей, а также нарушение исследовательского и двигательного поведения у исходно нетревожных крыс. Введение сульпирида не оказывает влияния на этанолиндуцированное развитие депрессивно-подобного состояния у исходно низко- и высокотревожных старых самцов и угнетенные различные виды активности у всех животных этого возраста.

Литература

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва: Медицина, 1991.
2. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс Вистар в водно-иммерсионной модели депрессии / В.Г. Шаляпина [и др.] // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. 2006. Т. 56. № 4. С. 543-547.
3. Фролова Г.А. Поведенческие эффекты блокирования D2/D3-рецепторов дофамина у алкоголизованных самцов белых крыс с разным уровнем поведен-

ческой активности // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. Т. 7 №4. С. 75-84.

4. Фролова Г.А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63 №2. С. 19-28.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.243.246

Оценка ретиальных функций как объективный критерий выраженности психофармакологического эффекта

Ованесов К.Б.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Assessment of retinal functions as an objective criterion of severity psychopharmacological effect

Ovanesov Karen B.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Аннотация. Выявлено, что нарушения эмоционального или неврологического статуса, а также психофармакотерапия сопровождаются изменением фоточувствительности сетчатки разной степени выраженности. Однако, независимо от фармакологических особенностей психотропных препаратов, связь их эффекта с изменением зрительной функции представляется очевидной. Правомерно заключить, что учет фоточувствительности сетчатки может являться одним из количественных критериев выраженности и эффективности проводимой психофармакотерапии.

Ключевые слова: тофизопам, мелатонин, кофеин, пирацетам, сетчатка.

Введение. Количественно оценить психофармакологический эффект весьма проблематично из-за отсутствия надежных критериев его выраженности. Достаточно оригинальной представляется идея о влиянии психотропных средств на функциональное состояние сетчатки глаза человека, учитывая наличие в ней широкого набора нейромедиаторных систем. В данной работе оценивали влияние психотропных веществ с угнетающими (мелатонин, тофизопам, настойка пустырника) и стимулирующими (кофеин, пирацетам) свойствами на функциональное состояние сетчатки добровольцев. Такой подход способен не только продемонстрировать заинтересованность нейромедиаторов сетчатки в реализации действия веществ, но и дать объективные критерии эффективности психофармакотерапии.

Организация и методы исследования. Исследование выполнено с участием 96 клинически здоровых молодых (в возрасте 19-23 лет) и по-

жилых (50 – 65 лет) добровольцах. Для этой цели использовали кампиметрический метод, позволяющий оценивать световую чувствительности сетчатки глаза, её способность к цветоразличению и время сенсомоторной реакции в ответ на зрительный стимул.

Результаты исследования. У молодых здоровых испытуемых максимальная светочувствительность и способность к восприятию стимулов разного цвета оказывалась максимальной в центральных областях сетчатки, и постепенно снижалась к периферии. Данные колебания, измеряемые в cd/m^2 , оказывались весьма существенными, и могли отличаться в 1,5–2 раза и не изменялись при повторных тестированиях. Фоточувствительность сетчатки существенно снижалась с возрастом. У здоровых людей в возрасте 19–23 лет её показатели оказывались приблизительно в 1,5–2 раза выше, чем у 50 – 65-летних испытуемых. Нивелировались также различия показателей в центральных и периферических ретинальных отделах.

Серия исследований была посвящена изучению работы зрительного аппарата у испытуемых, перенесших черепно–мозговую травму (ЧМТ) и лиц с высоким уровнем тревожности. ЧМТ, даже спустя длительный временной промежуток, отрицательно сказывалась на характере зрительных функций. Показатели функционирования зрительной системы были ниже в сравнении со здоровыми людьми и заметнее после более тяжелой ЧМТ. Например, уровень свето- и цветовосприятия в целом по данной группе был приблизительно в 1,5 раза ниже, чем при легкой травме мозга.

У некоторых испытуемых-студентов, при помощи специальных опросников выявлялся повышенный уровень тревожности и такие лица нуждались в медикаментозной коррекции выявленных эмоциональных нарушений, что и осуществлялось по назначению поликлинического врача. Параллельно у них оценивались и зрительные функции. Было установлено, что тревожные субъекты демонстрировали ограничение зрительных функций по всем исследованным параметрам и эти нарушения были достаточно устойчивы во времени и не менялись при использовании плацебо. Лекарственные вещества, использовавшиеся в работе, были двух типов: обладающие психодепримирующей активностью (мелатонин, тофизопам и настойка пустырника) и стимуляторы психических процессов (кофеин и пирацетам).

Оценка светочувствительности сетчатки глаза на фоне применения мелатонина представляется не просто весьма рациональной, но и практически необходимой в определенном возрасте, учитывая то обстоятельство, что выработка гормона неуклонно падает по мере старения. Повышение светочувствительности сетчатки при использовании мелатонина, которое логически вытекает из анализа его свойств, может быть составным элементом протективной активности гормона в гериатриче-

ской практике, что и побудило изучить его влияние на световосприятие у людей старшей возрастной группы.

Как и следовало ожидать, обнаружено увеличение мелатонином светочувствительности глаза у людей старшей возрастной группы на 40%. [2]. Полученные сдвиги можно рассматривать как часть оптимизирующего действия мелатонина, которое предполагает повышение устойчивости организма к неблагоприятным факторам, в том числе и возрастного характера. Учитывая ослабление зрения, происходящее по мере старения, данный эффект, несомненно, имеет терапевтическую ценность.

Тофизопам и настойка пустырника, представляющие разные фармакологические группы (анксиолитики и седативные средства), сходным образом понижали тревожность у молодых людей, параллельно улучшая световоспринимающую функцию сетчатки глаза. Это позволяет говорить о том, что лекарственная нормализация эмоционального статуса человека совпадает с отчетливой оптимизацией зрения [3].

По данным настоящего исследования, в действии бензодиазепинового анксиолитика тофизопам и растительного успокаивающего средства пустырника на чувство тревоги обнаруживается много общего. Первый по своей активности незначительно превосходил пустырник, правда, его эффект выявлялся и спустя длительный срок после прекращения приема. Независимо от природы фармакологических сдвигов, связь противотревожного эффекта психотропных средств с изменением зрительной функции представляется очевидной, что побуждает ставить вопрос о целесообразности учета светочувствительности сетчатки глаза для всесторонней оценки как психоэмоционального состояния тревожных субъектов, так и фармакодинамики анксиолитиков.

При оценке действия кофеина было установлено, что в дозе 400 мг он вызывал повышение светочувствительности сетчатки на (13%) и достоверно (на 20%) укорачивал латентность двигательного ответа на зрительные стимулы. Подобный сдвиг был сильнее выражен в периферическом отделе сетчатки. Сходная закономерность установлена и при оценке цветового зрения, причем вещество более заметно улучшало восприятие красного и зеленого цветов (на 7 и 13,3% соответственно), по сравнению с синими и белыми стимулами, а также данными контрольных определений [1, 4].

Оценивались также свойства одного из психометаболических стимуляторов пираретама у лиц с последствиями черепно-мозговой травмы, которые использовали его для коррекции отдаленных неврологических последствий. Ноотропный препарат улучшал фоточувствительность сетчатки глаза, а выраженность эффекта вещества была выше у лиц, перенесших более тяжелую травму мозга (улучшение составляло 25% по сравнению с исходными значениями). Происхождение подобного эффекта можно объяснять, как улучшением микроциркуляции в сетчатке, так и прямым вмешательством препарата в ретинальные нейрохимические процессы [5, 6].

Заключение. Обобщая изложенные сведения, правомерно заключить, что учет отдельных параметров работы сетчатки может являться одним из критериев выраженности и эффективности проводимой психофармакотерапии, а влияние веществ на зрительную систему допустимо трактовать в качестве одного из слагаемых их фармакодинамики.

Литература

1. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Влияние кофеина на светочувствительность сетчатки глаза здорового человека // Физиология человека. 1999. Т.25. №5. С.124-126.
2. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Мелатонин снижает порог светочувствительности сетчатки глаза человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. Т. 62. № 2. С. 58-60.
3. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б., Щуровская И.Ю. Влияние грандаксина и настойки пустырника на тревожность и световосприятие у молодых людей // Психофармакология и биологическая наркология. 2004. Т. 4. № 1-2. С. 584- 590.
4. Ованесов К.Б. Влияние кофеина на цветоразличительную функцию сетчатки добровольцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. Т. 61. № 6. С. 17-19.
5. Ованесов К.Б., Иванов А.В., Шикина И.Б., Щуровская И.Ю. Влияние пираретама на светочувствительность сетчатки глаза и время зрительно-моторной реакции у лиц, перенесших черепно-мозговую травму // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65. № 6. С. 64-66.
6. Ованесов К.Б., Шикина И.Б., Арушанян Э.Б., Щуровская И.Ю. Влияние пираретама на цветоразличительную функцию сетчатки глаза у лиц, перенесших черепно-мозговую травму // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66. № 4. С. 6-8.

Оценка психофизиологического состояния детей подросткового и юношеского возраста, занимающихся зимним плаванием

¹Петрова А.С., ²Фишер Т.А., ³Докучаев О.Е. ¹Лепунова О.Н.,

¹Институт Биологии Тюменского государственного университета,
625043, Тюмень, ул. Пирогова, 3, Россия, biologia91@mail.ru

²Тюменский научный центр СО РАН,

Тюмень, ул. Малыгина, 86, Россия, fic@tmnsc.ru;

³Федерации зимнего плавания России,

Владивосток, ул. Набережная, 7а, Россия, odokuchaiev@mail.ru

Assessment of the psycho-physiological condition of children engaged in winter sports swimming

¹Petrova A.S., ²Fisher T.A., ³Dokuchaev O.E. ¹Lepunova O.N.

¹Institute of Biology, Tyumen State University, 625043, Tyumen, Pirogova str.
3, Russia, e-mail: biologia91@mail.ru

²Tyumen Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
625026, Tyumen. Malygina str. 86, Россия, e-mail: fic@tmnsc.ru

³Winter Swimming Federation of Russia Ltd, 7a Naberezhnaya St., Vladivostok,
odokuchaiev@mail.ru

Аннотация: В статье представлены результаты исследования психофизиологического состояния детей подросткового и юношеского возраста, принимающих участие в международных соревнованиях по зимнему плаванию. У спортсменов выявлена относительная уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы (ВНС) по параметрам индекса Кердо. Показатели теппинг-теста демонстрируют преобладание промежуточного (средне-слабого) и нисходящего (слабого) типа нервной системы (НС), при этом коэффициент функциональной асимметрии свидетельствует о смещении баланса в сторону возбуждения.

Ключевые слова: зимнее плавание, психофизиология, индекс Кердо.

Введение. Интерес к закаливанию и зимнему плаванию увеличивается с каждым годом без учета возраста. Установлено, что снижение температуры тела замедляет химические реакции в организме и оказывает выраженное влияние на НС. Скорость прохождения нервных импульсов может снижаться почти в 10 раз при температуре +12,5°C [1]. Вместе с тем существуют данные, что холодная вода стимулирует передачу электроимпульсов от периферических нервных окончаний в центральную нервную систему (ЦНС), активируя симпатическую НС [2]. На фоне кратковременного стресса у детей формируются различные эмоциональные реакции [3].

Цель: оценить психофизиологическое состояние детей подросткового и юношеского возраста, участвующих в соревнованиях по зимнему плаванию.

Материалы и методы. Исследование проведено на Международном чемпионате по зимнему плаванию «Карелия-2022». Из 20 городов РФ в соревнованиях приняли участие 48 детей в возрасте от 10 до 18 лет. Обследование прошли 29 пловцов подросткового и юношеского возраста. По положению Федерации зимнего плавания России (2021) спортсмены были разделены на 2 группы: до 14 лет включительно (группа А1), от 15-19 лет (группа А2). Группы были созданы в соответствии с классификацией АПН СССР (1965) для обработки научных данных. Для допуска к соревнованиям спортсмены представляли справки от врача-кардиолога и врача-педиатра; об эпидокружении; а также отрицательный результат ПЦР теста на Covid-19. Для участия в соревновании и научном исследовании от несовершеннолетних были получены согласия на обработку персональных данных. Перед заплывами проводили оценку самочувствия, измеряли АД, ЧСС и температуру тела. Рассчитывали вегетативный индекс Кердо (ВИК), оценивали интегральные показатели теста Люшера. Определение типа и силы НС проводили на основании результатов теплинг-теста. Статистическая обработка проведена при помощи пакета программ «IBM SPSS Statistics 21».

Результаты. Установлено, что в зимнее плавание юные спортсмены приходят уже опытными пловцами (табл. 1). В группе «Юноши» стаж зимнего плавания преобладает над стажем обычного плавания. Следовательно, развитие холодовой устойчивости нарабатывается до начала спортивной подготовки.

Таблица 1

Группы обследованных детей

Возрастная классификации (1965)	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
	2-й период детства (мал.) (n=7)	Подростки (муж.) (n=8)	Подростки (жен.) (n=6)	Юноши (n=6)	Девушки (n=2)
	8-12 лет	13-16 лет	12-15 лет	17-21 года	16-20 лет
Возраст	11,71±0,68	14,63±0,50	13,33±0,49	18,17 ± 0,48	17,00 ± 0,01
Стаж плавания	4,41±0,55	5,86±0,40	4,5±0,32	6,0±1,22	10,0±0,81
Стаж зимнего плавания	2,9±0,69	2,16±0,40	2,0±0,20	9,0±0,20	2,33±0,44

По результатам ВИК установлено, что у мальчиков 1 группы наблюдается симпатикотония, что свидетельствует о повышенной работе симпатического отдела ВНС и может быть связано с формированием ВНС в этом возрасте. При этом во всех других группах отмечается относительная уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний ВНС.

Тест Люшера выявил следующее: у мальчиков (группа 1), отмечается стремление к успеху, автономность, сосредоточенность и концентричность в сложившейся ситуации. При этом слабая психическая и личност-

ная устойчивость может быть связана с возрастными особенностями. Отмечается мобилизация физических и психических ресурсов, выражаемая в адекватной реакции на стрессовые факторы, при этом уровень работоспособности оптимальный, что свидетельствует об адаптации организма к ситуации. У подростков (2 и 3 группы) отмечаются следующие особенности: спонтанное поведение и сензитивность, одинаковый уровень стрессового состояния и работоспособности с высокой мобилизацией физических и психических ресурсов. Имеются различия: у мальчиков на фоне преобладания тонуса парасимпатической системы, наблюдается эксцентричность, но при этом личностные качества остаются сбалансированными; у девочек на фоне преобладания тонуса симпатической НС отмечаются личностные противоречия, но при этом показатель «концентричность» свидетельствует о сосредоточенности в ситуации. Юноши и девушки (группа 4 и 5) эксцентричны. Их личностные качества сбалансированы и образуют целостный комплекс. Высокий уровень работоспособности у девушек, при этом уровень стресса увеличивается, также стремление к самоутверждению и успеху выражено в большей степени, чем у юношей. Энергетический баланс у девушек находится в пределе умеренного расходования сил, тогда как у юношей наблюдается полная мобилизация физических и психических ресурсов. Показатель «суммарного отклонения» во всех группах спортсменов свидетельствует о среднем уровне нервно-психической напряженности, что определяет возможность адекватных реакций в стрессовой ситуации в пределах сложившихся условий.

Таблица 2

ВИК и интегральные показатели теста Люшера обследованных детей

Показатели	1 группа 2-й период детства (муж.)	2 группа Подростки (муж.)	3 группа Подростки (жен.)	4 группа Юноши	5 группа Девушки
ВИК	19,36±3,66	6,95±7,45	11,67±6,19	4,98±6,89	-4,85±0,95
Гетерономность- автономность	-0,14±1,47	-0,67±1,82	2,60±1,60	2,00±3,06	-1,50±10,50
Концентричность- эксцентричность	0,14±1,68	-1,33±1,78	1,0±0,89	-2,00±1,15	-0,50±0,50
Баланс личностных свойств	0,14±2,06	-2,00±0,58	1,80±1,69	-4,67±4,06	-0,50±2,50
Баланс вегетативной нервной системы	-0,14±1,10	-0,17±2,06	2,60 ±1,69	0,33±1,45	-0,21±3,00
Работоспособность	9,14±0,80	10,50±1,09	9,40±1,63	9,33±0,67	12,00±2,00
Стрессовое состояние	10,23±3,66	10,18±3,45	10,14±3,91	13,23±3,38	19,00±6,80
Вегетативный коэф- фициент	1,32±0,24	1,41±0,33	1,75±0,44	1,12±0,39	0,52±0,18
Суммарное отклоне- ние	16,57±1,97	14,17±1,56	14,0±4,0	18,67±7,51	20,00±1,00

Тип динамики темпа движений у спортсменов в большей степени определяется как промежуточный (средне-слабый) и нисходящий (слабый) (табл. 3). Проявления подвижности нервных процессов, также в большей степени определяются, как слабые. При этом коэффициент функциональной асимметрии свидетельствует о смещении баланса в сторону возбуждения. Возможно, такие характеристики НС дают возможность сохранять предельную мобилизацию и высокую концентрацию внимания при заплывах в холодной воде, а также эффективно преодолевать чувство усталости и развивать порог терпимости к стрессорной для организма ситуации.

Корреляционным анализом установлены положительные взаимосвязи в группе 1 и 5. Так, у мальчиков 2-го периода детства: 1) между показателем «баланс личностных свойств» и показателем «коэффициент силы НС» (левая рука) ($r=0,821$; $p=0,023$); 2) между показателем «вегетативный коэффициент» с показателем «коэффициент силы НС» (правая рука) ($r=0,829$; $p=0,042$). У юношей – ВИК и показателем «коэффициент функциональной асимметрии» ($r=0,886$; $p=0,019$). Полученные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи процессов НС на разных уровнях ее иерархической организации.

Таблица 3

Характеристики типа нервной системы по результатам теппинг-теста

Показатели	1 группа 2-й период детства (муж.)	2 группа Подростки (муж.)	3 группа Подростки (жен.)	4 группа Юноши	5 группа Девушки
Коэффициент функциональной асимметрии	7,37±1,66	7,94±1,19	6,80±1,83	5,27±1,17	6,10±1,40
Тип динамики темпа движений					
Выпуклый (сильный)	-	12,25%	16,6%	-	-
Ровный (средний)	50,0%	-	33,3%	16,6%	50%
Промежуточный (средне-слабый)	16,6%	12,25%	-	-	-
Нисходящий (слабый)	33,3%	75,5%	50,0%	83,3%	50%
Проявления подвижности нервных процессов					
Слабый	83,3%	87,5%	83,3%	83,3%	100%

Закключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что у детей подросткового и юношеского возраста, занимающихся зимним плаванием имеются психофизиологические особенности, кото-

рые связаны как с гендерными, так и возрастными различиями. Характерной особенностью является тип НС (средне-слабый и слабый) с преобладанием процессов возбуждения. Возможно, это связано с тем, что холодная вода, стимулирует передачу нервных импульсов от периферических нервных окончаний в ЦНС, изменяя функциональное состояние симпатической НС. Известно, что полное формирование структуры нервных клеток и архитектоники полушарий головного мозга заканчивается к 10-12 годам [5]. Для эффективности процесса пловцам перед заплывом в холодной воде необходим период «вработывания» на основе психологических установок, которые представляют собой специфический настрой психики, обеспечивающий синхронизацию личностных усилий, направленность сознания на выполнение требуемых действий.

Литература

1. Daanen H.A., Van Marken Lichtenbelt W.D. Human whole body cold adaptation // *Temperature* (Austin). 2016. Vol.3 (1). P. 104-118. doi:10.1080/23328940.2015.1135688;
2. The Effect of Cold Showering on Health and Work: A Randomized Controlled Trial / Buijze G.A., Siersevelt I.N., van der Heijden B.C., Dijkgraaf M.G., Frings-Dresen M.H. // *PLoS One*. 2018. №13(8). doi: 10.1371/journal.pone.0161749;
3. Плахотникова С.В. Особенности вегетативной нервной системы у детей с перинатальной патологией ЦНС // *Медико-фармац. журн. «Пульс»*. 2017. Т. 19, № 11. С. 86-91;
4. Докучаев О. Е., Каркачев Р. Н., Лукин И. С. Зимнее плавание, как новый вид спорта. Основные положения. 2021. 76 с.;
5. Ткачук Е. А., Мартынович Н. Н. Оценка нервно-психического развития детей и основные клинические проявления нарушений со стороны нервной системы: учебное пособие для студентов. Иркутск: Сетевой институт дополнительного профессионального образования, 2020. 75 с.

Объемная реконструкция кисспептин-продуцирующих ядер гипоталамуса у крыс

^{1,2}Попковский Н.А., ¹Лисовский А.Д., ¹Лисовский Д.А., ^{1,2}Бобков П.С.,
¹Федоров А.В., ^{1,3}Байрамов А.А., ^{1,2}Дробленков А.В.

¹Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова,

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт,
195272, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект д. 72 лит. А.
drobленkov_a@mail.ru

³НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Volumetric reconstruction of kisspeptin-producing nuclei of the hypothalamus in rats

^{1,2}Popkovsky N.A., ¹Lisovsky A.D., ¹Lisovsky D.A., ^{1,2}Bobkov P.S.,
¹Fedorov A.V., ^{1,3}Bayramov A.A., ^{1,2}Drobленkov A.V.

Аннотация. Статья посвящена морфологическому анализу различных частей протяженных кисспептин-продуцирующих ядер гипоталамуса (КПЯГ) у половозрелых крыс. В результате объемной реконструкции наиболее крупного ядра аркуатного комплекса – медиального аркуатного ядра (MArcN) и крупного перивентрикулярного ядра (PevN), а также последующей количественно-морфометрической характеристики их кисспептин-продуцирующих нейронов (после иммуногистохимической идентификации гранул кисспептина) выделены подотделы ядер, являющихся основным источником данных регуляторных белков. Каудальная часть MArcN (на уровне bregma –3,6 mm) и передняя часть PevN (на уровне bregma – 0,2 mm) являются подотделами соответствующих КПЯГ, содержащие наибольшее количество нейросекреторных клеток и тела их наибольшей площади. Перечисленные подотделы КПЯГ предложены в качестве эталона для их последующих морфологических исследований, важных для оценки эффективности терапии различных форм гипогонадизма.

Ключевые слова: кисспептин-продуцирующие ядра гипоталамуса, медиальное аркуатное ядро, перивентрикулярное ядро, объемная реконструкция, нейросекреторные клетки, морфометрия.

Введение. Выработка гипоталамического гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), определяющего половую дифференцировку, ее задержку или патологические нарушения опосредована, главным образом, пре- и постсинаптическими эффектами регуляторных пептидов и ГАМК, которые синтезируют нейроны преоптического и медиобазального комплексов гипоталамических ядер [1, 2]. Кисспептины усиливают электрическое возбуждение ГнРГ-нейронов, потенцируют влияние ГАМК на G-белки

мембран их синапсов [3], тем самым увеличивая экспрессию мРНК и секреторную активность клеток [4].

Несмотря на огромный исследовательский интерес к моделированию мужского и женского гипогонадизма с целью поиска наиболее эффективных фармакологических способов его коррекции [5, 7] в настоящее время отсутствует морфологически обоснованный выбор тех подотделов протяженных КПЯГ, которые могли бы быть предложены в качестве «эталона нормы».

Цель данного исследования – установление основного источника регуляторных пептидов на основании анализа количества, площади тел нейронов и объемной характеристики различных частей КПЯГ.

Материал и методы. Исследовали 50 фронтальных серийных срезов гипоталамуса самцов крыс Вистар в возрасте 6 мес (толщиной 3 мкм) выполненных через одинаковый интервал после окрашивания методом Ниссля. Целые окрашенные фронтальные срезы в составе каждого гистологического препарата фотографировали, используя сканер Rannogamic Viewer (Венгрия). После идентификации в срезах КПЯГ, осуществляемой согласно стереотаксическому атласу [6], при помощи морфометрической программы 3DHISTECH (Венгрия) производили фотографии частей этих ядер стандартной площади (3 x 3мм), которые загружали в программу объемного реконструирования Reconstruct. Объемную реконструкцию КПЯГ и топографически значимых смежных структур составляли, используя функцию сглаживания контура поверхности фигур.

Структурно-топографические особенности КПЯГ были обнаружены в 5-ти подотделах, которые затем были подвержены более глубокому морфологическому анализу. Для верификации доли киспептин-продуцирующих нейронов среди их общего количества в исследованных подотделах КПЯГ выявляли гранулы белков семейства киспептинов (КП), используя мышинные поликлональные антитела (Cloud-Clone Corp., Китай) в концентрации 500 µg/ml. Вторичные биотинилированные антитела применяли из набора VECTASTAIN ABC, США. Связанные антигены проявляли диаминобензидином.

Достоверности различий величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни в программе GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA). Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение. Комплекс аркуатных ядер простирался от середины гипоталамуса до каудальной стенки нижнего кармана III желудочка (рис. 1). Наиболее крупным компонентом аркуатного комплекса было MArCN, имевшее утолщенную часть в области слияния основной полости III желудочка и его нижнего каудального кармана (уровень 1). PevN простиралось от передней стенки III желудочка, которую

оно охватывало наиболее широкой частью (уровень 5), до каудальной части гипоталамуса. Причем на всем протяжении, располагаясь вблизи эпандимы желудочка (уровни 2 – 4), PevN было уплощенным. Непосредственно вблизи основания передней части PevN располагалось срединное возвышение.

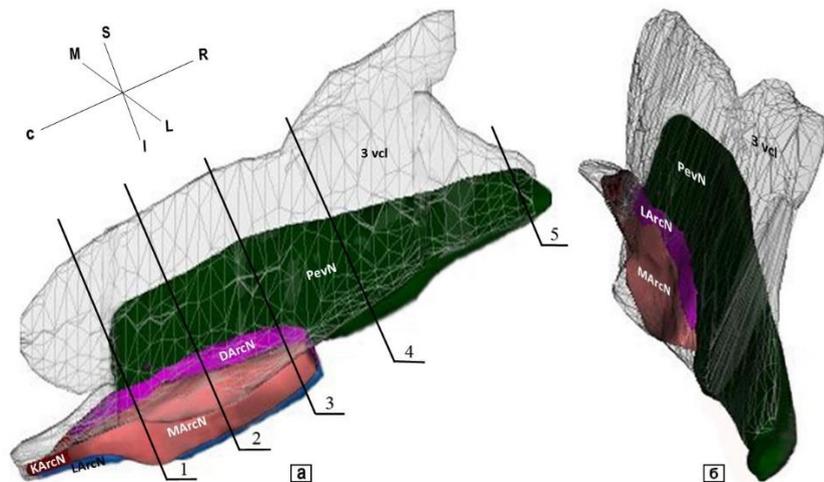


Рис. 1. Объемная реконструкция левосторонних кисспептинергических ядер гипоталамуса: а – сагиттальная проекция и б – фронто-сагиттальная проекция.

Уровни фронтальных срезов, соотнесенные с координатами стереотаксического атласа (Paxinos G., Watson C., 1998): 1 – bregma –3,6 mm; 2 – bregma –2,1 mm; 3 – bregma –1,8 mm; 4 – bregma –1,3 mm; 5 – bregma –0,2 mm.

Обозначения: **KArcN** – каудальное аркуатное ядро, **MArcN** – медиальное аркуатное ядро, **DArcN** – дорсальное аркуатное ядро, **LArcN** – латеральное аркуатное ядро, **PevN** – перивентрикулярное ядро, **3 vcl** – полость третьего желудочка

Наиболее массивным оказалось скопление тел кисспептин-продуцирующих нейронов в каудальной части MArcN (уровень 1). Число нейросекреторных клеток в нем многократно превышало количество клеток не только в остальных подотделах MArcN, но и во всех исследованных частях PevN. Число кисспептин-продуцирующих нейронов в PevN нарастало от двух десятков клеток в каудальном подотделе до четырех-семи десятков в средней части гипоталамуса (уровни 2 – 4; $P < 0,0001$). Наибольшим в PevN было число нейросекреторных клеток в передней части гипоталамуса.

Средние (по размеру) звездчатые (по форме) тела кисспептин-продуцирующих нейронов мало различались по площади в исследован-

ных уровнях среза гипоталамуса. Однако в каудальной части MArcN (уровень 1) нейроны оказались крупнее, чем в передней (уровень 3; $P < 0,0001$). В передней части PevN тела нейросекреторных клеток также были крупнее, чем в средней и каудальной частях этого ядра (уровень 1 – 3; $P < 0,0001$).

Заключение. Основным источником регуляторных белков семейства кисспептинов в гипоталамусе, по данным морфологического анализа, являются каудальная часть MArcN (на уровне bregma –3,6 mm) и передняя часть PevN (на уровне bregma – 0,2 mm). Именно эти подотделы КПЯГ содержат наибольшее количество нейросекреторных клеток и их тела наибольшей площади. В связи с этим перечисленные подотделы КПЯГ предложены в качестве эталона для их последующих морфологических исследований, важных для оценки эффективности терапевтической коррекции различных форм гипогонадизма.

Литература

1. Ojeda S.R., Terasawa E. Neuroendocrine regulation of puberty // *Hormones, Brain and Behavior*. 2002. Vol. 4. P. 589–659.
2. Ojeda S.R., Dubay C., Lomniczi A. et al. Gene Networks and the Neuroendocrine Regulation of Puberty // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2010. Vol. 324. № 1. P. 3–11.
3. Ronnekleiv O.K., Kelly M.J. Kisspeptin Excitation of GnRH Neurons // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2013. Vol. 784. P. 113–131.
4. Novaira H.J., Ng Y., Wolfe A., Radovick S. Kisspeptin increases GnRH mRNA expression and secretion in GnRH secreting neuronal cell lines // *Molec. Cel. Endocrinol*. 2009. Vol. 311. P. 126–134.
5. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и терапевтические возможности // *Обзоры клин. фарм*. 2014. Т.12, вып. 4. С. 3 – 12.
6. Paxinos G., Watson C. The rat brain atlas in stereotaxic coordinates. Fourth Edition. — Elsevier Acad. Press, 1998. Copyright, CD-Rom design by Halasz P.
7. Дробленков А.В., Прошина Л.Г., Юхлина Ю.Н. и соавт. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма <https://elibrary.ru/item.asp?id=32362014> // *Пат. физиол. и эксп. тер*. 2017. Том. 61, № 4. С. 21 – 30.

Психосоматические аспекты коморбидной патологии в перинатальной медицине

¹Попов А.Д., ²Зуевская Т.В., ²Латынцева А.С.

¹Пермский государственный медицинский университет МЗ РФ
614015, г. Пермь, ул. Петропавловская 26, popad@rambler.ru;

²Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40. E-mail: z-alnair@mail.ru

Psychosomatic aspects of comorbid pathology in perinatal medicine

Popov Alexander D., Zuevskaya Tatiana V., Latinceva Aliona S.

Аннотация. Цель исследования – определение предикторов коморбидной патологии («болезни адаптации») на основании динамической оценки механизмов становления пола, репродуктивной функции, гестационной адаптации у женщин с ожирением и дефицитом массы тела. В течение беременности у пациенток с изменённой массой тела и контрольной группы проводилось изучение параметров гомеостаза и механизмов адаптации. У первых выявлено наследственное отягощение по гипертонической болезни, сахарному диабету 2-го типа, атеросклерозу, ожирению, верхнее распределение подкожной клетчатки, непрерывные гестационные осложнения на фоне психовегетативных, нейроэндокринных, метаболических и дисбиотических расстройств. Гестационный стресс-тест позволяет оценить филогенетические особенности механизмов реагирования и онтогенетические риски коморбидной патологии.

Ключевые слова: гестационный стресс-тест, риски коморбидной патологии.

Введение. Неинфекционная заболеваемость является приоритетом медико-социальной политики экономически развитых и приполярных странах, поскольку имеет определяющее значение для инвалидности и смертности населения. Нарушения процессов становления пола, гинекологические заболевания, гестационные осложнения в совокупности, формируют высокие онтогенетические риски гипертонической болезни, сахарного диабета второго типа, метаболического синдрома, острых сосудистых нарушений [1,2,3]. Персонализированный прогноз и ранняя профилактика указанных заболеваний приобретают первостепенное значение [4,5]. Парадигма интегрального анализа и поиска общих механизмов сочетанной патологии безусловна для модели персонализированной медицины в условиях неизбежного увеличения числа коморбидных пациентов. Реакции функциональной системы определяют широкий диапазон адаптационных возможностей, соразмерное и эффективное энергетическое обеспечение. В то же время длительная дезинтеграция системных процессов (в частности, хроническая ановуляция различного генеза),

нарушает принцип саморегуляции, обеспечивая преобладание компенсаторных реакций и значительных затрат энергии. В таких условиях развивается хроническое энергодефицитное состояние и его метаболическое сопровождение, включая изменения пищевого поведения [6].

Цель работы. Выявить вероятные риски и предикторы коморбидной патологии («болезни адаптации») на основании исследования процессов становления пола и репродуктивной функции, гестационной адаптации у женщин с ожирением и дефицитом массы тела.

Методы исследования. Механизмы адаптации изучали у 150 пациенток (проспективное исследование + ретроспективный анализ) с ожирением, ИМТ= $31,12 \pm 0,40$ кг/м² (1-я группа) и 90 – с недостаточной массой тела $18,96 \pm 0,12$ кг/м² (2-я группа). Исследование имело лонгитудинальный открытый характер с параллельной оценкой тех же показателей у 100 беременных контрольной группы гармоничного сложения (ИМТ = $22,0 \pm 0,13$ кг/м²). Репрезентативный отбор при помощи таблицы случайных чисел. Нормальное распределение выборки определили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий при изучении количественных данных проверялась в несвязанных выборках критерием Манна-Уитни, в связанных – парным критерием Вилкоксона. Гипотеза об отсутствии отличий отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Полученные результаты подвергнуты статистическому анализу с применением критериев Стьюдента и Фишера.

Наши представления о механизмах адаптации к беременности в условиях хронического заболевания и субарктических широт базируются на концепции функциональных систем академика П.К. Анохина [7].

На базе многопрофильного лечебно-профилактического учреждения выполнялось проспективное исследование с дальнейшим ретроспективным анализом данных при соблюдении этических норм, изложенных в Хельсинской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС). От всех обследуемых лиц было получено добровольное информированное согласие на участие в комплексном исследовании. Антропометрия проводилась в первом триместре, дополнена морфограммой И. Декура и И. Думика. Исследование вариабельности сердечного ритма осуществлялось по триместрам беременности по протоколу коротких записей (5 минут) в положении лежа на левом боку и сидя, на основании полученных результатов оценивался вегетативный статус и реактивность. Типы адаптивных реакций определяли по методике Л.Х. Гаркави и соавт. (2006).

Результаты. Абсолютное большинство родителей (около 90%) пациенток с ожирением и дефицитом массы тела имели артериальную гипертензию, сочетающуюся с атеросклерозом, ожирением, сахарным диабетом, депрессивными состояниями.

На этапе становления пола различные формы расстройств ритма и характера месячных у пациенток с изменённой массой тела встречались в пять раз чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), достижение оргазма в течении 2-х лет регулярной половой жизни отметили 87% пациенток контрольной группы, 54% – с дефицитом массы тела и 39% – с избыточной массой и ожирением ($p = 0,025$)

Лица контрольной группы были гармонично сложены: окружность грудной клетки (размер А) составила $77,39 \pm 0,24$ см. Женщины первой клинической группы отличались тучностью, имели ИМТ = $31,12 \pm 0,40$ кг/м² ($p < 0,05$), размер А – $93,54 \pm 1,39$ см ($p < 0,05$). У беременных второй группы выявлено несоответствие роста и массы тела: ИМТ составил $18,96 \pm 0,12$ кг/кв.м ($p < 0,05$); размер А до $82,26 \pm 0,69$ см ($p < 0,05$).

У женщин основных групп констатированы облигатные гестационные осложнения: постоянная угроза прерывания, а с началом второго триместра у всех пациенток констатирована гестационная сочетанная гипертензия. Анализ лабораторных показателей у лиц основных групп выявил значительные колебания показателей общего белка, преимущественно на нижней границе нормы с развитием диспротеинемии. Качественные и количественные параметры липидного обмена в пределах возрастной нормы в контрольной группе зарегистрированы у 87% обследованных и лишь у 17% лиц с ожирением и 36% с дефицитом массы ($p = 0,025$). Уровень общего холестерина на 20-й неделе гестации был повышен у беременных первой группы до $6,21 \pm 0,13$ ммоль/л, во второй группе – $5,95 \pm 0,20$ ммоль/л, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы $4,96 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,05$). Повышение содержания липидов происходило за счёт атерогенных фракций, о чём свидетельствуют высокие показатели коэффициента атерогенности: $3,09 \pm 0,12$ в 1-й группе, $2,98 \pm 0,26$ во 2-й группе, по сравнению с $2,02 \pm 0,23$ в контроле ($p < 0,05$). У беременных основных групп, независимо от массы тела, выявлены количественные и качественные изменения липидного обмена, причём более грубые у лиц с дефицитом веса. Содержание глюкозы в крови в первом триместре в первой группе составил $4,55 \pm 0,18$ ммоль/л, во второй – $4,72 \pm 0,19$ ммоль/л, по сравнению с $4,02 \pm 0,17$ ммоль/л в контроле ($p > 0,05$, $p < 0,05$). Транзиторная глюкозурия (при исключённом сахарном диабете) имела место только у беременных с изменённой массой тела во 2 триместре, причём в первой группе у 12%, во второй – у 3%.

Исследование вегетативного гомеостаза в контрольной группе выявило динамическое изменение показателей, формируя преимущественно асимпатикотонический тип реагирования. Параметры лейкоцитарной формулы, отражающие реакцию тренировки и активации преимущественно сопровождали пациенток контрольной группы. У беременных с

изменённой массой тела в первом триместре преобладали стрессовые реакции – 69% (1) и 59% (2), доля которых росла к третьему триместру: 77% (1) и 88% (2) ($P=0,025$).

Выявлено, что уровни катехоламинов и их предшественников в конце второго триместра у 15 беременных с популяционными показателями ИМТ не отличались от параметров здоровых женщин в первой фазе цикла. Величина среднего артериального давления (САД) составила в конце беременности – $85,7 \pm 1,01$ мм рт. ст. ($P < 0,001$; по сравнению с исходными показателями) и была наименьшей среди групп обследованных беременных. Содержание норадреналина оказалось в 6 раз выше, чем у здоровых беременных ($P < 0,001$). Отмечено 3-4-х кратное увеличение диоксифенилаланина у беременных основных клинических групп.

При оценке личностных качеств у 30 беременных контрольной группы, женщин с ожирением и дефицитом массы тела по методике FPI выявлено множество достоверных различий по шкалам: нервозность, депрессивность, возбудимость, раздражительность, реактивная агрессия, стремление к доминантности, эмоциональная лабильность ($p < 0,001$). Контрольная группа формирует портрет более спокойных, уверенных в своих силах, хладнокровных, эмоционально стабильных людей.

При оценке невротических проявлений по методике J.W. Aleksandrowicz у беременных с ожирением и дефицитом массы тела выявлены преобладающие изменения: страхи и фобии, депрессивные расстройства, беспокойство и напряжение, нарушения сна, сексуальные и невротические нарушения, трудности в социальных контактах, ипохондрические нарушения. Исследование по методике coping-механизмов выявило, что беременные с ожирением и дефицитом массы тела преодолевают стрессовые ситуации с помощью обращения, смирения, диссимуляции и оптимизма, в то время как в контрольной группе преобладают сотрудничество, проблемный анализ и оптимизм, что определяет более рациональную и конструктивную стратегию поведения.

Изменения микробных экосистем имелись у 91% беременных основных групп и только у 33% пациенток контрольной группы ($P=0,025$). Характерным для микробного пейзажа кишечника было снижение альфа-разнообразия (лакто-, бифидо- и колибактерий) у 93% беременных с ожирением и 86% лиц с дефицитом массы тела, выявление патогенной микрофлоры у 46% беременных 1-й и 55% – 2-й группы (гемолизирующие стафилококк и кишечная палочка, клебсиелла, дрожжеподобные грибы и т.д.), в то время подобные тенденции зарегистрированы только у каждой десятой обследованной группы сравнения ($P > 0,05$; $P < 0,05$, соответственно). Вагинальный микробиоценоз был в пределах нормы у 14% беременных основных групп и 58% беременных группы контроля ($P=0,025$). Посев мочи дополнил различия в микробной картине у обследо-

дованных: рост различных микробных ассоциаций зарегистрирован у каждой второй беременной основной группы (51%) и только у каждой четвертой (24%) пациентки группы контроля.

Исследования гендерной биомедицины на этапах фило- и онтогенеза, патогенеза нарушений становления пола и репродуктивной функции, гестационных осложнений, достаточно убедительно проявляют общность системных механизмов развития болезней адаптации и репродукции.

Заключение. Гестационная адаптация при ожирении и дефиците массы тела происходит за счёт преобладания реакций стресса, дисбиотических состояний, психоэмоционального напряжения, что является фактором риска развития гипертензивных форм гестоза.

Беременные с изменённой массой тела формируют группу риска по гестационным осложнениям и, в дальнейшем, по гипертонической болезни, сахарному диабету второго типа и метаболическому синдрому. Выявленные закономерности позволяют дополнить модель персонализированной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, формировать программу реабилитации и превентивных мероприятий заблаговременно и целенаправленно.

Литература

1. A. Thannickal; C. Brutocao and all. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endocrinol. 2020;92(4):338-349
2. Shen H, Liu X, Chen Y, et al. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study BMJ Open 2016;6:e013509. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013509
3. Ерина А.М. Ротарь О.П., Орлов А.В., и др. Предгипертензия и кардио-метаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия 2017, 23(3):243-252
4. Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертонии и методы ее коррекции. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2693. doi:10.15829/1728-8800-2020-2693
5. Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеев С. А., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-2758.
6. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. - Новосибирск: Наука.1999. 264с.
7. Анохин П.К. Избранные труды: Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина, 1998. 400 с.

Влияние психоэмоционального состояния на пищевые привычки студентов медицинского института

Прохоров П.Ю.

Медицинский институт Тульского государственного университета,
Тула, проспект Ленина, д. 92 prohorov_71@bk.ru

Influence of the psycho-emotional state on the eating habits of medical students

Prokhorov Pavel Yu.

Medical Institute of Tula State University,
Tula, Lenin prospect, 92 prohorov_71@bk.ru

Аннотация. Формирование пищевых привычек наиболее актуально у молодых людей в процессе обучения в университете. Пандемия Covid-19, стресс и недостаток времени в связи с учебой могут негативно влиять на приверженность студентам принципам рационального питания.

Ключевые слова: пищевые привычки, психоэмоциональное состояние, студенты

Введение. Исследование результатов анкетирования среди 716 студентов университетов Малайзии показало, что у девушек с более выраженными признаками депрессии пищевой рацион реже соответствовал принципам здорового питания, чаще встречались расстройства пищевого поведения [1].

Анализ особенностей питания, уровня тревожности и депрессии у 252 студентов Испанских университетов выявил, что повышение уровня тревожности негативно влияет на приверженность к средиземноморской диете [2].

Психоэмоциональный статус может также влиять на содержание белка в рационе питания молодых людей. При анализе рациона студентов университетов Западной Сибири было обнаружено, что содержание белка у студентов с низким уровнем личностной тревожности было выше, чем у юношей и девушек с высоким уровнем личностной тревожности [3].

Пандемия Covid-19 и связанные с ней ограничения являются дополнительным фактором, способствующим возникновению депрессии у предрасположенных личностей. При изучении результатов опроса среди 1120 респондентов из Турции (старше 18 лет) с апреля по май 2020 года выяснилось, что у 35% опрошенных наблюдались признаки умеренной, у 24% тяжелые признаки депрессии. Увеличилось количество потребления сладких напитков, кондитерских изделий и выпечки, снизился уровень двигательной активности [4].

Целью работы являлось изучение влияния уровня депрессии на пищевые привычки у студентов медицинского вуза.

Материалы и методы. Осенью 2021 года 207 студентов (143 девушки и 64 юношей) 3 и 4 курсов медицинского института ТулГУ в рамках занятий по пропедевтике внутренних болезней и медицинской реабилитации заполняли анкету с использованием модулей опросника ЭССЕ-РФ (информация о респонденте, пищевые привычки) и опросника состояния здоровья (PHQ-9; Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B., 2001). Также молодые люди рассчитывали содержание в своем ежедневном рационе и за неделю белка, отмечая продукты с высоким содержанием: мясо, яйца, рыба, морепродукты, молочная продукция, растительные белки и различные крупы ([https:// fdc.nal.usda.gov](https://fdc.nal.usda.gov)). За норму потребления белка в сутки принимались величины, приведенные в МР Роспотребнадзора: от 75 до 114 г/сутки для юношей; от 60 до 90 г/сутки для девушек [5].

Статистическая обработка выполнялась с использованием MS Office Excel 2016 и включала описательную статистику, двухвыборочный t-тест по Стьюденту с различными дисперсиями. Данные представлялись как $M \pm m$. Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В зависимости от суммы баллов опросника PHQ-9 среди студентов были выделены три группы: отсутствие депрессии (1-4 балла), состояние легкой (5-9 баллов) и умеренной (10-14 баллов) депрессии. Распределение по группам у девушек составило 15%, 43%, 42%; у юношей 44%, 39% и 17% соответственно.

Средний показатель индекса массы (ИМТ) тела у девушек с умеренным уровнем депрессии был выше, чем у девушек с легким уровнем депрессии ($22,6 \pm 0,5$ и $21,3 \pm 0,5$ кг/м² при $p = 0,03$). Средний ИМТ был также несколько выше у юношей с умеренным уровнем депрессии в сравнении с юношами с легким уровнем и отсутствием депрессии ($24,3 \pm 1,1$, $23,0 \pm 0,8$ и $23,5 \pm 0,9$ кг/м²).

Средняя сумма белка за всю неделю была выше у студентов без признаков депрессии ($748 \pm 28,3$ г у юношей и $589 \pm 18,5$ г у девушек) в сравнении с студентами с легким ($665 \pm 37,5$ г при $p < 0,05$ и $519 \pm 14,8$ г при $p = 0,004$) и умеренным ($567 \pm 42,7$ г при $p = 0,002$ и $411 \pm 17,7$ г при $p < 0,001$) уровнями депрессии. Среднее количество белка в выходной день было также выше у юношей и девушек с отсутствием депрессии ($103 \pm 4,1$ и $84 \pm 3,5$ г) по сравнению с юношами и девушками с умеренным проявлением депрессии ($75 \pm 7,9$ г при $p = 0,02$ и $61 \pm 2,7$ г при $p < 0,001$). Количество белка в рационе буднего дня различалось только у юношей: $97 \pm 3,1$ г у юношей без проявлений и $72,5 \pm 6,5$ г с умеренными признаками депрессии (при $p = 0,003$). Среди девушек различий не наблюдалось.

Ежедневное включение в свой рацион 400 г овощей и фруктов отметили 57% девушек без признаков депрессии, 44% девушек с низким и 43% с умеренным уровнем депрессии. Девушки с умеренным уровнем депрессии чаще указывали на отсутствие рыбы и/или морепродуктов в своем еженедельном рационе (56%) по сравнению с девушками с легкими признаками депрессии (39% при $p=0,04$) и с девушками без признаков депрессии (38%). Юноши без признаков депрессии чаще сообщали о содержании в своем еженедельном рационе двух порций рыбы и/или морепродуктов (32%) в сравнении с юношами легкой степени (16%) и умеренной степени депрессии (26%).

Девушки с отсутствием или легкой выраженностью признаков депрессии реже сообщали о ежедневном употреблении сахаросодержащих напитков (20%) в отличие от девушек с умеренной депрессией (32%). Среди юношей различий не было.

Все студенты независимо от пола без признаков депрессии чаще указывали, что не кладут сахар в чай, кофе дополнительно (62% девушек и 50% юношей). 54% девушек с легкой и 50% девушек с умеренной степенью депрессии ответили, что не кладут сахар дополнительно в напитки, среди юношей 44% и 20% соответственно.

Заключение. Индекс массы тела у студентов с минимальным и низким уровнями депрессии был ниже в отличие от студентов с умеренным уровнем депрессии. Среднее количество белка за неделю и в выходной день было выше у студентов без проявлений депрессии.

Включение рекомендуемого количества рыбы и морепродуктов положительно влияет на психоэмоциональное состояние у молодых людей, возможно, это связано с высоким содержанием незаменимых аминокислот в этих продуктах, в частности триптофана и метионина.

Юноши и девушки без признаков депрессии чаще указывали, что не кладут дополнительно сахар в чай и кофе. Низкий уровень депрессии среди девушек благоприятно влияет на включение в ежедневный рацион фруктов и овощей, снижению употребления сладких напитков.

Литература

1. Chin YS, Appukutty M, Kagawa M, et al. Comparison of Factors Associated with Disordered Eating between Male and Female Malaysian University Students. *Nutrients*. 2020;12(2):318. Published 2020 Jan 25. doi:10.3390/nu12020318
2. Carlos M, Elena B, Teresa IM. Are Adherence to the Mediterranean Diet, Emotional Eating, Alcohol Intake, and Anxiety Related in University Students in Spain? *Nutrients*. 2020;12(8):2224. Published 2020 Jul 25. doi:10.3390/nu12082224
3. Проскурякова Л.А., Лобыкина Е.Н. Анализ питания у студентов с различным уровнем личностной тревожности. *Вопросы диетологии*. 2019; 9(4): 17–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2019-4-17-22
4. Karahan Yilmaz S, Eskici G. Evaluation of emotional (depression) and behavioural (nutritional, physical activity and sleep) status of Turkish adults during the

COVID-19 pandemic period. *Public Health Nutr.* 2021;24(5):942-949. doi:10.1017/S136898002000498X

5. Методические рекомендации МР 2.3.10253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». М., 2021. 72 с.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.264.267

Вариабельность ритма сердца студентов и её зависимость от качества сна и уровня физической работоспособности

Путилин Л.В.

Тульский государственный университет, Медицинский институт,
300012, г. Тула, пр. Ленина, д.92. lev.putilin2012@yandex.ru

Heart rate variability of students and its dependence on the quality of sleep and the level of physical performance

Putilin Lev V.

Medical Institute of Tula State University,
Tula, Lenin prospect, 92

Аннотация: Вариабельность сердечного ритма может зависеть от сна и двигательной активности. Степ-тест является методом оценки уровня максимального потребления кислорода, зависящего от величины двигательной активности. Сон может влиять на уровень кардиореспираторного фитнеса. Повышение двигательной активности способно снижать уровень стресса. Изучение их взаимного влияния на студентов медицинского института стало целью этого исследования.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, датский степ-тест, двигательная активность, студенты-медики.

Введение. Математический анализ ритма сердца может быть использован для оценки влияния качества сна на вегетативную нервную систему человека. Так, согласно исследованию, проведенному среди 104 человек (58 страдающих бессонницей и 46 здоровых) и опубликованному в журнале Европейского Общества Исследования Сна, инсомния снижает уровень парасимпатической активности, что выражается в уменьшении относительной мощности волн высокой частоты (HF%). [1]

Вариабельность сердечного ритма может отражать изменения в вегетативной нервной системе, происходящие во время сна под влиянием учащенных приступов апноэ, что может позволить использовать метод математического анализа в качестве дополнительного, а в отдельных случаях единственного инструмента диагностики данной патологии. На основании анализа вариабельности ритма 21 мужчины (средний возраст = 37 лет), проведенного в Институте Реабилитации Торонто, были выявлены более низкие значения RR-интервала и мощности волн высокой

частоты (HF%) в группе с высоким индексом апноэ-гиппноэ по сравнению с группой нормального индекса апноэ-гиппноэ. [2]

Уровень двигательной активности и кардиореспираторного фитнеса может влиять на вариабельности сердечного ритма: 132 подростка с диабетом первого и второго типа прошли обследование в Чикагском Университете Иллинойса при помощи велоэргометрии, а также 24-ч часового холтеровского мониторирования. Подростки, показавшие более низкие значения МПК (VO_2max), а также имевшие невысокий уровень двигательной активности, имели меньшую вариабельность сердечного ритма. [3].

Степ-тест является методом оценки уровня максимального потребления кислорода, зависящего от величины двигательной активности. Так, исследование, проведенное среди 60 взрослых в университете Вероны показало, что значения МПК, полученные при прохождении степ-теста, достоверно не отличались от предполагаемых значений МПК, а также от значений, полученных при помощи велоэргометрии. [4]

Уменьшение длительности сна влияет на когнитивные способности студентов, что выражается в снижении успеваемости и расстройствах внимания и памяти. [5]

Целью данного исследования явилось изучение вариабельности сердечного ритма, качества сна, а также физической работоспособности студентов и их взаимных влияний.

Материалы и методы. В течение 2019 года студенты 4 курса (42 юноши и 94 девушки) прошли различные тестирования, направленные на изучение их вегетативного статуса и работоспособности. Исследования включали в себя МАРС в положении сидя и стоя в течение трех минут, анкетирование с вопросами о качестве сна, а также датский степ-тест, позволяющий определить максимальное потребление кислорода (МПК).

Статистический анализ полученных данных был произведен в программе Excel 2016. Данные представлены как $M \pm SD$.

Результаты исследования. Среди юношей, спавших шесть часов и меньше, показатель МПК (мл/мин/кг) был ниже ($39,4 \pm 3,87$ мл/мин/кг), чем у юношей, спавших больше шести часов ($44,20 \pm 4,04$ мл/мин/кг). В свою очередь, индекс напряжения регуляторных систем был выше у юношей, спавших меньше шести часов ($111,5 \pm 24,73$) в сравнении с однокурсниками, спавшими дольше ($96,0 \pm 20,55$).

Работоспособность среди девушек, выраженная в МПК, не различалась в зависимости от длительности сна ($37,1 \pm 3,50$ мл/мин/кг и $37,4 \pm 2,59$ мл/мин/кг соответственно), но индекс напряжения регуляторных систем также оказался выше среди тех, кто спал меньше шести часов ($118,0 \pm 28,50$), чем у тех, кто спал дольше ($107,6 \pm 30,06$).

Студенты с менее продолжительным сном (<6 часов) были более симпатически активированы, в сравнении с девушками, чей сон также

составлял менее шести часов ($49,4 \pm 6,06\%$ и $31,6 \pm 7,16\%$ соответственно). В свою очередь, студенты и девушки, спавшие от семи до десяти часов, имели одинаково умеренную симпатическую активность ($40,0 \pm 8,05\%$ и $41,8 \pm 5,33\%$).

Симпато-вагальный баланс (LF/HF) был выше у юношей, спавших меньше шести часов ($2,7 \pm 0,47$), и у юношей, просыпавшихся до восьми часов утра ($2,8 \pm 0,5$), чем у юношей, спавших дольше ($2,0 \pm 0,20$) и просыпавшихся позже ($1,9 \pm 0,4$). Среди девушек наблюдалось обратное: симпато-вагальный баланс тех, чей сон составлял меньше шести часов ($1,65 \pm 0,21$), и девушек, просыпавших раньше восьми часов ($1,9 \pm 0,57$), оказался меньше, чем у тех студентов, кто спал больше ($2,54 \pm 0,25$) и просыпался позже ($3,0 \pm 0,36$).

Юноши, обладавшие наибольшим показателем МПК (в среднем $56,2 \pm 2,5$ мл/мин/кг), в ортостатической пробе демонстрировали высочайший процент относительной мощности волн низкой частоты (LF%) – $54,8 \pm 5,84\%$ в сравнении со студентами, чье МПК оказалось на уровне среднего ($46,8 \pm 2,14$ мл/мин/кг) и ниже среднего ($41,5 \pm 1,58$ мл/мин/кг) – $47,5 \pm 4,39\%$ и $47,1 \pm 7,1\%$ соответственно. В свою очередь, симпато-вагальный баланс в положении стоя у юношей с наилучшей работоспособностью оказался гораздо больше ($7,3 \pm 1,4$), чем у юношей со средними ($4,4 \pm 0,5$) и низкими ($5,0 \pm 1,3$) показателями МПК.

Относительное значение волн очень низкой частоты (VLF%) было наименьшим ($30,1 \pm 5,77\%$) среди юношей с показателями МПК не превышающими средние, характерные для их возраста и пола ($46,8 \pm 2,14$ мл/мин/кг), в то время как у девушек самый низкий показатель частотного спектра ($31,3 \pm 6,81\%$), характеризующего звено гуморальной регуляции, наблюдался у студентов с высокой физической работоспособностью ($49,8 \pm 2,08$ мл/мин/кг).

Заключение. Продолжительность сна у юношей может влиять на физическую работоспособность и индекс напряжения регуляторных систем (ИН): студенты, спавшие меньше своих однокурсников, демонстрировали меньшие показатели МПК и более высокие значения ИН.

Менее продолжительный сон может способствовать выраженной симпатической активации у юношей и умеренной – у девушек.

Высокий уровень физической работоспособности может снижать уровень стресса у девушек, а у юношей приводить к гиперреактивности.

Литература

1. Spiegelhalter K, Fuchs L, Ladwig J, Kyle SD, Nissen C, Voderholzer U, Feige B, Riemann D. Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia. *J Sleep Res.* 2011 Mar;20(1 Pt 2):137-45. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00863.x. PMID: 20626615.
2. Vena D, Bradley TD, Millar PJ, Floras JS, Rubianto J, Gavrilovic B, Perger E, Yadollahi A. Heart Rate Variability Responses of Individuals With and Without Saline-

Induced Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2018 Apr 15;14(4):503-510. doi: 10.5664/jcsm.7032. PMID: 29609720; PMCID: PMC5886427.

3. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich BH. Cardiovascular endurance and heart rate variability in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. Biol Res Nurs. 2005 Jul;7(1):16-29. doi: 10.1177/1099800405275202. PMID: 15920000; PMCID: PMC1447599.

4. Pogliaghi S, Bellotti C, Paterson DH. "Tailored" submaximal step test for VO₂max prediction in healthy older adults. J Aging Phys Act. 2014 Apr;22(2):261-8. doi: 10.1123/japa.2012-0171. Epub 2013 May 22. PMID: 23752341.

5. Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. Sleep Med Rev. 2006 Oct;10(5):323-37. doi: 10.1016/j.smrv.2005.11.001. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16564189.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.267.270

Исследование высвобождения дофамина методом быстро-сканирующей циклической вольтамперометрии при электрической стимуляции зоны положительного подкрепления

*^{1,2}Пюрвеев С.С., ¹Лебедев А.А., ¹Сизов В. В., ¹Бычков Е.Р.ч, ¹Лебедев В.А.,
²Брус Т. В., ²Кравцова А. А., ²Глушаков Р.И., ¹Шабанов П.Д.*

¹Институт экспериментальной медицины, ул. акад. Павлова, 12,

²СПбГПМУ Минздрава России ул. Литовская, 2. Санкт-Петербург

Study of dopamine release by fast-scanning cyclic voltammetry during electrical stimulation of the zone of positive reinforcement

*^{1,2}Pyurveev S. S.^{1,2}, Lebedev A. A.¹, Sizov V. V.¹, Bychkov E. R.¹, Lebedev V. A.¹,
Brus T. V.², Kravtsova A. A.², Glushakov R. I.², Shabanov P. D.¹*

¹Institute of Experimental Medicine, st. acad. Pavlova, 12.

²St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, st. Litovskaya, 2, St. Petersburg

Аннотация. Целью работы была разработка метода регистрации выброса дофамина в прилежащем ядре с помощью циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием (FSCV) в ответ на электрическую стимуляцию вентральной области покрышки (VTA), зоны под электродом, которая предварительно протестирована на наличие реакции самостимуляции у крыс. Показано, что навязанная стимуляция зоны положительного подкрепления вызывает стабильные, продолжительные эффекты фазического высвобождения дофамина, и после введения непрямого адrenomimetика фенамина активация высвобождения дофамина соответствует по времени и по силе изменениям параметров самостимуляции.

Ключевые слова: навязанная стимуляция, дофамин.

Введение. Внутримозговая самостимуляция (СС) является одной из известных моделей для исследования механизмов вознаграждения и аддикции [1]. Нейромедиатор дофамин традиционно ассоциируется с нейро-

химическими исследованиями механизмов подкрепления при самостимуляции [2,3]. Развитие FSCV позволило измерять динамику дофамина во временной шкале, соответствующей поведенческим реакциям (т.е. фазическому высвобождению дофамина) [5].

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 9 крысах-самцах линии Вистар. На первом этапе исследований в мозг крысам производили вживление электродов в VTA по координатам [4]. Крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера. Для анализа реакции самостимуляции фенамина гидрохлорид (1 мг/кг, в/бр). На втором этапе крыс наркотизировали. Стеклопластиковый углеродный микроэлектрод погружали в направляющую канюлю на глубину $H = 7,6$ мм в NAc. Активность нейронов оценивали по изменению уровня дофамина методом FSCV в ответ на стимуляцию в VTA. Стимуляцию производили одиночными пачками импульсов с интервалом 3 мин (сила тока 240 мкА, 1 мс, 100 Гц в течение 0,5 сек). Использовали импульс продолжительностью сканирования 10 мс и потенциал удержания – 0,4В, при величине анодного предела +1,3В. Для анализа полученных данных использовали веб-приложение Analysis Kid, созданное лабораторией Hashemi Lab. При завершении всех опытов был произведен морфологический контроль локализации электродов.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что животные нажимали на педаль более 250 раз за 10 мин, и к концу 5-дневной серии экспериментов производили стабильные реакции. На 6-й день регистрировали самостимуляцию до введения фенамина и после его введения в течение 1 ч. Установлено, что число нажатий педали увеличивается к 45 мин после его введения и сохраняется на том же уровне к концу эксперимента (рис. 1).

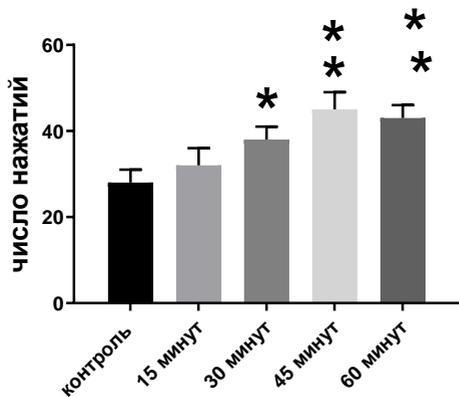


Рис. 1. Изменение числа нажатий педали после введения фенамина.

(столбик 1) – самостимуляция без введения фенамина, (столбик 2) – самостимуляция 15 минут после введения фенамина, (столбик 3) – самостимуляция 30 минут после введения фенамина, (столбик 4) – самостимуляция 45 минут после введения фенамина, (столбик 5) – самостимуляция 60 минут после введения фенамина. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ относительно значений до введения фенамина.

На втором этапе исследований оценивали способность дофаминергических нейронов секретировать дофамин в прилежащем ядре по амплитуде увеличения его уровня в ответ на навязанную стимуляцию зоны самостимуляции VTA. Стимуляция производилась одиночными пачками электрических импульсов, которые подавалась ранее при нажатии педали для самостимуляции в фиксированном режиме в течение серии стабилизации реакции (длительность пачки составляла 0,5 с). Использовали силу тока 240 мкА (2 с, двухфазный, длительность импульса 2 мс). Производили пробные электростимуляции, добиваясь путем коррекции положения регистрирующего электрода по отношению к ранее вживленному электроду выраженных и стабильных признаков высвобождения дофамина. Далее стимуляцию производили длительностью 0,5 секунд через каждые 3 мин в течение 1 ч, затем вводили фенамин в дозе 1 мг/кг в/бр и продолжали регистрацию еще в течение 1 ч.

Навязанная электростимуляция VTA вызывало увеличение содержания дофамина в течение 2 секунд с максимальной амплитудой 4 нА (5 нмоль ДА). Введение фенамина на фоне стимуляции зоны положительного подкрепления увеличивало как длительность сигнала до 5 секунд, так и амплитуду до 18 нА, что соответствует количеству ДА 20 нмоль. Максимально данная реакция была выражена на 45 минуте.

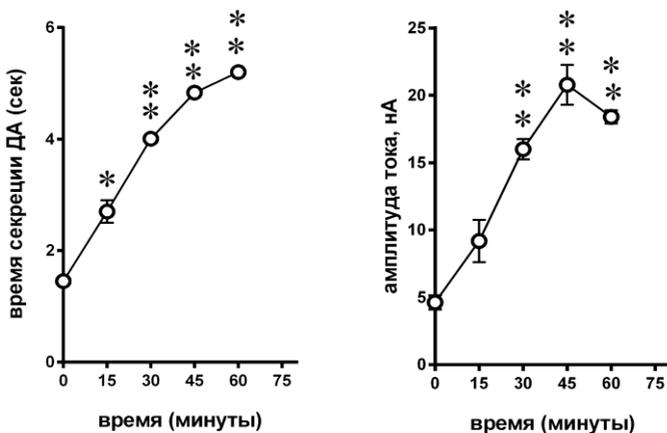


Рис. 2. Продолжительность (А) и амплитуда (В) пика дофамина в оболочке прилежащего ядра в зависимости от времени после внутрибрюшинного введения фенамина 1 мг/кг

Контролем служат данные, представленные после электрической стимуляции, далее 15, 30, 45 и 60 минут после внутрибрюшинного введения фенамина.

Заключение. Таким образом, было показано, что стимуляция зон ВТА вызывает стабильные, продолжительные эффекты фазического высвобождения дофамина, и после введения фенамина активация высвобождения дофамина соответствует по времени и по силе изменениям параметров самостимуляции, наблюдаемым после введения вещества. Это дает основания для применения данного метода, состоящего из двух последовательных этапов: 1. исследование реакции самостимуляции и 2. регистрация высвобождения дофамина с помощью, быстро-сканирующей циклической вольтамперометрии у наркотизированных животных. Такой подход также имеет перспективы для стандартизации протоколов оценки действия сенсорных и фармакологических агентов на дофамин-зависимые формы поведения.

Литература

1. *Lebedev A.A., Bessolova Yu.N., Efimov N.S., Bychkov E.R., Droblenkov A.V., Shabanov P.D.* Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats *Research Results in Pharmacology*. 2020. 6(1): 81-91. doi.org/10.3897/rpparmacology6.52180
2. *Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С., Крюков А.С., Карпова И.В., Пюрвеев С.С., Дробленков А.В., Шабанов П.Д.* Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 18(2): 123-130. 2020. <https://doi.org/10.7816/RCF182123-130>
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. Санкт-Петербург. 2002. 208 с
4. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinate. 4-th ed. G. Paxinos, C. Watson. –Sydney, Orlando, San Diego, New-York, Austin, London, Montreal, Toronto : Academic press. 1998.
5. *Rodeberg N. T., Johnson J.A., Bucher E.S., Wightman R.M.* Dopamine Dynamics during Continuous Intracranial Self-stimulation: Effect of Waveform on Fast-Scan Cyclic Voltammetry Data *ACS Chem Neurosci*. 2016 Nov 16; 7(11): 1508–1518. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.6b00142>

Нейропротекторные эффекты модуляторов протеинкиназы СК2

Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д.

Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова 12; reichardt@mail.ru

Neuroprotective effects of protein kinase CK2 modulators

Reykhardt Boris A., Shabanov Peter D.

Institute of Experimental Medicine,
197376, St. Petersburg, acad. Pavlova st., 12; reichardt@mail.ru

Аннотация: Многофункциональная протеинкиназа СК2 является молекулярной мишенью этимизола и его структурных аналогов, которые оказывают выраженное защитное действие на животных моделях окислительного стресса и апоптоза. Рассматриваются белки-мишени СК2, опосредующие ее антиоксидантные и антиапоптотические функции, глобальная роль СК2 в жизнеобеспечении клетки, и целесообразность вовлечения СК2 в фармакотерапию нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: мозг, окислительный стресс, апоптоз, протеинкиназа СК2.

Введение. В 1960-е годы в отделе фармакологии ИЭМ были синтезированы производные кофеина, среди которых наибольшую известность получил препарат этимизол, некоторое время использовавшийся в клинике в качестве дыхательного analeptika. В дальнейшем, среди этих соединений были выявлены вещества с положительным влиянием на долговременную память. Стимулятор памяти этимизол повышал сохранение условных рефлексов у крыс и стимулировал формирование искусственных связей у человека [1, 2]. В 2000-е годы было установлено, что действие этимизола и его структурных аналогов (САЭ) связано с модуляцией активности протеинкиназы СК2. САЭ в опытах *in vivo* и *in vitro* стимулировали активность СК2 и синтез РНК [2]. По этому признаку этимизол и САЭ были отнесены к группе ноотропов [3]. Это послужило основанием для дальнейшего изучения нейропротекторных свойств САЭ.

Материалы и методы. Мы использовали классические модели для изучения нейропротекторного потенциала модуляторов СК2: (1) обучение у старых животных, (2) адаптация к гипобарической гипоксии, и (3) хлоридин-индуцированное нарушение эмбриогенеза [2]. Все эти модели объединяет высокий окислительный стресс, который: (а) является важнейшей причиной старения мозга и возрастных когнитивных дефицитов; (б) определяет выживаемость животных при гипоксии различного генеза; (с) в условиях осложненного эмбриогенеза служит фактором поврежде-

ния ДНК, стимулирует эмбриональную гибель, аномалии развития, и нарушения памяти и поведения в постнатальном периоде.

Результаты и их обсуждение. Установлено: (1) у старых крыс-самцов (17-24 мес.) активность СК2 хроматина нейронов коры и гиппокампа была снижена, тогда как стимуляторы СК2 вызывают дополнительный прирост активности СК2, транскрипции и памяти; (2) в повторных тестах с острой гипоксией не только активаторы, но и ингибиторы СК2 повышали выживаемость животных; (3) при индукции генотоксического стресса у крыс-эмбрионов, ингибиторы СК2 оказывали защитное действие, а стимуляторы СК2 повышали повреждающее действие хлорида, усиливая дефициты развития и нарушения поведения в постнатальном периоде [1, 2].

Согласно современным представлениям, окислительный стресс является универсальной клеточной реакцией на действие самых разнообразных неблагоприятных факторов внешней среды (психоэмоциональный стресс, гипоксия, голодание, действие высоких и низких температур, тяжелых металлов, патогенных микроорганизмов, и т.д.). Например, медиаторы психоэмоционального стресса – катехоламины являются источником цитотоксичных продуктов, а кортизол осуществляет транскрипционную репрессию NFκB-зависимых генов выживания. Более того, в физиологических условиях окислительный стресс служит мощным индуктором генной экспрессии и неосистемогенеза в клетках мозга.

С точки зрения системных физиологов, изменение условий внешней среды стимулирует процесс дисадаптации (маркером которого является окислительный стресс) и активирует «ранние» гены, обеспечивающие многообразие ответов на внешние стимулы. При этом происходит селекция проб, и формирование новых признаков, навыков, или поведенческих актов. В противном случае включаются гены апоптоза [4].

К настоящему времени известны основные фигуры клеточной системы, отвечающей за процесс выживания, и их антагонисты – стимулирующие процесс пролиферации и терминальной дифференцировки. Обе эти системы активируются в неблагоприятных условиях внешней среды. Однако, если остановка клеточных делений, и запуск антирадикальных и антиапоптозных мероприятий – способствуют сохранению популяции клеток; то продолжение клеточных делений приводит к накоплению ошибок и неизбежно заканчивается клеточной смертью. К таким системам относят противоапоптозный каскад NFκB и каскад стресс/митоген-активируемых киназ – MAP-Jun. Так, генами-репортерами NFκB являются ферменты антирадикальной защиты (Cu/Zn-супероксиддисмутаза, каталаза 1-3, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, тиоредоксинредуктаза); шапероны (hsp60, hsp70, hsp90, BiP/Grp78), и фолдазы (протеиндисульфидизомераза, пептидилпролил-

cis/trans-изомеразы); в то время как, сигнальный путь MAP-Jun стимулирует гены пролиферации и морфорегуляторные гены. В конечном итоге, выживание или гибель клетки зависит от баланса этих двух систем, третьей стороной в котором выступает «страж генома» – белок p53. Примечательно, что все компоненты этой системы находятся под строгим контролем со стороны клеточного окружения, включающим фосфорилирование различными протеинкиназами, среди которых значительную долю выполняет СК2-зависимое фосфорилирование.

Многофункциональная протеинкиназа СК2 (casein kinase II) является мощнейшим генератором процесса фосфорилирования белков, выполняя до 25-30% всех фосфопротеомных реакций в геноме млекопитающих [5]. Особенно велика активность СК2 в митотических клетках и гиппокампе. Отличительными особенностями СК2 являются высокая конституционная активность, способность использовать АТФ и ГТФ в качестве доноров фосфата, и множественность белков-субстратов. При этом значительную долю мишеней СК2 составляют белки, входящие в состав про/антиапоптозных сигнальных каскадов, белки антиоксидантной защиты, ключевые регуляторы пролиферации и апоптоза, ферменты метаболизма ДНК и факторы репарации ДНК. О критической роли СК2 в выживаемости клеток свидетельствуют данные мутационного анализа. Так, деплеция генов каталитических субъединиц СК2 приводит к формированию летального фенотипа [5, 6].

СК2 вовлечена в реализацию стресс-ответа, дополнительно фосфорилируя MAP-JUN-киназу и транскрипционный фактор (ТФ) c-Jun, Akt-киназу каскада NFκB, и сам ТФ NFκB. СК2 путем активации ядерного редокс-фактора Ref1 стимулирует восстановление целого ряда ТФ, активность которых падает при действии АФК. Более того, СК2 может фосфорилировать рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов в отсутствие лиганда, например, при гормональных дефицитах. Таким образом, СК2 стимулирует прохождение любых сигналов в клеточное ядро, оправдывая свое определение – «неспецифический эффектор» геной экспрессии [5, 6, 7].

СК2 противодействует киллер-рецептору опосредованным и митохондриальным механизмам клеточной гибели: (а) ингибируя ТФ CHOP (DNA damage-inducible transcript 3), стимулирующий экспрессию рецепторов смерти в условиях массивного повреждения белков; (б) активируя антиапоптозный белок ARC, ингибирующий сборку комплекса DISC и активацию каспаз; (в) предотвращая процессинг апоптозного белка Bid, играющего ключевую роль в формировании митохондриальных пор высокой пропускной способности [5, 6].

Белок p53 – интегрирует проапоптозные и антиапоптозные сигналы. Если преобладают первые, p53 включает механизмы рецепторной или митохондриальной гибели. В физиологических условиях p53 связан с

белком-супрессором MDM2 и гипоксия-индуцированным фактором HIF1. CK2 контролирует активность всех трех компонентов этого комплекса, адаптируя его работу к конкретной клеточной ситуации.

При повреждении ДНК протеинкиназа CK2 диссоциирует из транскрипционного комплекса и запускает механизмы репарации. CK2-зависимое фосфорилирование скаффолда MDC1 (Mediator of DNA damage checkpoint protein 1) стимулирует сборку комплекса MRN, включающего эндонуклеазу Mre11, структурный белок хроматина Rad50, содержащий Zn-крюк, и адаптерный белок Nbs1, рекрутирующий эффекторную киназу ATM. MRN связывает свободные концы ДНК и передает сигнал к киназам – ATM и DNK-ПК, и далее к факторам репарации и выживания, или к белку p53, который запускает апоптоз при значительном повреждении ДНК. Мишенью CK2 также является скаффолд XRCC4 (X-ray repair cross-complementing protein 4), который рекрутирует эндонуклеазы, осуществляющие процессинг поврежденного участка; а затем ДНК-полимеразу и ДНК-лигазу IV, которые надстраивают и сшивают свободные концы ДНК. В последние годы CK2 стали рассматривать, как важнейший регулятор выживаемости клеток [6].

Заключение. Активность CK2 является мощным фактором, контролирующим работу генома (транскрипция, репликация, и репарация ДНК) в активно-делящихся клетках. Более того, исследования последних лет свидетельствуют, что CK2 играет важную роль и в функционировании клеток мозга. Автономная активность CK2, видимо, выступает на первый план в условиях дефицита и дисбаланса внешней регуляции (действие повреждающих факторов, дефициты гормонов и митогенов). Это подтверждают результаты наших исследований на животных моделях, демонстрирующие высокий нейропротекторный потенциал модуляторов CK2 в условиях окислительного стресса и апоптоза. В целом, активность CK2 представляется мощным автономным генератором, обеспечивающим базальное течение процесса фосфорилирования белков, в то время как рецептор-управляемые протеинкиназы (PKA, PKC, СаМКII-IV), предположительно, обеспечивают более тонкую настройку клеточных функций и модулируют активность CK2 по неизвестному пока механизму. Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности вовлечения CK2 в терапию воспалительных и нейродегенеративных заболеваний различного генеза.

Литература

1. Рейхардт Б.А., Куликова О.Г., Сапронов Н.С. Терапевтический потенциал модуляторов протеинкиназы CK2. Вестник АМН. 2002. Т. 12, С. 20–24.
2. Рейхардт Б.А., Сапронов Н.С. Этимизол: новый взгляд на старый препарат. Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70, № 3. С. 62–68.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Эксперим. и клин. фармакол. 1998. Т. 61, № 4. С. 3–9.

4. Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти. ЖВНД. 1997. Т. 47, № 2. С. 261–80.

5. Pinna L.A. Protein kinase CK2: a challenge to canons. J. Cell Sci. 2002. V. 115, N 20. P. 3873–3878. doi:10.1242/jcs.00074.

6. Roffey S.E., Litchfield D.W. CK2 Regulation: Perspectives in 2021. Biomedicines. 2021. V. 9, N 10. 1361. doi: 10.3390/biomedicines9101361

7. Володина Ю.Л., Штиль А.А. Казеинкиназа 2 – универсальный регулятор выживаемости клеток. Мол. Биол. 2012. Т. 46, № 3. С. 423–433.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.275.278

Стресс и суицидальное поведение (эпигенетическая модель)

Розанов В.А.

Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, наб. Макарова, 6, г. Санкт-Петербург; РФ, v.rozanov@spbu.ru

Stress and suicidal behavior (epigenetic model)

Rozanov Vsevolod A.

Аннотация. Обсуждается роль эпигенетических феноменов как связующего звена между быстро изменяющимся социальными условиями и нарушениями психического здоровья, а также суицидальным поведением. Накапливается все больше данных о том, что субъективно ощущаемый стресс и сопутствующие ему депрессия, тревога и другие расстройства становятся самостоятельным фактором стрессовых переживаний, что влечет за собой множество биологических последствий в виде эпигенетического программирования реактивности системы стресс-реагирования и поведенческих отклонений. Предлагается гипотеза, объясняющая рост самоубийств среди молодежи с позиций эпигенетического программирования с возможностью трансгенерационной передачи уязвимого фенотипа.

Ключевые слова: психосоциальный стресс, эпигенетика, самоубийство.

Введение. Смертность от самоубийств растет во всем мире линейно в течение последних 40-50 лет, причём наиболее выражено среди молодых мужчин. Этот рост обоснованно связывают с нарастающим уровнем стресса, который испытывает человечество. Источником стресса является современная социальная среда, подпитываемая доминирующей экономической моделью, с её постоянно растущим неравенством, пропагандой потребления и конфликтным потенциалом. Это влияние усиливается другими факторами, в частности нарастающим одиночеством в силу демографических проблем и кризиса семьи, информационными перегрузками, недостатком физической активности, урбанизацией и «сжатием времени» [1].

Как любая стресс-реакция, субъективно ощущаемый стресс реализуется посредством консервативных биологических механизмов с вовлечением множества мозговых структур и всей системы нейроэндокринной

регуляции организма. Длительный стресс создает аллостатическую нагрузку на организм, одним из наиболее частых проявлений которой становятся нарушения психического здоровья – хроническая тревога, депрессия, нарушения сна, когнитивные нарушения и суицидальное поведение. В настоящее время накапливаются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что изменения в социальной среде и вызываемый ими стресс провоцируют устойчивые изменения активности генов, которые способны к трансгенерационной передаче. Так, например, психологическая травма при беременности модулирует повышенную реактивность систем стресс-реагирования ребенка, а травматические события детства предопределяют отдаленные нарушения физического и психического здоровья. Эпигенетические стресс-индуцированные феномены при этом могут стать фактором депрессии, тревоги, личностных расстройств, зависимостей и суицидальности, возникающих на более поздних стадиях жизни человека [2-5].

Ежедневные социальные ситуации (низкий социо-экономический статус, социальная изоляция, нестабильность) не только влияют на экспрессию генома, активируя сотни провоспалительных генов в лейкоцитах и подавляя гены иммунной защиты от вирусов, но и создавая еще один – поведенческий – контур поддержания нездорового образа жизни. Под этим понимается «аллостатическое поведение» - самоидентификация с определенной социальной нишей, в которой культивируются ангедония, депрессия, враждебность и поведение, направленное на получение немедленного вознаграждения (наркотизация, алкоголизация) [6]. Все это – результат постепенного изживания из общества реальных угроз (травма, нападение, агрессия, угрозы физического характера) и их замещение современными субъективно воспринимаемыми угрозами (неравенство, городское перенаселение, нестабильность, перегрузки, информационное давление, страх перед будущим, одиночество и т.д.) [6]. Таким образом, приходит понимание того, что ощущение стресса, в том числе ожидание неприятностей, тревога и депрессия являются столь же действующими в плане биологических эффектов факторами, как и неблагоприятное жизненное событие или травма. Интересно в связи с этим отметить, что метилирование промотора гена BDNF более тесно ассоциировано с суицидальными мыслями, чем с числом реальных негативных событий жизни [7]. Аналогично, выраженность депрессии у школьников в большей степени связана с субъективным ощущением стресса, чем с реальными событиями (неприятности в семье, физическое насилие или потери) [8].

Таким образом, стресс формирует систему реагирования на стресс, которая определяет уязвимость к новому стрессу (уязвимый фенотип) [8]. Опыт ранних событий и самосознание (когнитивистская оценка и переоценка способности справляться с угрозами) инкорпорируются в биоло-

гические системы в виде эпигенетических меток [9]. Бесконечное число прямых и обратных связей между социумом, индивидуумом, опытом, памятью и биологическими системами создают сложную картину взаимодействий.

Результаты исследования. На основании описанных моделей и их клинических подтверждений, нами предлагается гипотеза о центральной роли эпигенетических феноменов как причины роста суицидального поведения среди молодежи (рис/).



Рис. Эпигенетическая модель, объясняющая рост самоубийств в человеческой популяции за последние 40-50 лет.

Самоубийство как многофакторное явление, включающее экзистенциальные, психологические, поведенческие, когнитивные, социальные и биологические причины, возможно, в наибольшей степени отражает роль этих взаимодействий. Человечество живет в необычайно измененных условиях, и переход к этим изменениям произошел исключительно быстро в историческом масштабе. Эпигенетические явления, как связующее звено между быстро меняющимся миром и адаптивными биологическими системами, участвуют в этом неблагоприятном развитии событий.

Об этом говорят эпигенетические находки при суицидальности, касающиеся целого ряда нейромедиаторных систем, самой системы стресс-реагирования (рецепторы к кортизолу в нейронах) и сигнальных си-

стем нервных клеток. Играют ли они некую центральную роль, или выполняют функцию лишь одного из механизмов, пока неясно.

Заключение. Можно предположить, что изменение характера стресса, его эволюция от субъективно ощущаемого пессимистического «отсутствия перспектив» к стрессу реальной жизни, с его неминуемым напряжением всех сил организма, но в ожидании благоприятных изменений, сможет переломить сложившуюся тенденцию с суицидами среди молодежи.

Литература

1. McEwen B. Brain on stress: How the social environment gets under the skin // *Proceedings of National Academy of Sciences*. 2012. V.109, suppl.2. P.17180-17185.
2. Crews D. Epigenetics, brain, behavior and environment // *Hormones*. 2010. V.9(1). P.41-50.
3. McGowan P.O., Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes // *Neurobiology of Disease*. 2010. V.39(1). P.66-72
4. Hing B., Gardner C., Potash J.B. Effects of negative stressors on DNA methylation in the brain: implications for mood and anxiety disorders // *American Journal of Medical Genetics. B Neuropsychiatric Genetics*. 2014. V.165B(7). P.541-554.
5. Kaminsky Z., Petronis A., Wang S.C. et al. Epigenetics of personality traits: an illustrative study of identical twins discordant for risk-taking behavior // *Twin Research and Human Genetics*. 2008. V.11(1). P.1-11.
6. Cole S.W. Human social genomics // *PLOS Genetics*. 2014. V.10(8). e1004601
7. Kang H.J., Kim J.M., Lee J.Y. et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients // *Journal of Affective Disorders*. 2013. V.151(2). P.679-685.
8. Рахимкулова А. С., Розанов В. А. Связь проблем психического здоровья подростков с субъективным переживанием стресса // *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2020. Т.20(3). С.18-27.
9. Hunter R.G., McEwen B.S. Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation // *Epigenomics*. 2013. V.5(2). P.177-194.
10. Getz L., Kirkengen A.L., Ulvestad E. The human biology – saturated with experience // *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011. V.8;131(7). P.83-87.

Особенности психоэмоционального состояния и когнитивных функций жителей Магаданской области пожилого возраста

Рябова М.А.

Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН,
685000, Магадан, пр.Карла Маркса, 24, may_mi@mail.ru

Characteristics of the emotional state and of the cognitive functions among the elderly of the Magadan region

Ryabova Mariam A.

Scientific Research Center “Arktika” Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (SRC “Arktika” FEB RAS), Magadan, Russia

Аннотация: в статье представлены результаты исследования психоэмоционального состояния и когнитивных функций мужчин и женщин пожилого возраста Магаданской области. Рассмотрены вопросы профилактики когнитивных нарушений. Выявлено, что у более половины обследуемых психоэмоциональное состояние характеризуется нервно-психической дезадаптацией, психоэмоциональной неустойчивостью, низкими адаптивными свойствами центральной нервной системы. У 33% обследуемых фиксируется повышенный уровень личностной тревожности. У 25% отмечается снижение оперативной зрительной памяти.

Ключевые слова: память, тревожность, когнитивные функции, пожилой возраст.

Введение. В демографическом составе населения страны происходят существенные изменения, вследствие увеличения продолжительности жизни растет доля пожилых людей, эти демографические тенденции связаны с актуальными проблемами сохранения здоровья и повышения качества жизни людей старшего поколения, что в значительной степени обусловлено степенью сохранности психического здоровья и когнитивных функций головного мозга. Распространенность когнитивных нарушений среди людей пожилого возраста достигает 25%, в том числе у 17% выявляются легкие и умеренные нарушения когнитивной сферы, у 8% пациентов диагностируются тяжелые когнитивные нарушения, достигающие степени деменции [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований с 2006 г. количество пациентов, страдающих деменцией увеличилось в 2 раза и в настоящее время составляет более 55 миллионов, при этом к 2050 г. общее количество человек, страдающих деменцией, составит около 139 миллионов [3]. Кроме того, фактор длительного воздействия комплекса экстремальных климатогеографических факторов Севера оказывает значимое влияние на психическое здоровье и психоэмоциональное состояние жителей-северян старшего возраста [2]. Со-

хранение и укрепление психического здоровья населения северных территорий является актуальной задачей.

Организация и методы исследования. В рамках психофизиологического исследования проводилась оценка психоэмоционального состояния и когнитивных функций мужчин и женщин пожилого возраста Магаданской области, рассмотрены меры профилактики когнитивных нарушений. Обследованы мужчины и женщины, проживающие в Магаданской области, 12 человек, средний возраст $65 \pm 0,59$ лет, в составе группы участников пилотного проекта «Колымское долголетие», предусматривающего посещение научно-популярных лекций о здоровом образе жизни и здоровьесберегающих технологиях, а также участие в программе нейрокогнитивного тренинга. Для оценки психоэмоционального состояния и когнитивных функций были использованы следующие методы: шкала нервно-психической адаптации (НПА), шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI), методика «Память на образы». Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и их обсуждение. Наличие невротических и неврозоподобных симптомов в эмоционально-аффективной сфере изучали с помощью шкалы нервно-психической адаптации (НПА). Процентное распределение по тесту НПА показало, в среднем, нервно-психическую неустойчивость обследуемых мужчин и женщин: в «группу риска» с неблагоприятными прогностическими признаками по состоянию психического здоровья относится более половины обследуемого контингента 58%. Уровень тревоги определяли методикой Спилбергера-Ханина (ситуативная тревожность – СТ, личностная тревожность – ЛТ). Данные стандартизированных бланковых методик показали, что уровень СТ и ЛТ в основном, в средних пределах нормы СТ – у 58% и ЛТ – у 67% обследуемых. Низкий уровень СТ – у 33%, высокая тревожность у 8%. Низкий уровень ЛТ не зафиксирован ни у одного из обследуемых при этом показатели высокой личностной тревожности выявлены у 33%. Для оценки кратковременной зрительной памяти использовалась методика «Память на образы». Сопоставление данных по количеству воспроизведенных образов с нормативными значениями, показало у 25% обследуемых низкий уровень объема кратковременной зрительной памяти, у 75% контингента данные соответствуют норме (больше 6), что в целом характеризует оптимальную эффективность мнемических процессов у большинства контингента женщин и мужчин пожилого возраста. Таким образом, более половины обследуемых женщин и мужчин пожилого возраста характеризуется нервно-психической дезадаптацией, включающей наличие признаков стресса и психоэмоциональной неустойчивости. У трети обследуемых фиксируется повышенный уровень личностной тревожности, кото-

рый определяет устойчивые характеристики тревожного психического состояния и выступает показателем слабости нервной системы и неустойчивости нервных процессов. У четверти обследуемых регистрируется нарушение когнитивных мнемических функций.

По данным исследований в старшей возрастной группе когнитивные расстройства взаимосвязаны с нарушениями эмоциональной сферы: патологическими изменениями настроения и тревожным расстройством [1]. Снижение процессов внимания и памяти в комплексе с нарушениями нервно-психической адаптации и повышенной личностной и ситуативной тревожности является фактором снижения психического здоровья и риском развития психической дезадаптации, что в свою очередь может приводить к неблагоприятным последствиям для психического здоровья человека. Значительное улучшение качества жизни пациентов с когнитивными и эмоциональными нарушениями связано с применением методов нейрокогнитивного тренинга. Целью нейрокогнитивного тренинга является профилактика, коррекция, сохранение и развитие когнитивных функций: оперативной памяти, произвольного и непроизвольного внимания, восприятия, мышления и речи. Согласно эмпирическим исследованиям, когнитивные нарушения, не достигающие тяжелой степени (когнитивные нарушения легкой и умеренной степени), поддаются коррекции в процессе нейрокогнитивного тренинга [1]. Именно легкие когнитивные нарушения могут быть выявлены при клинико-психологическом и психофизиологическом исследовании при изменении тестовых норм. С целью профилактики и коррекции когнитивных нарушений обследуемым было рекомендовано выполнение комплекса упражнений, включенных в программу нейрокогнитивного тренинга. Программа нейрокогнитивных упражнений включает компоненты моторной и когнитивной части. Моторная часть представлена рекомендациями по выполнению ежедневных аэробных нагрузок (физические упражнения низкой интенсивности, например, ежедневные пешие прогулки), а также упражнений на мелкую моторику (комплекс упражнений гимнастики для пальцев). В дополнение к упражнениям обследуемым рекомендовано включать различные виды хобби, связанные с развитием мелкой моторики, например, ручное шитье, вышивка, вязание, резьба по дереву, лепка и др. Когнитивная часть включает рекомендации по выполнению упражнений на развитие конкретных психических функций: памяти, внимания, мышления, речи, пространственного восприятия, например, группа обследуемых осваивала использование приемов мнемотехники для улучшения функций оперативной памяти в повседневной жизни. В группе поддерживался положительный эмоциональный фон: пожилые участники с интересом воспринимали лекционный материал и с готовностью реагировали на выполнение заданий тренинга. По результатам обратной связи от участников тре-

нинга отмечена стабилизация психоэмоционального состояния, повышение мотивации к освоению интеллектуальных видов деятельности, улучшение мыслительных способностей, повышение коммуникативной активности.

Заключение. Таким образом, при проведении психофизиологического исследования были выявлены особенности психоэмоционального состояния и когнитивных функций обследуемых женщин и мужчин пожилого возраста, характеризующееся нервно-психической дезадаптацией, наличием признаков стресса, низкими адаптивными свойствами центральной нервной системы, повышенным уровнем тревожности, нарушением когнитивных мнемических функций и снижением оперативной памяти. Сочетание эмоциональных и когнитивных нарушений является фактором снижения психического здоровья и риском развития психической дезадаптации в пожилом возрасте. Профилактика когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста состоит в проведении ранней комплексной психофизиологической диагностики психоэмоционального состояния и когнитивных функций, предоставлении информации о когнитивных нарушениях и мерах их предупреждения, организации и проведении специальных занятий для улучшения познавательных процессов.

Литература

1. Антоненко Л. М. Когнитивные и эмоциональные нарушения в среднем возрасте: вопросы диагностики и лечения / Антоненко Л. М., Парфенов В. А. // Медицинский совет. 2015. № 10. С. 22-27.
2. Бартош Т.П., Максимов А.Л., Бартош О.П., Мычко М.В. Нейродинамические показатели старшеклассников различных этнических групп Магаданской области // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 2. С. 51-58.
3. World Alzheimer Report, 2015. [Электронный ресурс] – Режим доступа: URL: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/> (дата обращения: 10.05.2022).

Влияние рифампицина на уровень мРНК ключевых генов TLR4-зависимой сигнализации в прилежащем ядре мозга длительно алкоголизированных крыс

¹Скабелкин Д.А., ^{1,4}Айрапетов М.И., ^{2,3}Ереско С. О.ч, ⁴Шабанов П.Д.

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗРФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; skabelkindanila7@gmail.ru

²Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

³Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет МЗРФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14;

⁴Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12;

The effect of rifampicin on the level of mRNA of key genes of TLR4-dependent signaling in the nucleus accumbens of the brain of long-term alcoholized rats

Skabelkin D.A., Airapetov M.I., Eresko S.O., Shabanov P.D.

Анотация: Длительное употребление этанола повреждает ряд структур головного мозга, в том числе нейродегенеративный процесс отмечается и в области прилежащего ядра. Предполагается, что система Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) может быть вовлечена в эти события [1,2]]. Рифампицин, воздействуя на каскады реакций врожденного иммунитета [3,4], рассматривается как потенциальный препарат для минимизации последствий нейровоспалительного процесса, активируемого TLR4 [5].

Ключевые слова: нейровоспаление, рифампицин, воздействие алкоголя, TLR4.

Цель исследования: Оценить уровень мРНК ключевых генов системы TLR4 в прилежащем ядре мозга, а также произвести коррекцию этих механизмов.

Материалы и методы: работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (n=24, в группе по 8 крыс). Моделирование алкоголизации осуществлялось посредством инъекций 20%-го р-ра этанола на протяжении 2 мес. Далее выполнялись внутривентрикулярные инъекции рифампицина (100 мг/кг) в течение 7 дней, группа контроля получала инъекции физ. р-ра. По окончании опыта были взяты образцы головного мозга для последующего анализа экспрессии целевых генов. Суммарная РНК была выделена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена набором «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, Россия), праймеры

(BioVeagle, РФ). Данные были посчитаны методом 2ΔΔСТ и статистически обработаны. В качестве статистического критерия достоверности использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования: Длительная алкоголизация (2 мес.) повысила уровень мРНК TLR4 в 1,8 раз ($p < 0.05$) в прилежащем ядре мозга, содержание мРНК Hmgb1 (эндогенный агонист TLR4) также было повышено 1,9 раз ($p < 0.05$), в 1,3 раза ($p < 0.05$) был повышен уровень мРНК гена Mvd88 (адаптерный белок TLR4, запускающий сигнальный каскад реакций), при этом уровень мРНК Ticam (ген другого адаптерного белка, запускающего иной сигнальный путь) был снижен в 2,1 раза ($p < 0.05$). Уровень мРНК провоспалительных цитокинов IL1 β и CCL2 повышены на 30% и в 2 раза, соответственно. Введение инъекций рифампицина (100 мг/кг, 7 дней) снизило уровень мРНК TLR4 в 1,3 раза ($p < 0.05$) в прилежащем ядре мозга алкоголизованных крыс, был восстановлен уровень мРНК генов Ticam, Hmgb1 и IL1 β до уровней контрольных значений, уровень мРНК CCL2 снизился на 27%. Выполненное исследование показало, что рифампицин действительно оказывает корректирующие действие в отношении развивающихся патофизиологических механизмов в системе TLR4, которые развиваются в условиях длительного потребления этанола в умеренных дозах, что согласуется с результатами других исследователей, которые отмечают сходные эффекты в отношении рифампицина на иных моделях повреждений головного мозга, а также в исследованиях на культурах клеток.

Заключение. Рифампицин (100 мг/кг, 7 дней) обладает нейропротекторным действием, а именно препятствует активации механизмов нейровоспаления в прилежащем ядре мозга длительно алкоголизованных крыс путём изменения TLR4-сигналинга.

Литература

1. Айрапетов М. И., Ереско С. О., Бычков Е. Р., Лебедев А. А., Шабанов П. Д. Уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциогенных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 77-86. doi: 10.15789/1563-0625-EOT-1836.
2. Involvement of TOLL-like receptors in the neuroimmunology of alcoholism. Airapetov MI, Eresko SO, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Biomed Khim. 2020 May;66(3):208-215. doi: 10.18097/PBMC20206603208.
3. Xiaohui Wang, Peter M. Grace, Michael N. Pham, Kui Cheng, Keith A. Strand, Christina Smith, Jing Li, Linda R. Watkins, and Hang Yin. Rifampin inhibits Toll-like receptor 4 signaling by targeting myeloid differentiation protein 2 and attenuates neuropathic pain. 2013 Jul;27(7):2713-22. doi: 10.1096/fj.12-222992.
4. Rifampicin decreases neuroinflammation to maintain mitochondrial function and calcium homeostasis in rotenone-treated zebrafish Ilknur Yurtsever 1 2, Ünsal Veli Üstündağ 3, İsmail Ünal 4, Perihan Seda Ateş4, Ebru Emekli-Alturfan 4

5. Rifampicin ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive and motor impairments via inhibition of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in mice Wei Bi, Xiaofeng Cheng, Zhaohao Zeng, Ruiyi Zhou, Rixin Luo, Jiawei Zhang & Pages 358-371 Received 06 Jul 2020, Accepted 13 Dec 2020, Published online: 21 Mar 2021.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.285.289

Гормональный профиль у женщин с различным индексом массы тела, особенности вегетативного регулирования

Смельшиева Л.Н., Южакова А.А.

Курганский государственный университет

г. Курган, Россия, ay14031991@mail.ru

Hormonal profile in women with different body mass index, features of autonomic regulation

Smelysheva Lada N., Yuzhakova Aliona A.,

Kurgan State University, Kurgan, Russia

Аннотация: Проблема репродуктивного здоровья является одной из наиболее актуальных вопросов в современной медицине. Как дефицит массы тела, так и ее избыток сказывается на репродуктивном здоровье женщин. Интерес представляла оценка особенностей гормонального профиля у женщин репродуктивного возраста с различной массой тела и уровнем исходного вегетативного тонуса.

Ключевые слова: вегетативное регулирование, масса тела, половые и гонадотропные гормоны, репродуктивное здоровье.

Введение. Проблема репродуктивного здоровья является одной из актуальных в современной медицине. В ряде исследований доказана зависимость репродуктивного здоровья женщин от массы тела [1-4].

Жировая ткань играет важную роль в репродуктивном здоровье женщины. Как снижение, так и увеличение жировой прослойки нарушает метаболизм половых стероидных гормонов [2].

Вегетативная нервная система является неотъемлемой частью целостной нервной системы. Ведущий механизм работы нейроэндокринной системы основан на принципе отрицательной обратной связи [6].

Цель исследования. Определить особенностей гормонального профиля у женщин репродуктивного возраста с различной массой тела и уровнем исходного вегетативного тонуса.

Организация и методы исследования. В исследовании приняли участие 62 женщины 18 - 40 лет. На первом этапе все были поделены три группы, в зависимости от массы тела: первую группу составили женщины: с ИМТ < 18,5 кг/м², дефицит массы тела (ДМТ), вторую – с 18,5 до 24,9 кг/м², нормальная масса тела (НМТ), третью – с ИМТ > 24,9 кг/м², что соответ-

ствует избыточной массой тела (ИзбМТ). Вторым этапом каждую группу разделили по тонуусу ВНС, на три группы ваго-, нормо-, симпатотоники. Для анализа ВСР использовался «Варикард 2.51». Индикатором вегетативного баланса выбраны: индекс напряжения регуляторных систем [7], SDNN (мс); рNN50 (%). Определение концентрации гормонов в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Забор крови осуществлялся по фазам овариально-менструального цикла (ОМЦ).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы "Statistica 10". Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У лиц с НМТ доминировал нормо-, у лиц с ДМТ – симпато-, а у женщин с ИзбМТ – ваготонический типы вегетативного регулирования (рис. 1).

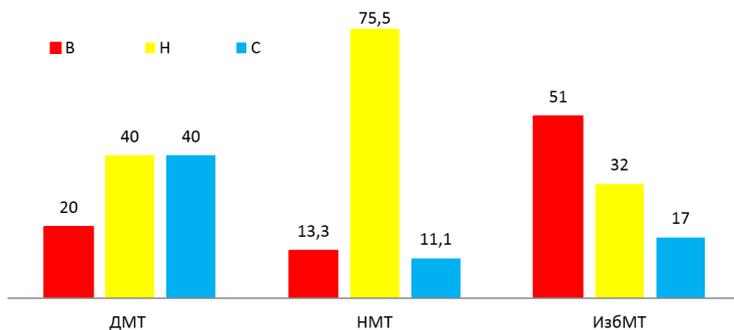


Рис. 1. Распределение женщин по ИМТ и тонуусу ВНС, %

Далее проводилась оценка гормонального репродуктивного профиля: гонадотропинов и половых гормонов. При оценке показателей гонадотропинов установлена зависимость их концентрации от активности жировой ткани у женщин с различным индексом массы тела (табл.).

Таблица

Показатели гормонального профиля, в зависимости от массы тела, общая группа (M±m) (n=62)

	ДМТ (n=5)	НМТ	ИзбМТ
ИМТ, кг/м ²	18,07±0,21	20,53±0,70	27,18±0,68*
ФСГ, МЕ/л	7,07±0,10	4,58±0,26*	6,59±0,46~
ЛГ, МЕ/л	5,28±0,24	5,44±0,51	4,65±0,62
Эстрадиол, пг/мл	174,20±28,	197±17,30	251,83±9,54
Прогестерон,	11,34±0,39	11,20±0,18	9,71±1,16

Примечание: * $p < 0,05$ различия достоверны, относительно лиц с ДМТ;

~ $p < 0,05$ различия достоверны, относительно лиц с НМТ.

Содержание ФСГ доминировало у женщин с недостаточной массой тела и ее избытком, в то время как при нормальной массе тела его показатели были минимальны. В меньшей степени отмечалась разница в содержании лютеинизирующего гормона: тенденция минимальных значений сохранялась у женщин с ИзБМТ.

В содержании половых стероидов прослеживалась зависимость от активности жировой ткани, максимальные показатели эстрадиола определялась у девушек с ИзБМТ, что сопоставимо с литературными данными об относительной гиперэстрогемии при ожирении [8].

При оценке уровня прогестерона прослеживалась тенденция уменьшение концентрации с увеличением массы тела.

При оценке вклада исходного тонуса ВНС в регуляцию репродуктивного гормонального профиля в группе женщин с ваготоническим и симпатотоническим типами регулирования установлена прямая сильная связь между уровнем напряжения (SI) и уровнем концентрации лютеинизирующего гормона; $r = 0,89$; $p=0,0002$ и $r=0,81$ $p=0,0069$, соответственно (рис. 2, 3)

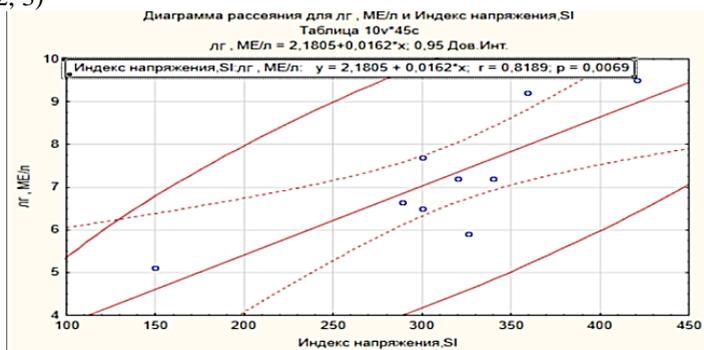


Рис. 2

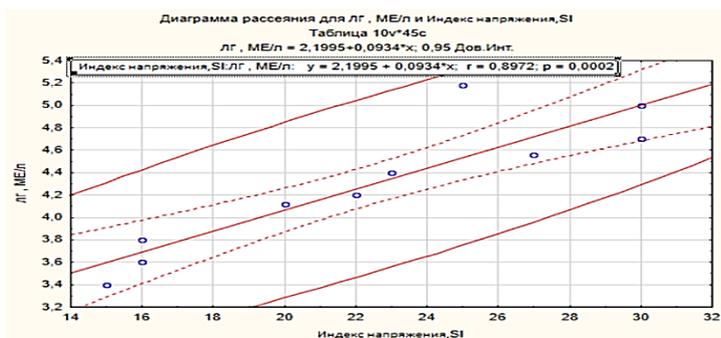


Рис. 3

В группе женщин с нормотоническим типом вегетативного регулирования установлена прямая сильная положительная связь между индексом напряжения и уровнем ФСГ $r=0,78$; $p=0$, где при увеличении на 1 ЕД уровень ФСГ возрастает на 0,0638 МЕ/л (рис. 4). Слабые связи отмечались между типом вегетативного регулирования и концентрацией половых гормонов.

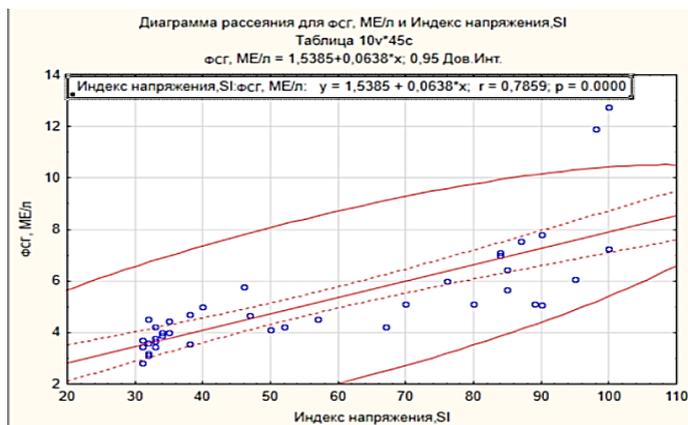


Рис. 4. Корреляционные связи у женщин с нормотоническим типом вегетативного регулирования

Заключение. Анализ гормонального фона у женщин с различной массой тела и тонусом вегетативного регулирования позволяет сделать вывод, что на выработку гонадотропинов доминантой является исходный тонус ВНС, а на выработку половых гормонов в большей степени влияла активность жировой ткани.

Литература

1. Бугаевский К. А. Особенности индивидуальных показателей менструального цикла у студенток специальной медицинской группы, занимающихся физической культурой, с пониженной и повышенной массой тела // Проблемы совершенствования физической культуры, спорта и олимпизма. 2015. №1. С. 51- 60.
2. Выдрич А. Н. Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай // Consilium Medicum. 2015. Т.17. № 6. С. 49-55.
3. Ansari El.W., Stock C. Is the health and wellbeing of university students associated with their academic performance? Cross sectional findings from the United Kingdom // J Environ Res Public Health. 2010. № 7(2). P. 509-527.
4. Смелышева Л.Н., Киселева М.М., Кайгородцев А.В., Симонова Т.О. Стресс-индуцированные изменения гонадотропинов у студенток с различным вегетативным типом регулирования. Вестник Курганского государственного университета. 2015. № 2. С. 26-29.

5. Анохин П. К. Избранные труды: Кибернетика функциональных систем. – М.: Медицина, 1998. 400 с.

6. Щербатых Ю. В. Экзамен и здоровье // Высшее образование в России. 2000. №3. С. 53-56.

7. Тигранян Р. А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. М.: Наука, 1990. 288 с.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.289.293

Особенности функционирования центральной нервной системы у подростков 16 лет, обучающихся в профильном и не профильном классах

Стешенко А.Е., Баев А.Я., Агаркова М.К.

Северо-Кавказский федеральный университет,

355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 23. alevtina-zvada@mail.ru;

baew.andrew@mail.ru

Peculiarities of the functioning of the central nervous system in 16-year-old adolescents studying in profile and non-profile classes

Steshenko Alevtina E., Baev Andrew Ya., Agarkova Maria K.

North-Caucasus Federal University,

355017, Stavropol, Pushkin str., 1/23, Russia

Аннотация: Введение профильного обучения предполагало сохранение здоровья учащихся в связи с выбором профильного класса. Однако этого не случилось, что актуализирует исследование в направлении поиска критериев успешности обучения в профильных классах. Обследовано 77 учащихся 16 лет, обучающихся в общеобразовательном и социально-экономическом профильном классах. Результаты исследования позволяют считать критериями отбора в профильный социально-экономический класс: мануальную и межполушарную асимметрию, уровень личностной и ситуативной тревожности; показатели СЗМР: число пропущенных стимулов и ошибок на дифференцировку, время реакции, СКО времени реакций и амплитуду моды, уровень стабильности сложных сенсомоторных реакций и интегральный показатель надежности ЦНС.

Ключевые слова: мануальная и межполушарная асимметрия; учащиеся профильных классов; ЦНС.

Введение. Успех обучения в значительной мере зависит от индивидуальных особенностей ученика. Установлено, что «индивидуальность личности любого человека во многом определяется спецификой взаимодействия полушарий мозга» [3, 4]. Различия между левополушарными и

правополушарными людьми очень велики, а современная система образования больше ориентирована на левополушарного ученика.

«Несоответствие индивидуальных психофизиологических особенностей человека требованиям избранной профессии является источником самых неблагоприятных последствий для его здоровья, причиной снижения производительности и качества труда и фактором повышения травматизма» [1]. Важным шагом в этом направлении было введение профильного обучения в старших классах общеобразовательных и инновационных школ. Профильное обучение, по мнению ряда авторов, призвано дать старшеклассникам возможность выбора образования, адекватного их интересам, психофизиологическим и функциональным возможностям организма [2], и тем самым способствовать сохранению здоровья выпускников.

С другой стороны, повышение учебной нагрузки в профильных классах предъявляет повышенные требования к функционированию центральной нервной системы (ЦНС), психоэмоциональному напряжению, которые в свою очередь, зависят от типа межполушарной асимметрии.

Цель исследования: изучить особенности функционирования центральной нервной системы у учащихся с разным типом мануальной и межполушарной асимметрии, обучающихся в профильных и непрофильных классах.

В условиях естественного эксперимента на базе гимназии № 9 г. Ставрополя обследовано 77 учащихся 16 лет, в том числе 38 мальчиков и 39 девочек. Все дети не имели генетической патологии, относились к 1-2 группам здоровья. Было сформировано 2 группы исследования:

1. Контрольная группа – учащиеся общеобразовательного класса.

2. Группа сравнения – учащиеся, обучающиеся в социально-экономическом профильном классе.

В ходе исследования были использованы методы определения типа мануальной асимметрии (Опросник М. Аннет) и межполушарной асимметрии (Теста кафедры психологии обучения университета штата Джорджия (США), П. Торранс и соавт.), а также уровня личностной и ситуативной тревожности (Ч. Спилбергер). Функциональное состояние ЦНС было исследовано с использованием метода компьютерной хронорефлексометрии на приборе «Психофизиолог 1/130».

Результаты исследования подверглись вариационно-статистической обработке с использованием программы «Statistica for Windows 6.0». Оценку достоверности различий проводили по Стьюденту.

Анализ результатов исследования профиля латеральной организации по тесту Аннет показал, что в непрофильном классе «правши» составляли 92%, «левши» 8%. В классе с социально-экономическим профилем обучения соотношение типов моторной асимметрии было другим: «правши» составляли 65%, «левши» – 6%, амбидекстры – 29%. По ре-

результатам тестирования межполушарной асимметрии установлено: в общеобразовательном классе левополушарные составляют 29%, правополушарные – 24%, равнополушарные – 47%, в социально-экономическом классе левополушарные в нашей выборке не обнаружены, правополушарные составляют 36%, равнополушарные – 64%.

Таким образом, обучение в профильном социально-экономическом классе в большинстве своем выбирают учащиеся правополушарные и равнополушарные, подтверждением чему является высокий процент среди них амбидекстров.

Значимую роль для определения вектора поведения, устойчивости произвольного внимания и умственной работоспособности имеет уровень тревожности. Согласно полученным нами данным (табл.), обучение в профильном социально-экономическом классе приводит к достоверно выраженному повышению уровня личностной тревожности по сравнению с контрольной группой как у девочек ($p < 0,05$), так и у мальчиков ($p < 0,01$).

Уровень ситуативной тревожности в профильном классе значительно отличается только у девочек (табл. 1), при этом он достоверно ниже, чем у девочек контрольной группы ($24,9 \pm 2,0$ баллов и $32,7 \pm 1,0$ баллов, соответственно, $p < 0,01$). У 62% девочек и у 50% мальчиков профильного социально-экономического класса выявлен низкий уровень ситуативной тревожности, что допустимо расценивать как показатель проявления утомления (Рогов Е.И., 1998).

Таблица

Показатели уровня личностной и ситуативной тревожности у учащихся, занимающихся в профильном и непрофильном классах (M±m)

Показатели	Контроль			Профильный класс (социально-экономический)		
	Мальчики	Девочки	P ₂	Мальчики	Девочки	P ₂
1. Личностная тревожность, балл	30,1±1,2	34,3±1,1	<0,05	44,0±2,5	41,4 ± 2,5	> 0,5
P ₁				<0,01	<0,05	
2. Ситуативная тревожность, балл	35,7±1,1	32,7±1,0	≥ 0,05	33,2 ± 3,1	24,9 ± 2,0	<0,05
P ₁				> 0,5	<0,01	

Примечание: P₁ - достоверность групповых различий; P₂ - достоверность половых различий.

Анализ результатов сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) выявил более высокий уровень стабильности функционирования ЦНС, судя по показателям среднеквадратичного отклонения (СКО) времени СЗМР и уровню стабильности реакций (рис. 1) у мальчиков и у девочек левой по сравнению с правшами ($p < 0,05-0,01$).

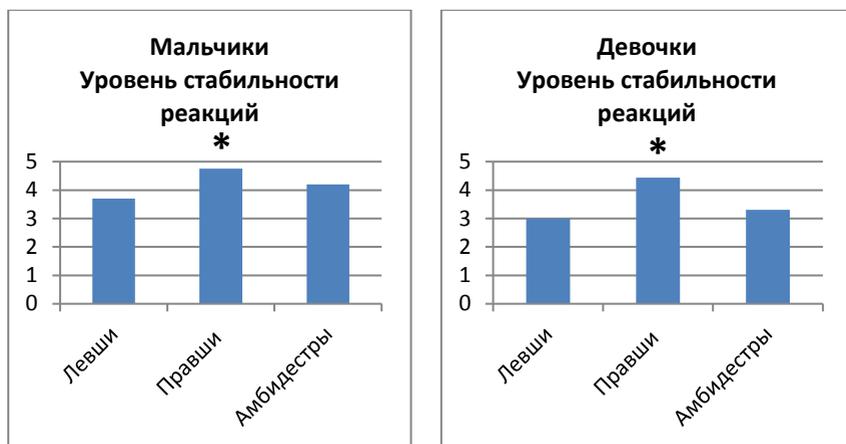


Рис. 1. Уровень стабильности выполнения сложной зрительно-моторной реакции
Примечание: * - достоверность групповых различий.

Для правшей характерна более высокая скорость выполнения СЗМР как по сравнению с левшами, так и по сравнению с амбидекстрами. Достоверно значимые различия по показателям среднего и минимального времени СЗМР выявлены у девочек ($p < 0,05-0,01$), а по показателям максимального времени реакции как у мальчиков, так и у девочек ($p < 0,05-0,01$).

Для амбидекстров характерны более низкая точность выполнения СЗМР по сравнению с правшами и левшами, о котором свидетельствуют более высокое число пропущенных стимулов, особенно у мальчиков ($p < 0,05$).

По интегральному показателю надежности (ИПН) функционирования ЦНС максимально адаптированы к условиям современной школы правши, как среди мальчиков, так и среди девочек. Менее адаптированы левши и амбидекстры. Стоит отметить, что минимальные значения ИПН выявлены у девочек левшей, максимальные – у мальчиков правшей. Таким образом, полученные нами данные указывают на высокую значимость мануальной и межполушарной асимметрии при выборе профиля обучения.

Заключение. Результаты исследования позволяют считать критериями отбора к обучению в профильный социально-экономический класс: мануальную и межполушарную асимметрию, уровень личностной и ситуативной тревожности; показатели сложной зрительно-моторной реакции: число пропущенных стимулов и ошибок на дифференцировку, время реакции и уровень быстродействия, среднее квадратичное отклонение времени реакций и амплитуда моды, уровень стабильности сложных сенсомоторных реакций, интегральный показатель надежности ЦНС.

Литература

1. Агаджанян Н. А., Полунин И. Н. Очерки по экологии человека. Адаптация и резервы здоровья. М.-Астрахань: АГМА, 1997. 154 с.
2. Безруких М. М. Здоровьесберегающая школа. М.: Московский психолого-социальный институт, 2004. 240 с.
3. Брагина Н. Н., Доброхотова Т. А. Функциональные асимметрии человека. М.: Издательство: Медицина, 1988. 237 с.
4. Москвин В. А., Москвина Н. В. Межполушарные асимметрии и индивидуальные различия человека. М.: Смысл, 2011. 367 с.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.293.296

Фармакотерапия парасомнии в детском возрасте

Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е.

Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Pharmacotherapy of parasomnia in childhood

Tadtaeva Zara G., Yakovleva Ekatherina E.

Аннотация. Нарушения сна являются одной из наиболее распространенных жалоб, с которой пациенты обращаются к неврологам и педиатрам. Сон имеет важнейшее значение для развивающегося организма ребенка, так как влияет на процессы роста и развития мозга, когнитивные функции, нейропластичность, психологическую адаптацию, является фактором риска развития психосоматических расстройств. Фармакотерапия нарушений сна у детей должна базироваться на знаниях возрастных особенностей развивающегося организма, эффективности, безопасности, фармакодинамических и фармакокинетических параметров применяемой терапии. Медикаментозную терапию необходимо сочетать с когнитивно-поведенческими методиками.

Ключевые слова: нарушение сна, парасомнии, дети, фармакотерапия.

Введение. Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью нарушений сна в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований проблемы со сном в том или ином возрасте обнаруживаются почти у 50% детей [1,2].

Парасомнии – феномены, наблюдающиеся во сне, нередко имеющие выраженные двигательные проявления, возникающие при полном или частичном пробуждении или смене стадий сна [3]. Согласно Классификации Американской медицины сна (2005г.) выделяют: расстройства пробуждения, парасомнии, связанные с фазой быстрого сна, парасомнии, связанные с нарушением перехода от сна к бодрствованию и другие парасомнии [4].

1. Расстройства пробуждения возникают в III, IV стадию сна (медленноволевой сон), первой трети ночи. Чаще наблюдаются в дошкольном периоде и обычно проходят в периоде пубертата. Характерно состояние растерянности и дезориентации. В отличие от ночных страхов пробуждения с измененным сознанием носят кратковременный характер. При редких проявлениях лечения не требуется.

Ночные страхи проявляются внезапным пробуждением ребенка с криком или в состоянии возбуждения с проявлениями страха. Ребенок садится в кровати, дезориентирован, начинает безудержно кричать. Данное состояние сопровождается развитием вегетативных реакций (тахикардией, учащением дыхания и т.д.), увеличением мышечного тонуса. Пароксизмальный эпизод обычно амнезируется. Редкие эпизоды ночных страхов не требуют назначения фармакотерапии. В более тяжелых случаях рекомендуется прием транквилизаторов, ноотропов с анксиолитическим действием (аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид), а также прием нейролептиков (тиоридазин) на ночь. Большинство применяемых препаратов не прошли необходимое контролируемое исследование на эффективность терапии расстройств сна [5,6].

Снохождение (сомнамбулизм) имеет благоприятное течение, но может сопровождаться возбуждением или опасным для ребенка поведением из-за риска травмировать себя или окружающих. Дебют возникает чаще в периоде пубертата. Провоцирующими факторами эпизодов снохождения выступают стрессовые состояния, прием психотропных средств [2]. Сомнамбулизм возникает в IV стадию медленного сна. Основными принципами лечения являются соблюдение режима дня, гигиены сна. В случае возникновения сомнамбулизма у ребенка с очень глубоким сном применяют стимуляторы: адаптогены, ноотропы, стимулирующие антидепрессанты. Для нормализации эмоционального, тревожного состояния показан прием седативных препаратов растительного происхождения, бензодиазепины (клоназепам) и трициклические антидепрессанты [1]. Антиконвульсанты (клоназепам, вальпроаты) показаны детям со склонностью к пароксизмальным состояниям при наличии в анамнезе фебрильных судорог [5].

II. Парасомнии, возникающие в стадию быстрого сна включают в себя ночные кошмары и поведенческие расстройства. Ночные кошмары дебютируют в возрасте 3-5 лет у здоровых детей. Возникают в периоды получения психической травмы, приема некоторых психотропных препаратов, влияющих на стадию быстрого сна (трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO). Характеризуются внезапным пробуждением, криком, сопровождаются вегетативными реакциями и выраженным чувством страха. При этом содержание ночного сна может быть описано пациентом. В большинстве случаев терапия не требуется. При частых пароксизмах иногда эффективны препараты L-Дора и психотерапия [2].

Поведенческие нарушения в стадии быстрого сна возникают в любом возрасте, но чаще возникают у взрослых. Пациенты пробуждаются с криком или плачем, иногда выпрыгивают из кровати и мечутся по комнате. Больного легко разбудить после пароксизма. Расстройства поведения рассматривается как ранний маркер развития болезни Паркинсона, фактор прогрессирования когнитивных нарушений, зрительных галлюцинаций [3]. При частых пароксизмах назначают клоназепам, нитразепам.

III. Расстройства, обусловленные ритмическими движениями во сне обычно дебютируют в первые два года жизни. Характерны стереотипные движения перед засыпанием (качания, биения, феномен «челнока», сосание пальцев во сне и др. Коррекция таких расстройств заключается в основном в соблюдении режима сна.

Ночные судороги икроножных мышц (кramпи) наблюдается в любом возрасте, которые проявляются внезапным пробуждением, сопровождаемые спазмом и интенсивными болями в икроножных мышцах в течении 5-30 минут. Распространенность ночных судорог колеблется от 16 до 95% в зависимости от исследуемой популяции [1]. В детском возрасте до 8 лет встречаются редко. Лечение включает, прежде всего, создание комфортных условий сна, ЛФК. Показана эффективность комплекса витаминов группы В и дилтиазема у взрослых [7].

Синдром беспокойных ног (болезнь Виллиса – Эkbома) – сенсомоторное расстройство, проявляющееся парестезиями в нижних конечностях и их избыточной двигательной активностью преимущественно в покое или во время сна. Распространенность заболевания в популяции варьирует от 5 до 15% [1,7]. Начало заболевания в детском возрасте нередко квалифицируют как «боли, связанные с ростом». При лечении рекомендуют дозированные физические нагрузки, прием микроэлементов (железа, кальция, магния, фосфора), а также поливитаминов (А, Е, С) [1,3]. До начала терапии синдрома беспокойных ног необходимо исследовать уровень железа в крови, поскольку основной причиной вторичного синдрома беспокойных ног является железодефицитная анемия. Для детей рекомендована коррекция препаратами железа Актиферрином и Мальтофером [7].

Бруксизм – это скрежетание зубами во сне, которое может привести к разрушению эмали зубов, функциональной перегрузке парадонта, развитию болевого синдрома в области челюстных суставов, мышцах лица и/или шеи. Встречается в любом возрасте с пиком манифестации в 10-13 лет. Может возникать в фазу медленного и быстрого сна. При выраженной форме бруксизма применяют бензодиазепины [5].

Ночной энурез – непроизвольное мочеиспускание ночью во сне при отсутствии каких – либо симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у пациентов старше 5 лет. Встречается у 10-15% детей. Пер-

вичным считают энурез, при котором у ребенка на протяжении 6 месяцев не наблюдалось улучшения и не приобретен контроль за мочеиспусканием. Накоплены доказательства связи энуреза с дисфункцией норадренергических клеток голубого пятна, ответственного за пробуждение от сна, центром мочеиспускания в области моста и задней долей гипофиза, секретирующего вазопрессин [8]. Базовой терапией энуреза является десмопрессин – синтетический аналог антидиуретического гормона (АДГ). Антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) нормализуют ночной сон, увеличивают емкость мочевого пузыря, снижают его сократимость. Показано лечение антихолинергическими препаратами – Оксibuтинина гидрохлорид (Дриптан). Имеются данные об эффективности применения ноотропов – Гопантеновой кислоты (Пантогам) в сочетании с адаптогенами в лечении энуреза [7].

Литература

1. Маркданте К., Клигман Р. Основы педиатрии по Нельсону. 8-е издание. Изд-во: Эксмо, 2021 г. – 848 с.
2. Maski K., Owens J.F. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*, 2016. 15(11): 1170-1181
3. Ophof D., Slaats M. A., Boudewyns A. Sleep disorders during childhood: a practical review. - *European Journal of Pediatrics* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3116-z>
4. Американская академия медицины сна. Международная классификация нарушений сна – третье издание (ICSD-3) Дариен, штат Иллинойс: Американская академия медицины сна. 2014 [Google Scholar].
5. Owens J.A.; Pelayo R., Dubic M. Pediatric sleep pharmacology // *Semin. Pediatr. Neurol.* 2008. 15(2):79-90
6. Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Проблема off-label назначений в терапии неонатальных судорог // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2021, Т. 20, № 3. С. 43-50
7. Хачатрян Л.Г., Погорелова М.С., Геппе Н.А., Лемешко И.Д., Касанаве Е.И., Фролкова Е.В., Трепилец В.М. Проблемы нарушения сна у детей раннего возраста: вопросы диагностики и коррекции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2019, т. 119, №7, вып. 2, с. 25-32 <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907225>.
8. Стивен М. Стал Расстройства сна и бодрствования и их лечение в книге Основы психофармакологии. Теория и практика (перевод с англ. Под ред. Краницкого Д). - М. «ГЭОТАР-Медиа, 2020. –656 с.

Кисспептин и гонадолиберин в регуляции полового поведения у хронически стрессированных крыс

*Тиссен И.Ю., Магаррамова Л., Хохлов П.П.,
Лебедев А.А., Шабанов П.Д.*

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург,
197022, ул. акад. Павлова, 12

Kisspeptin and gonadoliberin modulation of sexual behavior in chronically stressed rats

*Tissen I. Y., *Magarramova L. A., Khokhlov P. P.,
Lebedev A. A., Shabanov P. D.*

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg
197022, Acad. Pavlov street, 12

Аннотация: Для изучения действия кисспептина и гонадолиберина на половую мотивацию использовали самцов крыс Вистар в 5 группах (n=10). Четыре группы находились в полной социальной изоляции с 17-го до 100-го дня жизни. Контрольные группы получали физраствор, остальные группы получали кисспептин-10 интраназально (1,5 мкг/мл 20 мкл), кисспептин-10 внутривнутрибрюшинно (1,5 мкг/мл 200 мкл) и бусерелин (2 мкг/мл 200 мкл). Для оценки половой мотивации использовали камеру недостижимого подкрепления. Социальная изоляция не уменьшила латентное время или количество попыток достичь самки, но снизила уровень тестостерона и время, проведенное возле камеры. Только интраназальное введение кисспептина-10 уменьшало латентное время. Обе формы кисспептина-10 увеличивали количество попыток и время, проведенное возле женской камеры. Только внутривнутрибрюшинное введение кисспептин-10 восстанавливает уровень тестостерона до нормального. Следовательно, социальная изоляция в критический период полового созревания дерегулирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Исследование показало, что кисспептин может быть использован для снижения гормональных нарушений, вызванных стрессом, но некоторые поведенческие эффекты кисспептина не зависят от стероидов.

Ключевые слова: кисспептин, гонадолиберин, половая мотивация, социальная изоляция.

Введение. У всех животных репродуктивное поведение может регулироваться факторами окружающей среды, включая сезон, температуру и продолжительность дня, а также внутривидовыми взаимодействиями. Эта регуляция влияет на многие физиологические переменные, включая уровень гормонов и нейрохимические изменения. Социальная изоляция в раннем возрасте нарушает репродуктивную функцию. Кисспептин - это нейропептид, играющий важную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Недостаточность кисспептиновой регуляции

вызывает гипогонадотропный гипогонадизм у человека и других млекопитающих. Кисспептин также играет роль в половом поведении. У гонадно интактных самцов нокаутных мышей *kiss1r* при заместительном введении тестостерона не проявляется реакция предпочтения партнеров, несмотря на нормосмию.

Целью данного исследования было изучение влияния социальной изоляции на половую мотивацию самцов крыс и попытка скорректировать его с помощью гормональных препаратов.

Материалы и методы. В исследовании использовали 50 наивных в отношении копуляции самцов крыс Вистар (100 дней, 250 г), разделенных на 5 групп по 10 животных в каждой. В первой группе животные были интактными. В остальных группах крысы содержались в условиях полной социальной и частичной сенсорной изоляции с 17-го дня жизни до возраста 100 дней ($n=20$). Поведенческие тесты начинались на 100-й день жизни.

В 1-ой экспериментальной группе животные получали аналог GnRH бусерелин ацетат 2 мкг/мл интраназально; 2-ая группа получала кисспептин-10 0,15 мкг/мл интраназально; 3-ья группа получала кисспептин-10 0,15 мкг/мл внутривнутриносно. Контрольные животные получали физраствор.

Для оценки половой мотивации использовали камеру недостижимого вознаграждения из оргстекла. Установка имела камеру с прозрачной перфорированной стенкой из плексигласа, которая была установлена на одном конце, позволяющей испытуемым подходить и обнюхивать самку в эструсе, находящуюся в камере, но предотвращающую тактильный контакт или копуляцию. В день перед тестированием все животные помещались в установку на 30 минут для угашения ориентировочного поведения. Поведение самцов регистрировали на видео в темной комнате с красным светом в течение 10 минут. В качестве показателей мотивации полового возбуждения для каждого животного использовали время, затраченное на обнюхивание клетки-стимула, количество попыток достичь самки и время задержки перед этим.

Образцы крови собирали через 30 мин после введения вещества из хвостовой вены. Сыворотку отделяли с помощью центрифуги (8000 об/мин). Образцы были заморожены и хранились при температуре -80°C до проведения ИФА. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы "Тестостерон - EIA Kit" (Алкор-Био, Россия), в полном соответствии с инструкцией производителя.

Результаты и их обсуждение. Целью первой части эксперимента было измерение поведенческих аспектов половой мотивации, таких как количество попыток достичь самки, время, проведенное рядом с самкой и латентное время перед этим. Социальная изоляция не оказала существенного влияния на латентное время до попытки достичь самки ($11,2 \pm 9,6$ сек

против $8,0 \pm 4,5$ сек в контроле), но значительно уменьшила время, проведенное рядом с самкой ($167,6 \pm 64,4$ сек против $372,3 \pm 37,8$ сек в контроле; $P < 0,05$). Интраназальное введение бусерелина и интраперитонеальное введение киспептина-10 не повлияли на латентное время перед попыткой достичь самки ($7,9 \pm 5,1$ сек, $6,1 \pm 5,0$ сек, $13,0 \pm 9,2$ сек), а интраперитонеальное введение киспептина-10, но не бусерелина, увеличило время нахождения рядом с самкой ($208,1 \pm 52,6$ сек, $277,4 \pm 52,1$ сек; $P < 0,05$). Интраназальное введение киспептина-10 сократило латентное время перед попыткой достичь самки и увеличило время, проведенное рядом с самкой ($5,3 \pm 1,7$ сек, $293,6 \pm 35,5$ сек).

Вторая часть эксперимента включала количественное определение тестостерона в сыворотке крови. Социальная изоляция снижает уровень тестостерона в два раза по сравнению с контролем ($47,5 \pm 29,5$ нмоль/мл против $14,5 \pm 6,2$ нмоль/мл в контроле). Бусерелина ацетат и интраперитонеальное введение киспептина-10 восстанавливают уровень тестостерона примерно до контрольных значений ($19,5 \pm 4,3$ нмоль/мл и $13,6 \pm 4,2$ нмоль/мл). После интраназального введения киспептина-10 существенных различий в уровне тестостерона не обнаружено ($9,2 \pm 4,0$ нмоль/мл и $7,3 \pm 0,4$).

Известно, что процесс половой дифференциации мозга у грызунов происходит в течение критического периода развития от позднего пренатального до раннего постнатального периода жизни. Кроме того, последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что половое созревание может представлять собой второе критическое окно для нейроэндокринного развития, во время которого изменения в поступлении половых стероидов могут вызывать необратимые функциональные изменения различных нейрогормональных осей в более позднем периоде жизни. В литературе описана тесная связь между киспептином, гонадолиберином и половыми стероидами. Воздействие стрессовых стимулов в раннем возрасте нарушает сроки полового созревания и снижает уровень мРНК Kiss1 в медиальной преоптической области у пубертатных крыс. Развивающаяся система Kiss1 чувствительна к организующему воздействию различных стрессоров, что может способствовать созреванию этой гипоталамической системы и репродуктивной функции в более позднем возрасте. Постеродорсальная медиальная область миндалины, где были обнаружены нейроны, экспрессирующие рецепторы киспептина, связана с реакциями, на феромоны, что предполагает участие киспептина в половом поведении. Низкие дозы бусерелина могут вызывать транзиторное повышение тестостерона и могут быть полезны для стимуляции либидо у некоторых млекопитающих, однако в данном исследовании не удалось продемонстрировать этот эффект у крыс после однократного введения бусерелина ацетата.

Заключение. Хронический стресс значительно снижает уровень тестостерона и угнетает некоторые компоненты половой мотивации у самцов

крыс. Как интраназальное, так и системное введение кисспептина повышает половую мотивацию у крыс-самцов после хронического стресса. Бусерелин оказывает значительное влияние на секрецию тестостерона, но слабо влияет на половую мотивацию. Системное введение кисспептина восстанавливает выработку тестостерона у крыс в модели хронического стресса. Эти данные показывают, что эффект социальной изоляции влияет на гормональный статус больше, чем половая мотивация как таковая. Это создает предпосылки для поиска новых механизмов, лежащих в основе регуляции репродуктивного поведения и влияния стрессовых факторов на его реализацию.

Литература

1. Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G., Shetty K., Adegoke O.A., Yeo S.H., Colledge W.H., Lightman S.L., O'Byrne K.T. Kisspeptin neurons in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. *J. Neuroendocrinol.* 2018; 30(3):e12572. DOI: 10.1111/jne.12572
2. Evuarherhe O., Leggett J.D., Waite E.J., Kershaw Y.M., Atkinson H.C., Lightman S.L. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat. *J. Physiol.* 2009-15; 587 (Pt 12):2977-2985. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.168393
3. Hellier V., Brock O., Bakker J. The Role of Kisspeptin in Sexual Behavior. *Semin. Reprod. Med.* 2019;37(2):84-92. DOI: 10.1055/s-0039-3400992
4. Mills E.G.A, O'Byrne K.T., Comminos A.N. Kisspeptin as a Behavioral Hormone. *Semin. Reprod Med.* 2019; 37(2):56-63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
5. Sieme H., Troedsson MH, Weinrich S., Klug E. Influence of exogenous GnRH on sexual behavior and frozen/thawed semen viability in stallions during the non-breeding season. *Theriogenology.* 2004;61(1):159-71. DOI: 10.1016/s0093-691x(03)00205-x

Длительная алкоголизация изменяет содержание мРНК гена SMIM20 в головном мозге у крыс в период отмены алкоголя

¹Толкмит М.С., ¹Давудова Р.Н., ^{2,4}Ереско С.О.,
^{1,3}Айрапетов М.И., ³Шабанов П.Д.

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
mstolkmit@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный университет, 199034,
Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

³Институт экспериментальной медицины, 197376,
Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12

⁴Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

Prolonged Alcohol Abuse Changes the Smim20 Gene mRNA Content in the Brain of Rats During Alcohol Withdrawal

¹Tolkmit M.S., ¹Davudova R.N., ^{2,4}Yeresko S.O., ^{1,3}Airapetov M.I.

Аннотация: Цель исследования: оценить относительное содержание мРНК SMIM20 в головном мозге у крыс в условиях длительной алкоголизации. Установлено, что длительная алкоголизация (2 мес.) привела к снижению уровня мРНК SMIM20 в mPFC и HIP и к повышению мРНК SMIM20 в NAc мозга на 10-е сут. отмены алкоголя у крыс.

Ключевые слова: phoenixin, brain, neuroinflammation, ethanol, alcohol.

Актуальность исследования: нейровоспаление – это возникновение воспалительного процесса в нервной ткани, вследствие чего происходит гибель нейронов и клеток нейроглии. Фениксины (PNX)-14 и -20 – нейропептиды, открытые в 2013 году, образуются из белка SMIM20 [3]. В исследованиях последних лет появляются сведения, свидетельствующие в пользу того, что существует взаимосвязь между фениксинами и механизмами нейровоспаления, однако данные не обобщены [1]-[6].

Цель исследования: Оценить относительное содержание мРНК SMIM20 в головном мозге у крыс в условиях длительной алкоголизации.

Материалы и методы исследования: Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (n=24, в группе по 8 крыс). Моделирование алкоголизации осуществлялось посредством внутрижелудочного введения 20%-го р-ра этанола (2 г/кг) на протяжении 2 мес. По окончании опыта были произведены внутрибрюшинные инъекции рифампицина (100 мг/кг) на протяжении 7 сут. По окончании опытов на 10-е сут. отмены алкоголя забирались образцы структур головного мозга: медиальная префронтальная кора (mPFC), гиппокамп (HIP), прилежащее ядро (NAc). Контрольная группа животных получала инъекции эквивалентный объем физ. р-ра.

Суммарная РНК получена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена посредством «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 25 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, Россия), смесь праймеров (BioBeagle, РФ). Данные были посчитаны методом $2^{-\Delta\Delta C_T}$ и статистически обработаны. В качестве статистического критерия достоверности использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение: Длительная алкоголизация привела к снижению уровня мРНК SMIM20 в mPFC (в 2,24 раза, $p \leq 0.05$) и HIP (в 1,73 раза, $p \leq 0.05$) мозга крыс в период отмены алкоголя. При этом в NAc, напротив, уровень мРНК SMIM20 повысился (в 2,54 раза, $p \leq 0.05$). Нами были отобраны для исследования ключевые структуры головного мозга, дисфункции в котором наблюдаются при длительном и остром употреблении этанола в первую очередь. Учитывая наличие в литературе о наличии у пептидов фениксинов противовоспалительных свойств, изменение уровня экспрессии гена фениксинов (*Smim20*) может указывать нам о дисфункциях в тех механизмах, которые направлены на снижение уровня нейровоспалительного процесса. При этом изменений в содержании мРНК провоспалительных цитокинов IL1 β и IL6 не обнаружено ни в одной из исследуемых структур головного мозга. Возможно, наблюдаемый результат связан с тем, что к 10-му дню отмены алкоголизации нормализовалась экспрессия генов провоспалительных цитокинов IL1 β и IL6. Выполненные инъекции рифампицина (100 мг/кг, 7 дней) не привели к статистически достоверным изменениям в содержаниях мРНК SMIM20. [2].

Литература

1. Artur Palasz, Ewa Rojczyk, Katarzyna Bogus, John J Worthington, The novel neuro-peptide phoenixin is highly co-expressed with nesfatin-1 in the rat hypothalamus, an immunohistochemical study. 2015 Apr 10;592:17-21. doi: 10.1016/j.neulet.2015.02.060. Epub 2015 Feb 28.
2. Jiang J H, He Z., Peng Y L, Jin W D. Effects of Phoenixin-14 on anxiolytic-like behavior in mice. 2015 Jun 1;286:39-48. doi: 10.1016/j.bbr.2015.02.011. Epub 2015 Feb 14.
3. Martha Schalla, Philip Prinz, Tiemo Friedrich. Phoenixin-14 injected intracerebroventricularly but not intraperitoneally stimulates food intake in rats. 2017 Oct;96:53-60. doi: 10.1016/j.peptides.2017.08.004. Epub 2017 Aug 24.
4. Yanwen Yang, Yinglian Lv, Junpeng Liu. Phoenixin 20 promotes neuronal mitochondrial biogenesis via CREB-PGC-1 α pathway. 2020 Apr;51(2):173-181. doi: 10.1007/s10735-020-09867-8. Epub 2020 Mar 31.
5. Benping Zhang, Jiebing Li. Phoenixin-14 protects human brain vascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced inflammation and permeability. 2020 Mar 30; 682:108275. doi: 10.1016/j.abb.2020.108275. Epub 2020 Jan 18.
6. Jian Wang, Bo Zheng, Shu Yang, Xiaoying Tang. The protective effects of phoenixin 14 against lipopolysaccharide induced inflammation and inflammasome activation in astrocytes. 2020 Aug; 69(8):779-787. doi: 10.1007/s00011-020-01355-9. Epub 2020 May 20.

Влияние предполагаемых человеческих феромонов на функциональное состояние головного мозга девушек

Торгунакова А.В., Копанева В.П., Рамазанова А.К., Булатова О.В.

Кемеровский государственный университет Минобрнауки России,
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6, *olgakemsu@mail.ru*

Influence of alleged human pheromones on the functional state of the brain of girls

Torgunakova A.V., Kopaneva V.P., Ramazanova A.K., Bulatova O.V.

Аннотация. Работа посвящена изучению особенностей ЭЭГ-реакций девушек под действием женского феромона осмоферина. Ольфакторное тестирование проведено у 18 девушек 18-22 лет (опытная – 11 и контрольная – 7 человек). У всех девушек в начале исследования в фазу овуляции происходит снижение спектральной мощности на предъявление запаховых проб осмоферина. В опытной группе девушек через неделю использования феромонов на запах осмоферина происходит повышение спектральной мощности α -ритма, тогда как в контрольной группе ЭЭГ-реакции неоднозначны. Через месяц исследования в ответ на осмоферин наблюдается повышение спектральной мощности, а в альфа1-ритме обнаружена смена латеральности.

Ключевые слова: хемокоммуникация, ЭЭГ-реакции на запахи, осмоферин, духи с феромонами

Введение. Есть множество исследований по влиянию феромонов на человека, которые широко обсуждаются в обзорах J. Verhaeghe et al (2013), F. Damon et al. (2021) и других авторов [1, 2]. Однако чаще всего эти исследования проводятся по влиянию предполагаемых человеческих феромонов противоположного пола. Влияние предполагаемых мужских феромонов на девушек активно изучается, чего не скажешь о влиянии предполагаемых женских феромонов на самих девушек. В парфюмерии активно рекламируются духи с добавлением женских, либо мужских феромонов, которые направлены на привлечение противоположного пола, но какое влияние эти феромоны оказывают на самих респондентов, использующих данный парфюм, в доступной литературе не обнаружено. В качестве мужского феромона чаще всего добавляют андроста-4,16,-диен-3-он а, женского – эстра-1,3,5(10),16-тетраен-3-ол, хотя во многих парфюмах вообще не указывается химическое название веществ, которые добавляют в качестве феромона и, как показано в работе M. V. Novotny и H.A. Soini (2013), и вовсе могут отсутствовать [3].

Исходя из этого **целью нашей работы** стало оценить возможное влияние предполагаемых человеческих женских феромонов на функциональное состояние головного мозга девушек.

Организация и методы исследования. Исследование проводилось на кафедре генетики и фундаментальной медицины, в котором приняли участие 18 девушек (19-22 лет) (11 человек – «опытная» группа, 7 – «контрольная»). Девушки из «опытной» группы в течение одного месячного цикла использовали женский феромон, а «контрольная группа», феромон не использовала. Исследование проводилось в несколько этапов – каждая девушка, вне зависимости от экспериментальной группы) проходила ольфакторное тестирование с регистрацией ЭЭГ три раза. За начало обследования принималась середина менструального цикла плюс-минус 2 дня (фаза овуляции). Далее обследование повторялось через неделю (лютеиновая фаза) и через один месячный цикл в период следующей овуляции (окончание исследования). В качестве запаховых стимулов использовали растворитель дипропиленгликоль и феромон – осмоферин, который создан европейской компанией Vevu Europe на основе копулина и является естественным женским феромоном [4].

Регистрацию ЭЭГ проводили в полосе частот от 0,5 до 70 Гц с частотой дискретизации 2048 и режекторным фильтром 50 Гц с использованием электроэнцефалографа-анализатора EEGO 32 RT с 27 стандартных отведений по системе «10-20», с заземляющим электродом в области FCz и референтным электродом в области CPz. Расчет спектров мощности проводили при помощи быстрого преобразования Фурье в 7 частотных диапазонах – дельта, тета1, тета2, альфа1, альфа2, бета1, бета2 ритмах. Статистическую обработку данных проводили с использованием дисперсионного анализа с коррекцией статистической значимости эффектов взаимодействия факторов по методу Гринхауза-Гейссера. Для нормализации данных проводили логарифмирование мощности биопотенциалов.

Результаты и их обсуждение. При первом предъявлении вне зависимости от группы в ответ на запахи у девушек (ZAPAX*STIM; $F_{1,801}=28,696$, $p=0,00000$) наблюдается снижение усредненной спектральной мощности (СМ), при этом амплитуда реакции на запах осмоферина в 2 раза выше, чем на запах дипропиленгликоля (рис.1).

Выявленная ЭЭГ-реакция, при более детальном дисперсионном анализе с учетом узкого частотного диапазона (ZAPAX*STIM*Band; $F_{8,801}=2,63$, $p=0,008$), была обнаружена в ответ на предъявление запаховых проб дипропиленгликоля лишь в альфа1- и альфа2-ритмах. Тогда как в ответ на предъявление запаховых проб осмоферина снижение усредненной СМ наблюдалось во всех ритмах, но с разной степенью выраженности (рис.2). На дипропиленгликоль ЭЭГ-реакция в основном наблюдается во фронтальной и центрально-париетальной областях, тогда как на осмоферин ЭЭГ-реакция генерализованная (ZAPAX*STIM*CAUD*Band; $F_{4,3204}=4,33$, $p=0,0017$).

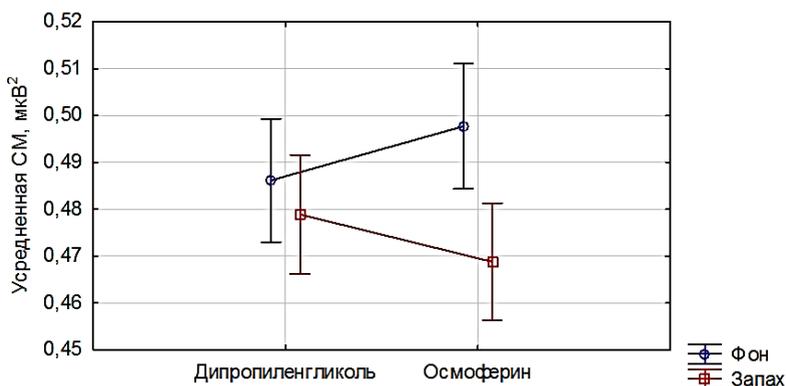


Рис. 1. Изменение усредненной спектральной мощности ЭЭГ в ответ на предъявление запаховых проб дипропиленгликоля и осмоферина

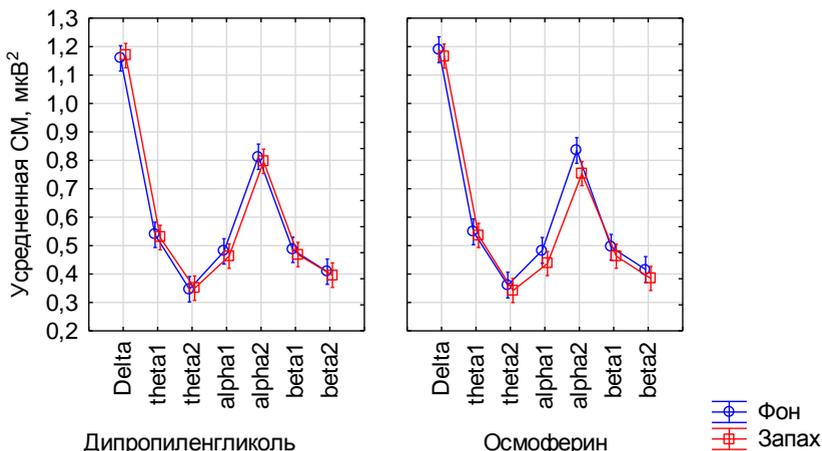


Рис. 2. Усредненная по ритмам СМ ЭЭГ девушек на предъявление запаховых проб пропиленгликоля и осмоферина

В лютеиновую фазу, через неделю исследования, у девушек контрольной группы выявлена неоднозначная картина ЭЭГ-реакций на осмоферин, вероятно, большая часть девушек индивидуально реагировали на поднесение запаховых проб феромона. Похожая картина было выявлена в более ранних исследованиях, у девушек в ответ на предъявление мужских феромонов, но в овуляторную фазу, что с точки зрения репродукции можно объяснить, тем что риск зачатия ребенка приводит к более осознанному подходу к выбору полового партнера [5].

В «опытной» группе обнаружены достоверные отличия лишь по латеральности в альфа1-ритме. Вне зависимости от запаховой пробы спектральная мощность в латеральной и медиальной областях находится практически на одном уровне. На запаховые пробы осмоферина в альфа1-ритме при подаче запаха у девушек спектральная мощность увеличивается.

Через один менструальный цикл в контрольной группе ЭЭГ-реакции на запаховые пробы осмоферина и дипропиленгликоля существенно не изменились. В «опытной» же группе через месяц использования женских феромонов на предъявление запаховых проб дипропиленгликоля и осмоферина выявлена обратная ЭЭГ-реакция в виде повышения спектральной мощности на предъявление запахов по большинству ритмов. Вне зависимости от запаховой пробы также происходила смена латеральности. В начале исследования спектральная мощность была выше в латеральной зоне, спустя месяц использования каждый день феромонов в альфа1-ритме спектральная мощность выше в медиальной зоне. Повышение СМ на подачу запаховых проб осмоферина в бета-ритме можно объяснить активацией коры больших полушарий, девушки пытаются идентифицировать данный запах.

Заключение. Таким образом, применение духов с феромонами в течение месяца девушками изменяет их ответную ЭЭГ-реакцию на женские феромоны, что возможно связано с изменением их функционального состояния.

Литература

1. Verhaeghe J., Gheysen R., Enzlin P. Pheromones and their effect on women's mood and sexuality // *Facts Views Vis Obgyn*. 2013. Vol.5, Is.3. P.189-195.
2. Damon F. Olfaction in the Multisensory Processing of Faces: A Narrative Review of the Influence of Human Body Odors / F. Damon, N. Mezrai, L. Magnier [et al.] // *Front Psychol*. 2021. Vol.12. Article 750944. doi: 10.3389/fpsyg.2021.750944.
3. Novotny M. V., Soini H. A. Analysis of volatile mouse pheromones by gas chromatography mass spectrometry // *Methods Mol Biol*. 2013. Vol.1068. P.29-45.
4. Ромашенко А. В., Шнайдер Е. П., Петровский Д. В., Мошкин М. П. Сопряженная изменчивость спонтанной активности и поведенческого ответа на запаховые стимулы у таежного клеща (*Ixodes persulcatus*) // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2013. № 5. С. 605-613.
5. Булатова О. В., Трасковский В. В., Литвинова Н. А. Изменение электрической активности головного мозга в ответ на запаховые стимулы // *Приложение международного научного журнала «Вестник психофизиологии»*. 2018. Т1, №1. С.27-30.

Влияние экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* на выработку условного рефлекса пассивного избегания

¹Уранова В.В., ²Ломтева Н.А., ¹Близняк О.В.

¹ Астраханский ГМУ Минздрава России, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, fibi_cool@list.ru

² Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева

Influence Effect of *Scutellaria baicalensis Georgi* Extract on the Development of a Conditioned Passive Avoidance Reflex

¹*Uranova Valeria V.*, ²*Lomteva Natalia A.*, ¹*Bliznyak Olga V.*

Аннотация: В работе представлены экспериментальные данные по влиянию экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* на процессы обучения и памяти у самцов крыс с помощью стандартной установки условного рефлекса пассивного избегания. Согласно полученным данным, выявлено, что у экстракта шлемника байкальского имеется высокая ноотропная активность, сравнимая с фармакологическими препаратами, что позволяет рассматривать данное растение как источник получения новых препаратов, применяемых в медицине с целью увеличения ассортимента лекарственных препаратов и снижения нежелательных реакций.

Ключевые слова: экстракт *Scutellaria baicalensis Georgi*, тест условного рефлекса пассивного избегания, обучение, памятный след.

Введение. В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на изучение процесса сохранения знаний. Работоспособность мозга напрямую зависит от процесса кровообращения. В условиях современного информационного мира население планеты живет во время экстремальных нагрузок на память, что требует повышение мозговой активности. Для увеличения скорости когнитивных реакций мозгу необходимы вещества, служащие подпиткой, а при наличии проблем с кровообращением, данная потребность возрастает многократно. Для улучшения когнитивных реакций в мозге используют лекарственные средства различных фармакологических групп: ноотропы, нейропротекторы и анксиолитики. Применение данных лекарственных средств имеет ряд нежелательных побочных эффектов: привыкание, сонливость, спутанность сознания и аллергические реакции. Для лечения данного вида заболеваний и профилактики вызывают интерес лекарственные препараты, изготовленные из растительного сырья. Достоинства данного вида лекарственных средств обусловлены широким спектром их физиологического и фармацевтического действий при отсутствии выраженного побочного эффекта.

В настоящее время на территории РФ в качестве официальных лекарственных средств применяют препараты на основе валерианы, пуштырника, пиона и других растений.

Исходя из литературных источников, приоритетными в терапии улучшения работы мозга и кровообращения являются растения семейства *Lamiaceae*, которые издревле используются в традиционной и народной медицине различных стран, что неоднократно подтверждено доклиническими и клиническими исследованиями [4].

Одним из наиболее богатых по химическому составу является растение *Scutellaria baicalensis Georgi* в состав которого входят флавоноиды, кумарины, сапонины, стероиды, смолы, дубильные вещества, крахмал и макро- и микроэлементы (калий, магний, кальций, цинк, селен и йод) [5]. *Scutellaria baicalensis Georgi* с давних пор применяется в медицине Востока (Китае, Монголии и Тибете). Растение входит в состав многокомпонентных лекарственных сборов, которые применяют при заболеваниях легких, диабете, гепатите А и др. На территории нашей страны *Scutellaria baicalensis Georgi* активно произрастает, но в традиционной медицине не применяется, в свою очередь в народной медицине, данное растение используют для нормализации работы сердца и при гипертонии [2].

Наиболее ценной частью по содержанию биологически активных веществ (БАВ) является подземная часть *Scutellaria baicalensis Georgi*, из которой готовят настои, отвары и экстракты, поэтому для изучения ноотропного действия использовали экстракт, полученный из корней *Scutellaria baicalensis Georgi*.

Материал и методы исследования. Работа была проведена на 64 самцах крыс (4 группы по 16 особей) массой 250-400 г. Изучение условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) проводилось в зимний период во второй половине дня на половозрелых животных в возрасте 270 дней. Анализ когнитивных функций проводили с помощью стандартной установки УРПИ [1]. В работе были использованы растворы, которые, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Растворы, применяемые в эксперименте

№	Название	Производитель	C_x , мг/кг	V, мл	Путь введения
1.	Вода для инъекций	Гротекс ООО, Россия	-	0,20	Внутрибрюжно
2.	Экстракт <i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	Изготовлен в лаборатории методом перколяции 80% спиртом	10	0,20	
3.	Лекарственный препарат «Мебикар®»	Татхимфармпрепараты АО, Россия	25	0,23	
4.	Лекарственный препарат «Фезам»	Балканфарма Дупница АД, Болгария	45	0,23	

Растворы (табл. 1) вводили животным внутривенно один раз в день на протяжении 14 дней. Обучение в тесте УРПИ проводили через 3 часа после последнего введения растворов. Через 24 часа, на 5 и 7 суток производили повторное тестирование. Полученные числовые данные обрабатывали методом математической статистики в StatSoft по t-критерию Стьюдента.

Удлинение латентного периода (ЛП) захождения в темную камеру, увеличение суммарного времени пребывания в освещенном отсеке и уменьшение числа заходов в темную камеру установки рассматривали как улучшение сохранения УРПИ, а противоположные изменения данных показателей – как нарушение сохранения навыка (амнезию).

Результаты исследования. В результате исследования было установлено, что в контрольной группе животных время захода в камеру было самым минимальным, а после воспроизведения теста через 24 часа животные помнили о получении болевого раздражения в темной камере установки. В экспериментальных группах на этапе обучения, время захода в темный отсек существенно увеличилось по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Результаты теста УРПИ

Группы (n=16)	Значения показателей $x \pm \Delta x$			
	Этап обучения УРПИ	24 ч	5 сут	7 сут
	Латентное время захода в темный отсек в период обучения, с	латентный период в процессе тестирования сохранности УРПИ, с		
Контроль	1,81±0,19	150,56±8,54	156,13±8,23	153,69±11,57
Экстракт	12,50±1,23	180	180	180
«Мебикар®»	12,38±1,24	164,94±10,68	158,63±12,03	157,31±11,07
«Фезам»	11,44±1,33	162,13±12,62	170,06±17,25	165,75±10,05
$\frac{n}{N} \cdot 100\%$ (%) – отношение количества животных посетивших темный отсек к общему числу в группе (% - процент животных посетивших темный отсек)				
Контроль	-	0,50 (50,0)	0,38 (37,5)	0,31 (31,3)
Экстракт	-	0,00 (0,0)	0,00 (0,0)	0,00 (0,0)
«Мебикар®»	-	0,13 (12,5)	0,19 (18,8)	0,25 (25,0)
«Фезам»	-	0,13 (12,5)	0,13 (12,5)	0,13 (12,5)

После повторения теста через сутки в группах, где крысы получали лекарственные препараты, животные лучше хранили памятный след и 87,5% из них не заходили в темную камеру, тогда как в группе, принимающей экстракт *Scutellaria baicalensis Georgi*, случаи посещения темного отсека совсем отсутствовали, т.е. у всех животных данной группы выработался УРПИ. На пятые и седьмые сутки в контрольной группе УРПИ угасал. В группах, принимающих лекарственные препараты

(«Мебикар®» и «Фезам») лучше сохранялся памятный след, чем в контрольной группе. На фоне действия экстракта наблюдалось полное сохранение эффекта получения болевого раздражения в темной камере теста на 5 и 7 сутки, т.е. у животных наблюдалось сохранение памятного следа.

Заключение. По результатам проведенного теста УРПИ, выявили, что у экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* имеется высокая ноотропная активность. Данный вывод сделан с учетом анализа животных, принимающих экстракт в сравнении с лекарственными препаратами, обладающими нейротропной («Фезам») и анксиолитической («Мебикар®») видами активностей.

Наличие данных эффектов у экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* можно трактовать по наличию в нем различных БАВ, начиная от флавоноидов до макро- и микроэлементов, что позволяет рассматривать данное растение как источник получения новых препаратов, применяемых в медицине с целью увеличения ассортимента лекарственных препаратов и снижения нежелательных реакций.

Литература

1. Влияние скополамина и ноотропного препарата фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) / Ю. Ю. Фирстова, Д. А. Абаимов, И. Г. Капица [и др.] // Нейрохимия. 2011. Т. 28. № 2. С. 130-141.
2. Воронков А. В., Поздняков Д. И., Нигарян С. А. Изучение церебропротекторных свойств некоторых флавоноидов и производных коричной кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга крыс // Крымский терапевтический журнал. 2019. № 2. С. 71-76.
3. Изучение нейропсихофармакологических эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В. В. Багметова, М. Н. Багметов, И. Н. Тюренков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10. № 1. С. 54-59.
4. Ноотропная активность дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 / П.Ю. Поварнина, Д.М. Никифоров, С.О. Котельникова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020. Т. 23. № 1. С. 16-22. DOI 10.29296/25877313-2020-01-03.
5. Уранова В. В., Ломтева Н. А., Кайсарова М. А. Определение содержания флавоноидов в растительном сырье Шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*), произрастающего на территории Астраханской области // Тенденции развития науки и образования. 2021. № 69-1. С. 101-104. DOI 10.18411/lj-01-2021-28.

Влияние аллостерических регуляторов рецептора тиреотропного гормона на базальную и стимулированную тиролиберином продукцию тиреоидных гормонов у крыс

*Фокина Е.А., Бахтыков А.А., Деркач К.В.,
Сорокоумов В.Н., Шпаков А.О.*

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, 194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза 44; *fokina-katrina@yandex.ru*

Effect of allosteric regulators of the thyroid-stimulating hormone receptor on basal and thyroliberin-stimulated production of thyroid hormones in rats

*Fokina Ekaterina A., Bakhtyukov Andrey A., Derkach Kira V.,
Sorokoumov Viktor N., Shpakov Alexander O.*

Аннотация. Актуальной задачей эндокринологии является создание эффективных препаратов для коррекции заболеваний щитовидной железы, вызванных нарушением сигнализации через рецепторы тиреотропного гормона (ТТГР). Цель работы состояла в изучении влияния новых лигандов аллостерического сайта ТТГР, производных тиено[2,3-d]-пиримидина, на базовые и стимулированные рилизинг-фактором ТТГ уровни тиреоидных гормонов и экспрессию генов тиреоидогенеза у крыс. В результате выявлены регуляторы ТТГР с активностью обратного (TR48) и полного (TRγ3m) агонистов и нейтрального антагониста (TRγ1), которые могут стать прототипами лекарств для лечения тиреоидной патологии.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, щитовидная железа, аллостерический регулятор, тиенопиримидин, тиреоидные гормоны.

Введение. В настоящее время спектр фармакологических подходов, направленных на лечение заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), таких как аутоиммунный гипертиреоз (болезнь Грейвса), аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), рак щитовидной железы, весьма ограничен [1]. Для коррекции гипотиреоза обычно используют левотироксин, для коррекции гипертиреоза – антитиреоидные препараты, но их применение не всегда эффективно и характеризуется побочными эффектами. В связи с этим разрабатываются препараты, способные контролировать функции ЩЖ, и значительное внимание здесь приковано к аллостерическим регуляторам рецептора тиреотропного гормона (ТТГР), ключевого компонента ТТГ-опосредуемой активации синтеза тиреоидных гормонов (ТГ) в тиреоцитах [2-4]. Эндогенными ТТГР-агонистами являются ТТГ и стимулирующие аутоантитела к ТТГР. Однако применение ТТГ в медицине ограничено необходимостью «закачки» [¹³¹I] в тиреоциты при радиотера-

пии. Отсутствуют также эндогенные антагонисты ТТГР, если не считать ингибирующих аутоантител, которые в клинике не используются [1]. Цель работы состояла в изучении влияния аллостерических регуляторов ТТГР, производных тиено[2,3-d]-пиримидина, на базовый и стимулированный рилизинг-фактором ТТГ (ТРГ) тиреоидогенез у крыс.

Материал и методы исследования. В экспериментах использовали самцов крыс Wistar, которых содержали в стандартных условиях вивария. Работу с ними проводили в соответствии с требованиями Этического комитета ИЭФБ РАН, European Communities Council Directive 1986 и Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Соединения были получены из прекурсора – 5-амино-4-(3-аминофенил)-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамида [5]. По результатам предварительных экспериментов были отобраны 3 соединения – 5-амино-*N*-(*трет*-бутил)-4-(4-йодофенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-d]-пиримидин-6-карбоксамида (ТП48), 5-амино-*N*-(*трет*-бутил)-4-(4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)фенил)-2-(метиотио)тиено-[2,3-d] пиримидин-6-карбоксамида (ТРУ1) и этил-2-(4-(4-(5-амино-6-(*трет*-бутилкарбамоил)-2-(метилтио)тиено[2,3-d]-пиримидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат (ТРУ3м). Все они растворимы в ДМСО и ограниченно растворимы в воде и спирте, вследствие чего их вводили в ДМСО-растворе, однократно, в дозе 25 мг/кг (в/б). Уровни ТГ в крови оценивали через 2 и 4 ч после введения соединений, используя ИФА-наборы для определения свободного (fT4) и общего (tT4) тироксина и свободного (fT3) и общего (tT3) трийодтиронина фирмы «Иммунотех» (Россия). Для оценки влияния исследуемых соединений на стимулированный уровень ТГ, крысам через 30 мин после их инъекции интраназально вводили ТРГ (300 мкг/кг) в физиологическом растворе [4]. Контрольным группам вместо соединений и ТРГ в том же объеме вводили растворители. Число крыс в каждой группе $n=5$. По окончании эксперимента животных декапитировали под наркозом (хлоральгидрат, 400 мг/кг), забирали ткани ЩЖ и оценивали в них экспрессию генов, кодирующих ТТГР (*Tshr*) и белки, вовлеченные в синтез ТГ – тиреопероксидазу (*TPO*), тиреоглобулин (*TG*), натрий/йодидный котранспортер (*Nis*), D2-дейодиназу (*Dio2*), для чего использовали ранее описанные праймеры и, в качестве референсных, гены 18S-рРНК (*18rRNA*) и β -актина (*Actb*) [1]. Для выделения тотальной РНК из ЩЖ и обратной транскрипции использовали «Extract RNA» и «MMLV RT kit» (Евроген, Россия). Детекцию сигнала осуществляли с помощью прибора «7500 Real-Time PCR System» (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Статистический анализ осуществляли с помощью ANOVA («Manugistics Inc.», США), оценивая различия между пробами с помощью *t*-критерия Стьюдента и считая их достоверными при уровне значимости $p<0.05$.

Результаты исследования. Показано, что соединение TP48, но не TPY1, снижало базальные уровни тиреоидных гормонов, и предобработка обоими соединениями ослабляла стимулирующие эффекты TRГ на уровни T3 и T4 (табл. 1). Оценка экспрессии генов тиреоидогенеза в условиях стимуляции TRГ показала, что TP48 снижает экспрессию генов *TG* и *Dio2*, в то время как TPY1 – генов *TPO*, *Tg* и *Nis* (табл. 2), что свидетельствует о роли снижения экспрессии тиреоидогенных генов в подавлении продукции ТГ. Экспрессия гена *Tshr* при обработке TRГ снижалась, но слабо менялась при обработке TP48 и TPY1 (табл. 2). Соединение TPY3m в небольшой степени, но значимо, повышало уровни ТГ, причем как базальные, так и стимулированные TRГ (табл. 1). Оно также повышало базальную и TRГ-стимулированную экспрессию генов *TPO* и *Dio2* (табл. 2).

Таблица 1

Уровни тиреоидных гормонов в крови крыс, обработанных соединениями TP48, TPY1 и TPY3m, и влияние на них стимуляции TRГ

Гормон	Контроль	TP48	TPY1	TPY3m
fT4, пМ, базовый	33.2 ± 1.1	28.0 ± 1.3 *	32.7 ± 1.5	41.5 ± 0.9 *
fT4, пМ, TRГ-стим.	58.7 ± 1.8 *	42.4 ± 1.9 #	36.7 ± 1.5 #	68.1 ± 1.1 #
tT4, нМ, базовый	74.1 ± 1.4	66.5 ± 2.4 *	72.6 ± 2.5	91.4 ± 4.9 *
tT4, нМ, TRГ-стим.	119.8 ± 3.8 *	101.2 ± 3.0 #	93.6 ± 3.7 #	139.7 ± 2.2 #
fT3, пМ, базовый	3.3 ± 0.1	2.8 ± 0.1 *	3.2 ± 0.1	4.1 ± 0.2 *
fT3, пМ, TRГ-стим.	6.7 ± 0.3 *	5.4 ± 0.2 #	4.6 ± 0.3 #	9.8 ± 0.4 #
tT3, нМ, базовый	3.6 ± 0.1	3.1 ± 0.2 *	3.6 ± 0.2	4.3 ± 0.4
tT3, нМ, TRГ-стим.	6.4 ± 0.1 *	5.1 ± 0.2 #	5.0 ± 0.3 #	7.7 ± 0.3 #

Примечание. Различия с контролем (*) и группой TRГ (#) статистически значимы при $p < 0.05$. $M \pm SEM$, $n=5$.

Таблица 2

Экспрессия генов, кодирующих ТТГР (*Tshr*), тиреопероксидазу (*TPO*), тиреоглобулин (*TG*), натрий/йодидный котранспортер (*Nis*) и D2-дейодиназу (*Dio2*) в щитовидной железе крыс, обработанных соединениями TP48, TPY1 и TPY3m, и влияние на нее стимуляции TRГ

Гормон	Контроль	TP48	TPY1	TPY3m
<i>Tshr</i> , базовый	1.00 ± 0.16	0.64 ± 0.16	0.73 ± 0.09	1.68 ± 0.17 *
<i>Tshr</i> , TRГ-стим.	0.47 ± 0.10 *	0.58 ± 0.15	0.71 ± 0.09	1.37 ± 0.18 #
<i>TPO</i> , базовый	1.00 ± 0.07	0.94 ± 0.11	0.84 ± 0.11	1.92 ± 0.12 *
<i>TPO</i> , TRГ-стим.	2.08 ± 0.14 *	1.62 ± 0.19	1.47 ± 0.17 #	3.38 ± 0.40 #
<i>TG</i> , базовый	1.01 ± 0.12	0.97 ± 0.15	0.90 ± 0.18	1.56 ± 0.27
<i>TG</i> , TRГ-стим.	2.44 ± 0.17 *	1.73 ± 0.15 #	1.51 ± 0.21 #	2.32 ± 0.31
<i>Nis</i> , базовый	1.04 ± 0.10	0.60 ± 0.06 *	0.85 ± 0.19	0.69 ± 0.12
<i>Nis</i> , TRГ-стим.	2.46 ± 0.30 *	1.60 ± 0.23	1.43 ± 0.24 #	3.91 ± 0.70
<i>Dio2</i> , базовый	1.03 ± 0.15	1.21 ± 0.26	1.43 ± 0.22	2.16 ± 0.32 *
<i>Dio2</i> , TRГ-стим.	2.06 ± 0.21 ^a	1.18 ± 0.18 #	1.63 ± 0.17	2.95 ± 0.18 #

Примечание. Различия с контролем (*) и группой TRГ (#) статистически значимы при $p < 0.05$. $M \pm SEM$, $n=5$.

ТРУ3m повышал экспрессию гена *Tshr* и подавлял ее ингибирование ТРГ (табл. 2), что неожиданно, поскольку уровень ТГ при обработке ТРУ3m повышался, что должно приводить к подавлению экспрессии *Tshr*. Тем самым, одним из дополнительных механизмов усиления ТРУ3m-опосредованной стимуляции тиреоидогенеза может быть парадоксальное повышение экспрессии ТТГР, что повышает чувствительность тиреоцитов к ТТГ.

Заключение. Таким образом, разработаны аллостерические регуляторы ТТГР с активностью обратного агониста (ТР48), нейтрального антагониста (ТРУ1) и полного агониста/позитивного модулятора (ТРУ3m), которые могут стать прототипами лекарств для коррекции заболеваний ЩЖ, обусловленных изменением ТТГР-зависимых сигнальных каскадов в тиреоцитах.

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

Литература

- [1] Dong Y.H., Fu D.G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. V. 18 (23). P. 3611-3618.
- [2] Latif R., Realubit R.B., Karan C., Mezei M., Davies T.F. TSH Receptor Signaling Abrogation by a Novel Small Molecule // *Front. Endocrinol.* 2016. V. 7. e130.
- [3] Marcinkowski P., Kreuchwig A., Mendieta S., Hoyer I., Witte F., Furkert J., Rutz C., Lentz D., Krause G., Schülein R. Thyrotropin Receptor: Allosteric Modulators Illuminate Intramolecular Signaling Mechanisms at the Interface of Ecto- and Transmembrane Domain // *Mol. Pharmacol.* 2019. V. 96 (4). P. 452-462.
- [4] Shpakov A.O. Endogenous and Synthetic Regulators of the Peripheral Components of the Hypothalamo-Hypophyseal-Gonadal and -Thyroid Axes // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2021. V. 51 (3). P. 332-345.
- [5] Derkach K.V., Bakhtyukov A.A., Sorokoumov V.N., Shpakov A.O. New Thieno-[2,3-d]pyrimidine-Based Functional Antagonist for the Receptor of Thyroid Stimulating Hormone // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020. V. 491 (1). P. 77-80.

**Противосудорожная активность новых антагонистов
глутаматного nmda-рецепторного комплекса – производных
имидазол-4,5-дикарбоновых кислот**

*Фокиа С.П., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р.,
Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д.*

Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад.
Павлова, 12, *dr.foksha@mail.ru*

**Anticonvulsant activity of new antagonists of the glutamate nmda-
receptor complex – derivatives of imidazole-4,5-dicarboxylic acids**

*Foksha Stanislav P., Yakovleva Ekatherina E., Brusina Maria A.,
Bychkov Evgeniy R., Piotrovsky Levon B., Shabanov Peter D.*

Аннотация. Целью исследования являлось изучение противосудорожного действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот. Тестируемые вещества – производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК): ИЭМ-1574 и ИЭМ-2250 вводили в боковой желудочек мозга бодрствующей мыши в дозах 0,1–1 мкмоль в 5 мкл за 15 мин до конвульсанта. В качестве конвульсанта в боковой желудочек мозга вводили водный раствор NMDA (Sigma, США, 5 мкг в 5 мкл). Препарат сравнения – вальпроевая кислота вводили в желудок мыши с помощью зонда в дозе 20 мг/кг. Результаты исследования, свидетельствуют о способности новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИЭМ-1574 и ИЭМ-2250) оказывать значимое и при этом регулируемое величиной дозы тестируемого вещества противосудорожное действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса.

Ключевые слова: NMDA-рецепторный комплекс, противосудорожное действие.

Введение. Процесс изучения глутаматергической передачи получил мощный толчок в последние десятилетия благодаря открытию специфических агонистов и антагонистов, позволяющих с достаточной достоверностью идентифицировать рецепторы возбуждающих аминокислот и их подтипы. По-прежнему актуальными вопросами является применение антагонистов глутаматных рецепторов и прежде всего антагонистов ионотропных рецепторов. Наиболее перспективными направлениями разработки новых фармакологических средств, действующих на глутаматергическую передачу, принадлежит изучению противосудорожной и антиаддиктивной активности.

Критически важными молекулами являются глутаматные NMDA-рецепторы, обеспечивающие физиологическое функционирование нервной системы и модулирующие нейротрансмиссию. При активации глутаматного рецептора ионный канал избирательно пропускает катионы Na^+

и Ca^{2+} внутрь клетки, а K^{+} из клетки, что обуславливает процессы синаптической и нейрональной пластичности. Важно, что интенсивное воздействие глутамата, как и применение агонистов глутаматных рецепторов, сопровождается перевозбуждением нейрона и переходом в состояние эпилептиформной активности с развитием судорог [3]. Фармакологами начала активно изучаться возможность применения конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов в качестве противосудорожных средств [1]. Большое количество экспериментальных данных, полученных на различных моделях судорог, свидетельствует о выраженном противосудорожном действии антагонистов NMDA-рецепторов различных классов, однако применение изученных NMDA-лигандов остается ограниченным в связи с их плохой переносимостью и токсическими эффектами. Таким образом, NMDA-рецепторный комплекс остается одной из ключевых мишеней в поиске новых эффективных и безопасных средств регулирования нарушений синаптической передачи, играющих значимую роль в патогенезе судорожных состояний [5].

Целью исследования являлось изучение противосудорожного действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на белых мышам-самцах массой 18–25 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и в эксперименте разделяли на несколько групп (по 6 животных в каждой). Все опыты проведены в осенне-зимний период. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP), нормативным документам «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» и Приказу МЗ и социального развития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Тестируемые вещества – производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК): ИЭМ-1574 и ИЭМ-2250 – растворяли в дистиллированной воде, доводили с помощью 0,5 н NaOH до pH 7,0 и вводили в боковую желудочек мозга бодрствующей мыши в дозах 0,1–1 мкмоль в 5 мкл за 15 мин до конвульсанта [7]. В качестве конвульсанта в боковой желудочек мозга вводили водный раствор NMDA (Sigma, США, 5 мкг в 5 мкл). Препарат сравнения – вальпроевая кислота (ДепакинR хроно, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) растворяли в дистиллированной воде и вводили в желудок мыши с помощью зонда в дозе 20 мг/кг.

Регистрировали двигательную активность, поведение животных на фоне введения исследуемых соединений. Седативный эффект диагностировали по неподвижной позе животного и величине сужения глазной щели (птозу). Отдельно с помощью теста удерживания на перевернутой сет-

чатой платформе изучали миорелаксирующую активность исследуемых веществ [4]. После введения исследованных соединений и затем через 15 мин NMDA в каждой экспериментальной группе фиксировали интенсивность, продолжительность тонико-клонических судорог и частоту летальных исходов. После каждого опыта у всех животных проводили верификацию попадания тестируемых веществ в БЖ мозга [2].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью непараметрических критериев: Крускала – Уоллиса и точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение. Используя модель NMDA-индуцированных судорог можно сделать вывод, что не все производные ИДК проявляют противосудорожную активность различной степени выраженности в диапазоне доз от 0,1 до 1 мкмоль. Введение вещества ИЭМ 1574 в дозах 0,2-0,5 мкмоль снижало процент летальных исходов, вызванных NMDA-судорогами, с 100% до 40%. После введения ИЭМ 1574 в дозе 0,5 мкмоль летальных исходов было до 40%, а длительность судорог увеличивалась с примерно 50 до 350 секунд. Наблюдается дозозависимый эффект по увеличению длительности судорог и уменьшению процента летальных исходов. Кроме того, были выявлены седативные и миорелаксантные эффекты. Введения ИЭМ1574 в дозе 1 мкмоль снижения количества летальных исходов не наблюдалось и составляло приблизительно до 80%. Вещество ИЭМ 1574 с плохим растворением активного вещества (по типу суспензии) (таб.).

Вещество ИЭМ 2250 обладает менее выраженной противосудорожной активностью в этом тесте, снижая процент гибели животных в дозе 0,3-0,4 мкмоль с 100 до 60-70%, защищая животных от возникновения судорог с сопутствующим седативным и миорелаксантным эффектами. При увеличении концентрации ИЭМ 2250 (в дозировке 1 мкмоль) наблюдались субтоксические и токсические эффекты (повышение частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, судороги и тремор) и 80%-ная летальность.

Вещество ИЭМ 2296 не проявляло противосудорожную активность в этом тесте. Наблюдалось незначительное снижение процента гибели животных с дозы 10 мг до 20 мг, снижение процента гибели животных составляло всего на 10-20%, лучший результат был получен в группе, в которой вещество ИЭМ 2296 в дозировке 10 мг в 5 мкл, вещество не предотвращало гибель и полностью не защищало животных от возникновения судорог с сопутствующим седативным и миорелаксантным эффектами. При дозе 15 мг и 20 мг летальный исход наблюдался в процентном соотношении чаще.

В процессе изучения новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса были выявлены соединения, проявляющие противосудорожное

действие при введении в дозах 0,1–1 мкмоль в боковые желудочки мозга грызунов, на модели NMDA-индуцированных судорог.

Таблица

Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-1574, ИЭМ-2250) и вальпроевой кислоты на NMDA-индуцированные судороги

Вещество	Доза	Эф-фekt	Мио-релак-сация	Судороги на фоне NMDA		
				Интен-сив-ность	Продолжи-тельность (с)	Леталь-ный исход
NMDA	5 мкг в 5 мкл			-	19,6 ± 12,4	в 100%
1574	0,1 мкмоль в 5 мкл	-1	-	+++	40,7 ± 6,3*	в 89,7%
	0,2 мкмоль в 5 мкл	-1	-/+	++	219,8 ± 23,1*	в 58,2%
	0,3 мкмоль в 5 мкл	+1	++	++	273,7 ± 42,9*	в 51,5%
	0,4 мкмоль в 5 мкл	+1	++	++	319,4 ± 63,2*	в 48,9%
	0,5 мкмоль в 5 мкл	+1	++	++	330,4 ± 53,6*	в 39,4%
	1 мкмоль в 5 мкл	-1	-	+++	63,8 ± 31,8*	в 80,1%
2250	0,1 мкмоль в 5 мкл	-1	-	+++	24,2 ± 6,7*	в 91,4%
	0,2 мкмоль в 5 мкл	-1	-	+++	38,1 ± 9,7*	в 90,7%
	0,3 мкмоль в 5 мкл	-1	-	+++	52,6 ± 6,9*	в 79,1%
	0,4 мкмоль в 5 мкл	-1	-	+++	71,4 ± 13,5*	в 68,3%
	0,5 мкмоль в 5 мкл	-1	-	+++	49,2 ± 8,7*	в 85,7%
	1 мкмоль в 5 мкл		токсический эффект: ↑ЧД, ЧСС, судорожные подергивания, тремор, распластывание			

Примечание. «-» — отсутствие признака; «+» — слабо выраженный признак; «++» — умеренно выраженный признак; «+++» — выраженный признак; n = 6. * Различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с контрольной группой, получавшей NMDA. ** Различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с группой, получавшей вальпроевую кислоту. ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Значимым аспектом для мягкого регулирования нарушений синаптической передачи с вовлечением глутаматергических структур является

механизм действия исследованных соединений, который предполагает дозозависимое ингибирование глутаматных NMDA-рецепторов, что играет значимую роль в патогенезе судорожных состояний. Актуальными по сегодняшний день остаются поиск и разработка новых антиконвульсантов на основе антагонистов NMDA-рецепторов, что основано на доказанной роли и эффективности данного класса препаратов и резистентности к ранее существующей терапии некоторых формах судорожных расстройств. Также важен факт, что некоторые конкурентные антагонисты NMDA при внутримозговом введении проявляют более сильное противосудорожное действие, чем классический антиконвульсант диазепам [1].

Об актуальности поиска новых лигандов NMDA-рецепторов свидетельствует включение данных молекул в «Перечень биомишеней для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов», утвержденный приказом Минздрава России от 19.05.2016 № 1605/308н. Однако на сегодняшний момент существующие средства остаются недостаточно эффективными и/или обладают широким спектром нежелательных реакций при клиническом применении [4,6,7].

Известно, что все клетки мозга имеют рецепторы к глутамату, и множество нейронов используют глутамат как нейротрансмиттер, поэтому любое изменение активности рецепторов глутамата неизбежно влияет на важные структурно-функциональные параметры деятельности мозга. Доказано, что лиганды глутаматных рецепторов проявляют значительный потенциал в отношении предотвращения гибели нейронов, при этом приоритетным направлением разработки соединений этой фармакологической группы остается поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой модуляции [3]. В этой связи результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствующие о способности новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИЭМ-1574 и ИЭМ-2250) оказывать значимое и при этом регулируемое величиной дозы тестируемого вещества противосудорожное действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса, свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противосудорожных средств среди соединений данного класса.

Заключение. Таким образом, результаты исследования подтверждают дозозависимую противосудорожную активность новых антагонистов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса-1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности дальнейшего развития этих веществ и поиска новых потенциальных противосудорожных средств среди данного фармакологического класса.

Литература

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский диалект, 2000. 297 с.
2. Ефремов О. М., Александрова И. Я., Куликов С. В. и др. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. №1. С. 7-9. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2005-68-1-7-9>.
3. Перфилова В. Н., Тюренков И. Н. Глутаматные ионотропные рецепторы: структура, локализация, функции // Успехи физиологических наук. 2016. Т. 47. № 1. С. 80-96.
4. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.
5. Casillas-Espinosa PM, Powell KL, O'Brien TJ. Regulators of synaptic transmission: roles in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(9):41-58. <https://doi.org/10.1111/epi.12034>.
6. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012; 78(18): 1408-1415. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318254473a>.
7. Lapin IP. Stimulant and convulsive effects of kynurenines injected into brain ventricles in mice. *J Neural Transmission*. 1978;42(1):37-43. <https://doi.org/10.1007/BF01262727>.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.320.323

Представители костистых рыб как новые модели для фармакологии

*Хохлов П.П., Блаженко А.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А.,
Кзаков С.В., Шабанов П.Д.*

Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, Россия.

Teleost fish representatives are new model organisms for psychopharmacology

*Khokhlov P.P., Brazhenko A.A., Bychkov E.R., Lebedev A.A.,
Kazakov C.V., Shabanov P.D.*

Institute of Experimental Medicine, Sankt-Petersburg, Russia

Аннотация. В этом миниобзоре представители костистых рыб описаны как модельные организмы для экспериментальной фармакологии. Обращают на себя внимание новые данные о геномном сходстве у всех позвоночных животных. Исходя из этого, сделан вывод об эффективности использования разных видов костистых рыб в биохимических и фармакологических экспериментальных исследованиях.

Ключевые слова: нейропептиды, костистые рыбы, модельные организмы

Введение. Группа костистых рыб (Teleostes) представляет собой инфракласс позвоночных животных, который включает почти 90% всех видов позвоночных (Vertebrates). Последние десятилетия представители этой группы стали излюбленными объектами для экспериментальных исследований в

биологии развития, молекулярной генетики, токсикологии и других отраслей биомедицины. Особенно большое распространение в качестве модельных организмов получили *Danio rerio* (англ. zebrafish), золотая рыбка *Carassius auratus* и японская рисовая рыбка *Oryzias latipes*. Другие виды представляют интерес как объект рыбоводства и аквариумистики.

С позиций психофизиологии, психоэндокринологии и психофармакологии особый интерес представляют собой пептидные сигнальные системы, которые отвечают за тонкую регуляцию (нейромодуляцию) самых разнообразных психофизиологических процессов. Возникает естественный вопрос, насколько экспериментальные данные, полученные в экспериментах на рыбах переносить на человека и высших млекопитающих (англ. Read across).

Традиционными мишенями в нейрофармакологии были низкомолекулярные или классические нейротрансмиттеры: ацетилхолин, дофамин, аминокислоты. Также мишенями служили рецепторы и транспортеры вышеуказанных нейротрансмиттеров

Следует отметить существующую в литературе некоторую неопределенность в терминологии. Мы в своем анализе понимаем под нейротрансмиттерными системами молекулярные системы, которые передают через синапс потенциал действия в отличие от нейромодуляторов, которые стимулируют или ингибируют (модулируют) передачу этого потенциала действия. Особо следует рассмотреть серотониновые системы с их «объемным» выбросом серотонина. Многие гормоны, наоборот, играют роль нейромодуляторов и, поэтому, есть основания включить их в рассмотрение.

В настоящее время поле деятельности экспериментальной нейрофармакологии расширяется в нескольких направлениях. С одной стороны, это расширение перечня экспериментальных животных для исследований помимо традиционных лабораторных грызунов и приматов [1, 2]. В обиход экспериментаторов входят как низшие позвоночные – рыбы и амфибии [3]. Немногочисленны исследования, выполненные на беспозвоночных животных, чаще всего на моллюсках или членистоногих.

С другой стороны, быстро расширяется спектр изучения разнообразных межклеточных сигнальных систем, которые служат мишенями нейрофармакологических лекарственных препаратов.

В последние десятилетия в практику экспериментальной биологии прочно вошли практические с точки зрения содержания, разведения и проведения экспериментальных исследований представители костистых рыб *Teleostes*. В качестве лабораторных объектов наибольшее распространение получили данио *Danio rerio* (англ. zebrafish), различные породы золотой рыбки *Carassius auratus* и японская орисия или бедака *Oryzias latipes*.

Одновременно интенсивно исследуют физиологию, биохимию и токсикологию рыб, относящихся к видам, которые разводятся в условиях

аквакультуры. Это морской лещ *Brama brama* (англ. Atlantic brame), лаврак *Dicentrarchus labrax* (англ. European bass) и ряд других видов.

Одним из любимых модельных организмов биологии развития стала *D.regio*. Выбор был определен относительно коротким жизненным циклом, высокой плодовитостью – до 200 икринок на самку, а главное – наличие прозрачной личинки, что позволяет проследить судьбу отдельной клетки в ходе раннего эмбриогенеза [3].

Другим хорошо исследованным и широко используемым видом костистых рыб следует считать породы золотой рыбки *Carassius auratus*. У этого вида также полностью секвенирован геном.

Результаты исследования. Согласно современным представлениям происхождение и эволюция костистых рыб *Teleostes* связана с тремя последовательными раундами полной дубликации генома (англ. Whole genome duplication – WGD). В результате этого образовано по несколько копий паралогичных генов.

Для оценки соответствия результатов, полученных на рыбах, для клинической фармакологии важно охарактеризовать следующие вещи:

1. Сходство межклеточных сигнальных систем в пределах всех позвоночных.

2. Сходство и различия в физиологической реакции в ответ на пассивацию определенных рецепторов.

Новые представления о единстве происхождения и организации межклеточных сигнальных систем сформированы.

Другим основанием для настоящего анализа был вопрос о расширении спектра модельных организмов для исследований в области экспериментальной фармакологии [4].

В течение двух десятилетий настоящего столетия представители инфракласса костистых рыб *Teleostes* стали излюбленными объектами для экспериментальных исследований в различных областях биомедицины (табл.).

Таблица

**Виды костистых рыб, используемые
в качестве модельных организмов**

Латинское название	Русское название	Англоязычное название	Отряд и семейство
<i>Danio rerio</i>		Zebrafish	Cypriniformes, Cyprinidae
<i>Carassius auratus</i>	Золотая рыбка	Goldfish	Cypriniformes, Cyprinidae
<i>Oryzias latipes</i>	Японская рисовая рыбка, медака	Medaka	Belontiiformes, Adrianichthyidae
<i>Brama brama</i> <i>Dicentrarchus labrax</i>	Морской лещ лаврак	Atlantic bream European bass	Perciformes, Perciformes

Важной особенностью костистых рыб является наличие в их геномах общегеномных дупликаций, что, в частности, отличает их от традиционных лабораторных млекопитающих: мыши, крысы и т.п. [5]. Это касается, в частности, ряда сигнальных пептидов, важных для нашего рассмотрения. Например, геномы *D.reio*, *S.auratus*, *D.labrax*, *B.brama* содержат *kiss1* и *kiss2*, которые кодируют соответственно две формы пептида кисспептина. Обе формы выполняют у рыб различные физиологические функции [6].

Литература

1. Elphick M.R., Mirabeau O., Larhammar D. Evolution of neuropeptide signaling systems. *J Exp Biol.* 2018 Feb 1; 221(3): jeb151092. doi: 10.1242/jeb.151092
2. Takvam M., Wood C.W., Kryvi H., NHsen T.O. Ion Transporters and Osmoregulation in the Kidney of Teleost Fishes as a Function of Salinity. *Frontiers in Physiology.* 2021. V.12. April. doi: 10.3389/fphys.2021.664588
3. Cioni C., Angiulli E., Toni M. Nitric Oxide and the Neuroendocrine Control of the Osmotic Stress Response in Teleosts. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20,489; doi:10.3390/ijms20030489
4. Chen D., Zhan Q., a. al The evolutionary origin and domestication history of goldfish (*Carassius auratus*) PNAS | November 24,2020 | vol.117 | no.47 | 29777 29778 | www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2005545117
5. Grone B.P., Maruska K.P. Divergent evolution of two corticotrophin-releasing hormone (CRH) genes in teleost fishes. *Frontiers in Neuroscience.* 2015. – vol.9. – p.1-13. Doi: 10.3389/fnins.2015.00365
6. Sanchez-Bretano A, Blanco AM, a. a Bertucci JI, et al. *In Situ* Localization and Rhythmic Expression of Ghrelin and *ghs-r1* Ghrelin Receptor in the Brain and Gastrointestinal Tract of Goldfish (*Carassius auratus*). *PLoS ONE* 2015. 110(10): e0141043. doi:10.1371/journal.pone.0141043

Патогенетическое обоснование применения сульфидной бальнеотерапии в комплексном лечении нарушений репродуктивной функции

¹²*Цаллагова Л.В., ¹²Кабулова И.В.*

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, г. Владикавказ

²Институт биомедицинских исследований – филиал Владикавказского научного центра РАН, г. Владикавказ, akusherstvo_1@mail.ru

Pathogenetic justification of the use of sulfide balneotherapy in the complex treatment of reproductive disorders

¹²*Tsallagova Larisa V., ¹²Kabulova Irya V.*

¹North Ossetian state medical Academy of the Ministry of health of the Russian Federation, Vladikavkaz,

²Institute of biomedical research – a branch of the Vladikavkaz research center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, akusherstvo_1@mail.ru

Аннотация. Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия и невынашивания беременности с применением бальнеологических факторов местного месторождения. Обследовано 118 женщин с нарушениями репродуктивной функции, перенесших лапароскопические реконструктивно-пластические операции на органах малого таза (РПО на ОМТ) по поводу трубно-перитонеального бесплодия (ТПБ) и невынашивания беременности (НБ) в возрасте 24- 41 лет. Методом слепой выборки было сформировано 2 группы: основную группу составили 68 женщин с РПО на органах малого таза по поводу ТПБ и НБ, которым наряду с традиционной терапией применялись сероводородные ванны; в группу сравнения входили 50 женщин, лечение которых проводилось традиционными методами лекарственной терапии. Пациентки исследуемых групп наблюдались до лечения и через 1-12 месяцев после лечения. Всем пациенткам проведено клинико-функциональное обследование. Контрольное обследование пациенток обеих групп показало более выраженное положительное влияние на течение ряда клинических симптомов в послеоперационном периоде в основной группе пациенток, получавших в комплексе терапии сульфидные ванны сероводородных вод Северо-Осетинского месторождения. В результате проведенного немедикаментозного лечения болевой синдром купировался у 76,3% пациенток, жаловавшихся на боли до начала лечения. Уменьшение тазовых болей после проведенного курса лечения отмечали 32,2% больных. У большинства пациенток (69%), получавших сульфидную бальнеотерапию, уменьшилось образование вторичных спаек малого таза, эффективность регресса спаечного процесса отмечалась на всем протяжении наблюдения. Установлено улучшение качества жизни пациенток, а также восстановление фертильности.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, невынашивание беременности, сероводородные ванны.

Введение. В медицине достигнуто много успехов в лечении хронических воспалительных процессов органов малого таза, осложненных бесплодием и невынашиванием беременности, но несмотря на это частота нарушений репродуктивной функции не только не снижается, но, напротив, отмечается медленный и неуклонный рост [1]. Важным аспектом терапии данной категории больных наряду с лечебно-диагностическими операциями по лизису спаек и реконструктивно-пластической хирургии малого таза, является купирование воспалительного процесса и реабилитация репродуктивной функции. Среди осложнений в послеоперационном периоде наиболее значимыми являются остаточный стойкий болевой синдром (21-80%), нарушения репродуктивной функции (75-82%), обусловленные как изменениями эндокринного гомеостаза, так и трубно-перитонеальными факторами, нарушение психоэмоциональной сферы и снижение качества жизни больных [2].

Низкая эффективность проводимой медикаментозной терапии и значимое снижение качества жизни пациенток с перенесенными РПО на ОМТ по поводу ТПБ и НБ инфекционно-воспалительного генеза требует поиска новых, перспективных методов немедикаментозного лечения, в частности, с учетом региональных особенностей Республики Северная Осетия-Алания и ее природных ресурсов [3,4,5]. Одним из основных путей повышения эффективности и интенсификации лечения данной категории пациенток является использование природных факторов, а именно сульфидных ванн местного месторождения «Редант-4», обладающих рядом противовоспалительных эффектов [6,7].

Все это явилось предпосылкой к изучению эффективности применения сероводородной бальнеотерапии в качестве комбинированного метода лечения больных с нарушениями репродуктивной функции.

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия и невынашивания беременности с применением бальнеологических факторов местного месторождения.

Материалы и методы. В условиях гинекологического отделения ЦРБ г.Беслана было проведено комплексное динамическое обследование 118 больных в возрасте от 24 до 41 года с нарушениями репродуктивной функции (ТПБ и НБ) и тазовыми болями различной интенсивности. Все больные в зависимости от применяемых лечебных мероприятий были разделены на 2 группы. Основную группу составили 68 женщин с РПО на органах малого таза по поводу ТПБ и НБ, которым наряду с традиционной терапией применялись сероводородные ванны; в группу сравнения входили 50 женщин с РПО на ОМТ по поводу ТПБ и НБ, лечение которых проводилось традиционными методами лекарственной терапии. Медикаментозный комплекс включал в себя применение биостимуляторов (алоэ и др.), циклическую витаминотерапию (фолиевая кислота 5 мг/сут в

I фазу менструального цикла, аскорбиновая кислота 100 мг/сут – во II фазу; витамин E 100 мг/сут в течение 3 мес. и витамины группы B,C), препаратов, устраняющих нарушения в микробиоценозе кишечника и влагалища (антимикотические средства: флюкостат, тержинан, ацилакт в течении 10-14 дней).

Пациентки исследуемых групп наблюдались до лечения и через 1-12 месяцев после лечения, при этом отдаленные результаты лечения оценивались у 112 (94%) больных сроком от 3 до 12 месяцев путем повторных амбулаторных приемов в женской консультации. Система обследования включала в себя как общеклинические, так и специальные методы исследования. При гинекологическом исследовании определяли состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек наружных половых органов, слизистых оболочек влагалища и влагалищной части шейки матки (ad oculus); при бимануальном исследовании оценивали наличие болезненности и увеличения матки и ее придатков, а также степень их подвижности.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза до начала лечения, а также динамической оценки эффективности лечения всем больным проводили с помощью аппарата Aloka SSD-1400. Трансвагинальная эхография практически является скрининговым методом достоверной неинвазивной диагностики. Ультразвуковое исследование позволяет диагностировать хронические воспалительные процессы в малом тазу, наличие жидкости в маточных трубах (гидро- и пиосальпинкс), выявлять спаечные процессы в малом тазу, изменения структуры яичников, изменение эндометрия.

Допплеровское измерение кровотока проводили в маточных артериях. В настоящее время общепризнано, что наиболее простым, безопасным и достоверным методом неинвазивной диагностики поражений сосудов является ультразвуковая доплерография (УДГ), которая может быть использована также для динамической оценки эффективности консервативного лечения. Допплеровское исследование кровоснабжения проводили на 5-8 день цикла до начала и после окончания лечения.

Гистеросальпингографию (ГСГ) с целью оценки анатомического состояния матки, маточных труб, их проходимости, выявления возможных аномалий и пороков развития больным, страдающим бесплодием, для оценки состояния матки, маточных труб и выявления спаечного процесса в малом тазу на 7-8 менструального цикла проводили с использованием водных растворов контрастных веществ (верографина) по общепринятой методике.

Диагностическая лапароскопия с целью оценки анатомического состояния маточных труб, матки, яичников была проведена 62 больным лапароскопом фирмы «Karl Storz» после ультразвукового сканирования и гистеросальпингографии. Определение уровней гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, пролактин) и гормонов яичников (эстрадиола, проге-

стерона) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа «STATGRAFICS FOR WINDOWS», отечественного программного продукта «STADIA» и пакета «EXCEL», применяли разностный метод с вычислением t-критерия по Стьюденту-Фишеру и критерии достоверности различий в результатах исследований (p).

Результаты и их обсуждение. Было проведено обследование и лечение 118 больных, перенесших РПО по поводу ТПБ и НБ инфекционно-воспалительного генеза в раннем и позднем послеоперационном и послеабортном периодах. Обращает на себя внимание высокий процент (61,8%) перенесенных больными экстрагенитальных заболеваний и оперативных вмешательств. 66,2% пациенток в анамнезе перенесли различные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства. У 62,5% имели место кольпиты различной этиологии; у 45% – эрозия шейки матки; у 57,5% – аборт, у 34,5% – самопроизвольные выкидыши; у 13,7% – операции, проведенные по поводу ретенционных кист яичника, у 5% пациенток по поводу трубной беременности; у 2,5% – апоплексии яичника; у 1,3% пациенток – кесарево сечение, вскрытие абсцесса бартолиновой железы – у 1,3% пациенток. Причинами возникновения воспалительного процесса у 57,5% женщин являлись аборт, у 9,4% – патологические роды и осложнения послеродового периода, у 11,3% – резкое переохлаждение, у 9,4% – оперативные вмешательства (аппендэктомия, тубэктомия, кесарево сечение).

Основными жалобами у наблюдаемых женщин были боли в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области, нарушение менструальной, генеративной функций, изменение общего самочувствия. У 87,5% наблюдаемых женщин имели место боли внизу живота и пояснично-крестцовой области различной интенсивности, преимущественно ноющего тянущего характера, несвязанные с фазами менструального цикла; у 45,7% из них отмечалась иррадиация болей в область заднего прохода и внутреннюю поверхность бедер. У 48,6% больных они возникали периодически, у 51,4% боли имели постоянный характер.

Нарушения менструального цикла отмечали большинство (81,3%) обследованных женщин, причем появлялись они уже через 0,5-3 года от начала заболевания, а наиболее часто встречающимися формами нарушения являлись альгоменорея, гипоменорея а также нарушение цикличности менструаций. Генеративная функция была нарушена у 85% обследованных женщин. Беременности в анамнезе имели 54,1% пациенток.

Для оценки морфофункционального состояния органов малого таза пациентам, находившимся под наблюдением, было проведено ультразвуковое исследование внутренних органов. У всех наблюдаемых увеличение размеров матки не зарегистрировано. Толщина эндометрия во всех случаях наблюдения соответствовала фазе цикла и не превышала нормальных значений для той фазы цикла, в которую проводилось ультразвуковое обследование (табл. 1).

Таблица 1

Результаты ультразвукового исследования у больных ХНСО

Характер изменений	Количество больных	%
Неоднородность структуры яичников	86	72,1
Увеличение размеров яичников	97	83,1
Спаечный процесс в малом тазу	84	73,7

Изменений конфигурации матки не отмечено, контур ее был четким и ровным. Наиболее часто у обследованных женщин при УЗИ исследовании определялась неоднородность структуры яичников, увеличение их размеров, нечеткость контуров, полиморфизм фолликулов. Спаечный процесс в виде эконегативных включений вытянутой линейной формы, в основном в параметральных, параовариальных областях или в позадимадном пространстве, был диагностирован практически у всех пациенток.

Гистеросальпингография, произведенная всем больным с бесплодием с целью уточнения анатомических особенностей матки и маточных труб, позволила выявить у 57,6% спаечный процесс в малом тазу, непроходимость труб с одной или обеих сторон была установлена у 40% больных. Рентгенологические исследования подтверждали обширность и тяжесть локальных изменений и способствовали выявлению перитонеального бесплодия. Проведенная диагностическая лапароскопия выявила изменения органов малого таза воспалительного характера и спаечный процесс различной степени выраженности (табл. 2).

Анализ полученных результатов выявил существенные изменения в эндокринном гомеостазе у больных в послеабортном и послеоперационном периодах. Преобладающей формой нарушения гормональной функции яичников являлась недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла – 63,8% случаев. У 32,2% женщин имела место недостаточность обеих фаз менструального цикла. Нормальная функциональная активность яичников была диагностирована только у 13,5% обследуемых. Базальная температура у них представляла собой двухфазную кривую с разницей температур 0,5–0,6–0,7°C.

Таблица 2

Результаты лапароскопического исследования у больных ХНСО

Данные лапароскопического исследования	Абс.число	%
Перитубарные спайки	76	64,4
Периовариаальные спайки	45	38,1
Вовлечение матки в спаечный процесс с придатками	56	47,4
Изменение толщины стенок маточных труб	74	62,7
Гидросальпинксы	36	30,5
Гидатиды маточных труб	38	32,2
Непроходимость маточных труб	24	20,3
Затруднение проходимости маточных труб	64	54,2
Внутриматочные синехии	8	6,7

Вторая фаза длилась от 10 до 16 дней, что в среднем составило $12,8 \pm 0,811$ дней. У пациенток данной группы слизь из цервикального канала появлялась с 6-7 дня менструального цикла, ее количество постепенно увеличивалось и к 14-16 дню достигало максимума (+++), затем количество слизи уменьшалось, и она исчезала к 22-24 дню цикла. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла выявлена у 63,8% больных. При изучении гонадотропной функции гипофиза у пациенток с недостаточностью 2-ой фазы цикла выявлена сохранность циклических процессов в системе гипофиз яичник, но секреция ФСГ была снижена на протяжении всего менструального цикла.

Проводился сравнительный анализ между основной группой пациенток, которым с целью коррекции осложнений хронического сальпингоофорита применялись немедикаментозные методы лечения, в том числе сероводородные ванны Северо-Осетинского месторождения и группой сравнения, получавших послеабортное и послеоперационное традиционное лечение. Применение сероводородных ванн оказало положительное влияние на течение ряда клинических симптомов заболевания. В основной группе в результате проведенного лечения болевой синдром купировался у 76,4% пациенток. Уменьшение тазовых болей после проведенного курса лечения отмечали 32,3% больных. Интенсивность болей осталась на прежнем уровне у 11,7%.

Необходимо отметить, что у большинства пациенток (70%), получавших глинолечение, уменьшение интенсивности болей начиналось уже с 6-7 процедуры, полное исчезновение болей происходило к концу лечения. Параллельно с этим уменьшались или полностью исчезали утомляе-

мость, раздражительность, эмоциональная лабильность, нарушения сна, головные боли, повышалась работоспособность, настроение.

В группе сравнения болевой синдром купировался у 58%, уменьшился у 20%, остался на прежнем уровне у 22%. Болеутоляющий эффект лечения в данной группе больных проявлялся в большинстве наблюдений при периодическом характере болевых ощущений. Наряду с улучшением общего состояния и проявлением выраженного анальгезирующего действия тереклитов в процессе лечения наблюдалась положительная динамика других клинических симптомов заболевания. Благоприятное влияние на менструальную функцию было отмечено у 61,7% больных основной группы. При гипоменорее, альгоменорее нормализующее действие лечения было одинаково хорошо выражено в обеих группах. Однако, восстановление правильного ритма менструаций в большем проценте случаев (68,3%) отмечалось в основной группе после проведенного комплексного лечения. В группе сравнения нормализация менструальной функции была отмечена у 32% больных.

По данным бимануального исследования по окончании курса лечения установлено, что ранее выявляемые изменения в области придатков матки отсутствовали у 77,9% пациенток основной группы. В группе сравнения положительная динамика имела место в 40% случаев. Дальнейшее наблюдение за больными в течение 12 мес. после лечения выявило устойчивость достигнутого анальгезирующего эффекта в основной группе больных. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о выраженном обезболивающем, противовоспалительном и рассасывающем влиянии аппликационного глинолечения.

Полученные данные свидетельствуют о регулирующем влиянии восстановительного лечения с применением сульфидной бальнеотерапии на концентрацию в сыворотке крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов ($p < 0,05$). Уровень прогестерона в лютеиновую фазу цикла достоверно повысился с $6,42 \pm 0,38$ до $18,08 \pm 0,84$ нг/мл ($p < 0,01$) у больных основной группы в отличие от больных группы сравнения с $7,12 \pm 0,41$ до $9,02 \pm 0,42$ нг/мл. Уменьшение эстрогенной насыщенности характеризовалось снижением секреции эстрадиола в период овуляции и фолликулиновую фазу цикла в основной группе ($p < 0,001$), а также в группе сравнения ($p < 0,05$).

Изучение отдаленных результатов показало, что при применении курса сероводородной бальнеотерапии число больных с рецидивами спаечного процесса в течение 12 месяцев составило 7,3% основной группы и 24% больных группы сравнения. У пациенток после бальнеотерапии положительная динамика клинических проявлений воспалительного процесса малого таза сохранялась в течение всего периода наблюдения. Боли несколько усиливались через 7-9 месяцев, но даже через 10-12 месяцев не достигали

прежней интенсивности. При сравнении средних величин показателей выраженности болевого синдрома бальная оценка болевого синдрома в группе сравнения была в отдаленном периоде более статичной и изменялась в меньшей степени, чем у пациенток основной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе проведенного исследования были выявлены статистически значимые различия в длительности безрецидивного периода и восстановления фертильности в группе пациенток, получавших сульфидную бальнеотерапию в комплексе с традиционной терапией нарушений репродуктивной функции в виде ТРБ и НБ инфекционно-воспалительного генеза.

Заключение. Использование метода сероводородной бальнеотерапии у пациенток с перенесенными РПО по поводу ТПБ и послеабортном периодах при НБ позволяет сократить сроки лечения в стационаре и добиться сохранения положительной динамики и длительности безрецидивного периода заболевания.

Применение курсовой бальнеотерапии сероводородными водами Северо-Осетинского месторождения в восстановительном лечении данной категории больных с осложнениями в виде болевого синдрома, бесплодия и невынашивания беременности патогенетически обосновано и эффективно.

Литература

1. Рудова Н. К. Эффективность хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия по материалам гинекологического отделения МСЧ № 42 // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. №5. С. 35.
2. Зайнетдинова Л. Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями. // Человек. Спорт. Медицина. 2010. №6 (182). 33с.
3. Царькова М. А. Комплексное лечение и профилактика рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // Медицинский совет. 2014. № 2. С. 68–71.
4. Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И., Глотова Е. Ю. и др. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями Мертвого моря у женщин с бесплодием // Акушерство и гинекология. 2014. № 7. С. 68-73.
5. Мелкозерова О. А., Башмакова Н. В., Глухов Е. Ю. и др. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности // Практическая медицина. 2015. № 1. С. 25-32.
6. Василенко Г. И., Дикке Г. Б. Курорт Мертвого моря на дому. Возможности повышения эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин // Фарматека. 2013. № 12. С. 74-79.
7. Глухов Е. Ю., Богданова А. М., Козырева Е. Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 1. С. 32-37.

Хроностазис при стрессе: иллюзия или реальность?

Чернышева М.П.

Санкт-Петербургский университет, кафедра общей физиологии,
Санкт-Петербург, Россия, *mp_chern@mail.ru*

The Chronostasis in Stress: an Illusion or Reality?

Chernysheva Marina P.

Аннотация. Актуальность работ по механизмам восприятия времени определяется, прежде всего, необходимостью адаптировать работу биороботов (например, кардиостимулятора) к временной структуре человека. В данной работе рассматриваются физиологические механизмы замедления и ускорения субъективного времени человека при стрессе новизны.

Ключевые слова: субъективное время, хроностазис, стресс новизны, гормоны стресса.

Введение. Множество до сих пор нерешенных вопросов о природе биологического времени неизменно приводит к главному вопросу: как и когда происходит субъективное восприятие времени? Электро-хемочастотный (*-временной*) код информации (Инф), отраженный последовательностью спайков, позволяет связать появление сенсорного ощущения со временем [1] и ответить на вопрос: когда произошло соответствующее воздействие на организм [2], а также говорить о временной составляющей процессинга Инф. Известно, что разномодальные рецепторы и соответствующие проводники обладают разной скоростью электрогенеза, кодирования и проведения модально-специфической сенсорной Инф. При этом разные уровни интеграции поступающих с разной скоростью сигналов о полимодальном воздействии стресс-фактора в ганглиях и других нервных центрах можно рассматривать как «хабы» с функциями сумматоров и синхронизаторов разномодальной Инф. Время, в течение которого происходит подобная суммация, образно названо окном временной чувствительности (Time-windows, Т-окна) [3]. По сути, «ширина» Т-окна позволяет ответить на вопрос «как долго» осуществляется воздействие [2].

Так время из компонента кода сенсорной Инф предстает и в роли а-модального параметра её процессинга. Это объясняет наличие в стриатуме и гиппокампе млекопитающих «нейронов времени», активность которых не связана с сенсорной модальностью Инф. Результаты исследований иллюзий субъективного времени (таких как каппа-эффект или залипание секундной стрелки) указывают на возможность динамической регуляции ширины Т-окна. Многочисленные исследования субъективного времени человека, выполненные во второй половине XX века с использованием методики субъективной минуты (СМ) для оценки точности от-

счета секундных интервалов, показали, что наибольшие изменения СМ наблюдаются при стрессе.

Согласно представлениям Г. Селье, стресс-воздействие должно обладать новизной (Инф) безотносительно сенсорной модальности. При этом максимум новизны отражает отсутствие в памяти Инф о стресс-факторе. Для формирования оптимально адаптивного ответа необходим сбор максимума Инф о стресс-воздействии и она должна быть синхронизована и/или сближена во времени [3]. Согласно представлениям Д. Боуномано, этому способствует расширение Т-окна для охвата быстро и более медленно поступающих в нервные центры разномодальных сенсорных сигналов, - процессинг первой Инф «дожидается» прихода второго её «пакета» [4]. Субъективно это выражается в замедлении (хроностазисе) воспринимаемого времени. Из многочисленных тому примеров приведу случай ДТП с машиной скорой помощи. Водитель ехал быстро, не соблюдая правил. На развилке машина получает боковой удар и летит на фонарный столб. Врач, сидевший рядом с водителем, позже рассказывает автору статьи: «Вижу, машина *медленно-медленно* надвигается на столб, и *в полной оглушительной тишине* успеваю подумать, обращаясь к водителю, - Жми на тормоз, что ж ты, не видишь?!» Далее следует удар, после чего время и звуки «возвращаются». Из этого примера следует: 1. При новизне Инф наступает хроностаз; 2. Зрительная Инф воспринимается и анализируется быстрее слуховой: на зрительную уже появился ответ в виде внутренней не артикулированной речи, а звуковая Инф еще не воспринимается/или не обработана/или тормозится? («полная тишина» сопровождает внутреннюю речь наблюдателя!); 3. Границы Т-окна могут быть сформированы сигналами разной модальности.

Если функциональное значение хроностазиса ясно, то не столь очевиден ответ на вопрос: является ли этот феномен лишь иллюзией субъективного восприятия времени или же имеет под собой реальные физиологические механизмы?

Результаты и их обсуждение. Для ответа на этот вопрос следует рассмотреть особенности двух компонентов стадии тревоги общего адаптационного синдрома (ОАС-, комплекс реакций на стресс-воздействие): фазы первичного шока и фазы противошока.

Фаза первичного шока и хроностазис

Для этой фазы стадии тревоги ОАС характерен ориентировочный рефлекс, цель которого - введение в память новой Инф о стресс-воздействии по мере сравнения её с хранящейся в памяти. Компонентами ориентировочного рефлекса являются остановка движения (стоп-реакция) и торможение активности висцеральных систем. Гормональное звено включает секрецию кортиколиберина (ключевого гормона стресс-ответа), кортикотропина, вазопрессина и окситоцина, а также тиролиберина, тиреотропина, соматотропина и

пролактина. Известно, что остановка движения вызвана активацией кортиколиберина (КРЛ) гипоталамуса нейронами дорсальных ядер шва ретикулярной формации, нисходящие влияния которых тормозят активность спинальных мотонейронов. Через коллатерали и ретикулярные связи нейроны ядер шва также тормозят центры висцеральных систем ствола мозга. Это торможение дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем усиливается преобладанием влияний парасимпатической системы на фазе первичного шока. Для торможения зоны вдоха продолговатого мозга имеет значение также снижение проприоцептивной афферентации в связи с остановкой движения. В совокупности это приводит к *увеличению длительности циклов дыхания и сердечной деятельности, а также к росту длительности интервалов между циклами и – расширению T-окна*, что отражает хроностазис. Функциональный смысл указанных реакций состоит в перераспределении объемов Инф и затрат энергии на её процессинг в пользу новой Инф о стресс-факторе (для простоты предположим, что он связан с окружающей средой). Кроме того, хроностазис позволяет обобщить и синхронизировать с минимальными затратами энергии Инф о *сомато-висцеральном гомеостазисе* организма и, на этом фоне, осуществить более энергоёмкую функцию анализа и интеграции в память новой Инф о стресс-факторе.

Известные функции гормонов фазы первичного шока демонстрируют динамичность их проявлений по мере угашения поведенческого ориентировочного рефлекса. Так, совместно с вазопрессином КРЛ стимулирует секрецию кортикотропина, который увеличивает концентрацию внимания и активирует кратковременную память, в то время как вазопрессин активирует долговременную. Гиперполяризующие эффекты окситоцина в клетках-мишенях возбудимых тканей вносят вклад в механизмы концентрации внимания и в торможение моторики пищеварительного тракта. Известно, что разные группы нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса наряду с вазопрессином, окситоцином и кортиколиберином секретируют тиролиберин. Он облегчает секрецию в аденогипофизе не только тиреотропина, но также соматотропина и пролактина [5], что важно для стадии тревоги ОАС: тиреотропин через йод-тиронины усиливает синтез АТФ, т.е. генерирует энергию, которую могут использовать соматотропин и пролактин на защитные реакции (регенерацию, активацию иммунной системы) и снижение возбудимости церебральных нейронов (пролактин).

Заметим, что все гормоны, действующие на фазе первичного шока ОАС, помимо специфических воздействий, обладают способностью снижать или повышать возбудимость нейронов ЦНС. Иными словами, их тормозные эффекты способствуют замедлению субъективного времени (расширению T-окна), тогда как активирующие – облегчают синхронизацию и интеграцию Инф-сигналов в пределах T-окна или уменьшая их «ширину» и, тем самым, ускоряют субъективное время.

Фаза противошока стадии тревоги ОАС и ускорение времени

Фазу противошока, связанную с активацией симпатoadреналовой системы, как известно, одновременно относят к стадии тревоги и к началу 2-й стадии ОАС – стадии повышенной резистентности. Она протекает в соответствии с законами гомеостатической регуляции: законом фона и законом гиперкомпенсации. Действительно, снижение значений ряда гомеостатических констант (артериального давления, частоты сердцебиений и дыхания, уровня метаболизма и температуры тела, объема Инф от проприо- и интерорецепторов) на предыдущей фазе первичного шока требует их гомеостатической регуляции по закону гиперкомпенсации. Гормоны и медиаторы симпато-адреналовой системы активируют липидный и углеводный метаболизм, повышают энергетический потенциал организма, что приводит к «висцеральной буре» с характерной комплексной активацией висцеральных систем. Увеличение объема interoцептивной Инф при этом способствует росту плотности эндогенного времени организма [1]. Кроме того, увеличение степени синхронизации висцеральных систем (сужение Т-окна), сама стереотипность комплексов interoцептивных сигналов, поступающих в ЦНС, позволяет «узнавать» и считывать висцеральные «сюжеты» по первым их эпизодам, приводя к ускорению субъективного времени.

Таким образом, характерные для фазы первичного шока новизна Инф, доминирование Инф, связанной со стресс-фактором, расширение Т-окна и замедление субъективного времени сменяются на фазе противошока висцеральной бурей и доминированием стереотипной interoцептивной Инф, сужением Т-окон и ускорением субъективного времени.

Заключение. Описанные комплексы физиологических реакций, сопровождающие стресс-ответ, противоречат представлениям об «иллюзорности» хроностазиса при страхе – эмоциональной реакции на новизну, сопровождающей фазу первичного шока. Обычно в подтверждение иллюзорности замедления субъективного времени при стрессе приводят результаты опыта Ч. Спирса и Д. Иглмэна с падением с высоты испытуемого с часами на руке. Страховкой служил натянутый у земли экран безопасности [3]. Тренированность испытуемого превратила стресс новизны в привычный стресс, а знание его о наличии экрана значительно снизило стрессорность воздействия. Эти некорректные условия эксперимента позволяют усомниться в справедливости утверждения авторов об отсутствии хроностазиса в реальности. Напротив, существование физиологических механизмов замедления или ускорения субъективного времени, а также функциональное значение этих феноменов при стрессе несомненны.

Литература

1. Чернышева М. П. Биологическое время и временная структура биосистем. СПб: Super, 2016, 296 с.

2. Maniadas M., Trahanias P. When and How-Long: A Unified Approach for Time Perception//Front Psychol. 2016. Vol. 7. P. 466.
3. Stetson C., Fiesta M.P., Eagleman D. Does time really slow down during a frightening event// PLoS ONE, 2007. No. 2. e1295.
4. Буономано Д. Мозг – повелитель времени. М. Бамбора, 2019. 319 с.
5. Марков А.Г., Шадрин Л.В., Круглова Н.М., и др. Является ли тиролиберин интегратором пролактин- и окситоцин-зависимых процессов в молочной железе и родительского поведения во время лактации у мышей. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2021. Том 107, №10. P. 1274-1288.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.336.340

Эффекты пептидов орексина и грелина на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после блокады рецепторов кортиколиберина

Шабанов П.Д., Азаренко С.В., Лукашкова В.В., Лебедев А.А.

¹Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, *pdshabanov@mail.ru*

Effects of peptides orexin and ghrelin on self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats after corticoliberin receptors blockade

Shabanov P.D., Azarenko S.V., Lukashkova V.V., Lebedev A.A.

Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlova str., 197376, St. Petersburg, Russia

Аннотация: Целью работы было изучить взаимодействие между пептидными системами орексина, грелина и кортиколиберина в реализации подкрепляющих эффектов на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс. Основным методом исследования была самостимуляция латерального гипоталамуса (безусловное подкрепление) с введением фармакологических средств-анализаторов в желудочки головного мозга. В качестве фармакологических агентов применяли пептиды орексин А, грелин и неселективный антагонист кортиколиберина астрессин, которые вводили в боковой желудочек мозга в дозах 0,1; 1 и 10 мкг. Пептиды орексин и грелин (1 и 10) при введении в боковой желудочек мозга (icv) умеренно активировали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. Астрессин (1 и 10 мкг icv), напротив, тормозил активируемую орексином и грелином реакцию самостимуляции. В дозе 0,1 мг/кг эффекты пептидов не проявлялись. Следовательно, взаимодействие между орексином, грелином и кортиколиберином может осуществляться как системными, так и молекулярными механизмами с предположительным формированием гетеромерных структур рецепторов.

Ключевые слова: орексин А, грелин, кортиколиберин, взаимодействие, самостимуляция мозга, крысы

Введение. На сегодняшний день четко установлено, что нейропептид кортиколиберин, или кортикотропинрилизинг-гормон (CRF) опосре-

дует мозговую реакцию на внешнее и внутреннее стрессорное воздействие [1, 5]. В головном мозге и на периферии CRF взаимодействует со своими специфическими рецепторами CRF-R1 и CRF-R2, из которых рецепторы первого типа более значимы для осуществления эмоциональных реакций. Периферические рецепторы CRF представлены в большинстве тканей и органов, но их значение на периферии до сих пор точно не определено.

До настоящего времени не определено значение отдельных пептидов головного мозга (орексина, грелина), как регуляторов стресс-зависимой системы CRF головного мозга. Это определило цель настоящей работы – изучить взаимодействие между пептидными системами орексина, грелина и кортиколиберина в реализации подкрепляющих эффектов на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса и условное предпочтение места у крыс.

Материал и методы исследования. Опыты выполнены на 74 крысах самцах Вистар массой 200-220 г, содержащихся в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария. Все опыты проведены в осенне-зимний период в соответствии с Женевской конвенцией *International guiding principles for biomedical research involving animals* (Geneva, 1990), Хельсинской декларацией 2000 г. и протоколом GLP о гуманном отношении к животным (Директива Европейского сообщества №2010/63/ЕС).

В качестве основной модели для исследования использовали вживление электродов и канюль в структуры мозга: билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25-0,30 мм, его толщина 0,12 мм), металлические направляющие канюли из нержавеющей стали диаметром 0,2 мм вживляли униполярно в правый желудочек мозга одновременно с электродами, вводимыми в латеральный гипоталамус [2, 3].

Для воспроизведения самораздражения мозга у крыс использовали классический вариант изучения самостимуляции мозга в виде pedalной самостимуляции в камере Скиннера. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Для фармакологического анализа использовали орексин А (Orexin A human, rat, mouse, cat. No. O6012; Sigma-Aldrich, США); грелин (Ghrelin rat, cat. No. 1465 Tocris, England); неселективный антагонист CRF астрессин (Sigma-Aldrich, США), которые использовали в 3 дозировках: 0,1; 1;

10 мкг, вводя в боковой желудочек мозга (icv) через вживленную канюлю. Субстанции пептидов растворяли в дистиллированной воде и вводили в объеме 1 мкл с помощью микроинъектора СМА-100 (Швеция) в течение 30 сек за 10-15 мин до тестирования после определения исходных значений самораздражения латерального гипоталамуса.

Выборка для каждого вещества составила не менее 10-12 опытов. Для статистической обработки полученных количественных данных применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.5, SPSS Sigma Stat 3.0. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. В таблицах представлены значения средней арифметической и стандартной ошибки средней ($M \pm m$).

Результаты исследований и их обсуждение. Исследовали возможное функциональное взаимодействие систем орексина, грелина и CRF в тестах самостимуляции латерального гипоталамуса. Опыты показали, что орексин в дозе 10 мкг (icv) и грелин в дозах 1 мкг и 10 мкг (icv) незначительно (1 мкг, +7-13%) или умеренно (10 мкг, +18-20%) повышали число нажатий на педаль за 10 минут. Астрессин в тех же дозах при внутрижелудочковом введении на 27-33% снижал число нажатий на педаль. При этом одновременное введение орексина и астрессина (по 1 мкг и по 10 мкг icv), так же, как и грелина с астрессинном (по 1 мкг и по 10 мкг icv) умеренно снижало эффекты спонтанной самостимуляции.

При внутрижелудочковом введении орексина, грелина и астрессина в дозе 0,1 мкг, а также их комбинаций в дозах по 0,1 мкг спонтанная самостимуляция практически не менялись.

Следовательно, все исследованные пептиды при введении в желудочек мозга обладали биологической активностью, которая проявлялась в дозах 1 и 10 мкг. В дозе 0,1 мкг пептиды были неактивны в данном тесте. Комбинированное введение орексина и грелина с астрессинном слабо меняло профиль их активности, однако тормозный эффект астрессина на самостимуляцию незначительно уменьшался, особенно в комбинации орексин + астрессин (1 и 10 мкг). Это указывает на возможное взаимодействие изучаемых пептидов в феноменах самостимуляции латерально-го гипоталамуса и подкрепления, в целом.

Полученные результаты демонстрируют, что реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс можно рассматривать как достаточно адекватный метод для изучения центрального действия фармакологических веществ и для оценки подкрепляющих свойств фармакологических агентов, обладающих эмоциональным подкрепляющим действием. При системном введении психостимуляторов (амфетамин, фенцикли-

дин, кокаин) и опиатов (морфин, тримеперидин, фентанил), как правило, всегда повышают частоту нажатий педали в камере Скиннера при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса (уровень активации составляет обычно +32-70% от исходных показателей). В настоящем исследовании показано, что нейропептид орексин А в дозе 10 мкг при введении в боковой желудочек мозга умеренно активировал реакцию самостимуляции, повышая число нажатий на педаль на 20%. Грелин в дозах 1 и 10 мкг так же, как и орексин А, оказывал умеренное подкрепляющее действие в данной модели (+13-19%). Что касается самостимуляции гипоталамуса, астрессин в дозах 1 и 10 мкг на 27-32% подавлял данную реакцию, проявляя типичный тормозный эффект. В дозе 0,1 мкг астрессин был неактивен.

Важно подчеркнуть, что из трех исследованных нейропептидов два (орексин А и грелин) выявили активирующий эффект в модели самостимуляции мозга, а один (астрессин) – явно тормозящее действие. Речь идет о спонтанной реакции самостимуляции. Степень активации следует оценить как умеренную, тем не менее, на примере реакции самостимуляции она соответствовала действию опиатов (тримеперидин, фентанил), которые в поведенческих дозах повышают число нажатий на педаль обычно до +18-21% [2-4]. Реакция самостимуляции представляет собой довольно жестко детерминированную реакцию лишь с двумя степенями свободы (нажать на педаль – не нажимать на педаль), которую в обычных условиях могут активировать лишь психостимуляторы. Здесь же мы видим явную направленность на повышение числа нажатий на педаль под действием пептидов грелина и орексина А, но в отличие от психостимуляторов типа амфетамина, не меняющих порог появления реакции. Это достаточно характерный феномен, отличающий действие активирующих ЦНС пептидов от психостимуляторов. Второй особенностью действия пептидов явилось проявление эффекта в определенном диапазоне доз – в наших опытах это 1 и 10 мкг при введении в желудочки мозга, при этом 0,1 мкг был неэффективен. Говорить о зависимости доза – эффект здесь не приходится, поскольку в отдельных случаях пептид в дозе 10 мкг действовали несколько более активно, но сильно не отличаясь от эффектов тех же пептидов, вводимых в дозе 1 мкг. В целом же порядок активирующих эффектов при использовании орексина А и грелина был сходным, то есть мало зависел, точнее, даже не зависел от дозы пептидов. Для большинства пептидов мы ранее отмечали закономерность, что они действуют в довольно узком диапазоне доз, характерном для данного типа пептидов. Это может быть 10^{-15} - 10^{-13} моля, 10^{-10} - 10^{-8} моля, 10^{-5} - 10^{-4} моля и даже 10^{-3} - 10^{-2} моля, при этом типичная дозозависимая характеристика у них отсутствует [3]. И, наконец, третья особенность, это изначальная направленность действия. Если грелин и орексин А

практически во всех опытах проявляли активирующее действие в отношении механизмов подкрепления (положительное подкрепляющее действие), то астрессин в большинстве опытов оказывал тормозное действие на реакцию самостимуляции, при этом действовал как типичное депримирующее средство по типу анксиолитика, снижающее как число нажатий на педаль, так и повышающее пороги самостимуляции.

Заключение. Орексин и грелин при введении в желудочки мозга (1 и 10 мкг, но не 0,1 мкг) активируют положительную систему подкрепления при самостимуляции латерального гипоталамуса, что может блокировать антагонист рецепторов CRF астрессин.

Неселективный антагонист кортиколиберина астрессин при внутримозговом введении дозозависимо снижает подкрепляющие свойства спонтанной электрической стимуляции латерального гипоталамуса, а также вторично-подкрепляющие эффекты орексина и грелина в тесте на выработку и экспрессию УРПМ.

Литература

1. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Крюков А.С., Ефимов Н.С., Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс // Наркология. 2020; 19(5) : 38-43 DOI: 10.25557/16-8313.2020.05.38-43
2. Шабанов П.Д., Азаренко С.В., Морозов В.И., Лебедев А.А. Тормозящие эффекты антагонистов орексина на подкрепляющие свойства β -фенилизопропиламина при самостимуляции мозга и выработке условного предпочтения места у крыс. *Обз. клин. фармакол. и лек. терапии.* 2019; 17(4) : 56-64. DOI: 10.7816/RCF17456-64.
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Азаренко С.В. Возможное взаимодействие рецепторов орексина и опиоидов в структурах расширенной миндалины при оценке подкрепляющих эффектов спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // *Вопр. наркологии.* 2017; 2-3: 155-168.
4. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Res. Results Pharmacol.* 2019; 5(3) : 11-19. DOI: 10.3897/rpharmacology.5.38389.
5. Tissen I., Kurbanov R., Hohlov K., Proshin S., Lebedev A., Bagaturiya G., Shabanov P. OX1R antagonist SB408124 action and extrahypothalamic CRF in rats after psychotraumatic exposure // *Georgian Med. News.* 2019; 5(290): 127-131.

Невротические паттерны в структуре нативной ЭЭГ у представителей поколения Z

Шевченко И.Г., Капица А.А.

Донской Государственный Технический Университет (ДГТУ), Ростов-на-Дону,
344000, пл. Гагарина, д. 1, sh.irina.phd@gmail.com

Neurotic patterns in the structure of native EEG of Generation Z

Shevchenko Irina G., Kapitsa Alena A.

DONSTU, Rostov-on-Don, 344000, sq. Gagarina, 1, sh.irina.phd@gmail.com

Аннотация. В работе проводится анализ современных исследований биоэлектрической активности мозга у 350 молодых людей в возрасте 18-24 года, являющиеся представителями поколения Z, у которых проводилась регистрация рутинной электроэнцефалограммы. В последующем проводилась визуальная оценка электроэнцефалограммы и выявление доминирующей частоты в состоянии спокойного бодрствования. В работе получены результаты, свидетельствующие о том, что у молодых людей в возрасте 18-24 года уже наблюдается «ускорение» биоэлектрической активности мозга, проявляясь в постепенном преобладании бета-активности в состоянии спокойного бодрствования.

Ключевые слова: БЭА мозга, бета-активность, невротический паттерн ЭЭГ.

Введение. Актуальность темы обусловлена увеличением случаев дезорганизации БЭА, связанной с нарушением корково-подкоркового взаимодействия за счет усиления тета- или бета-активности. Представители поколения Z, в качестве объекта исследования, были выбраны не случайно. Существуют нормы созревания биопотенциалов мозга в онтогенезе, при этом к 18-20 годам должна наблюдаться БЭА мозга, характерная для взрослого человека, а именно, доминирование альфа-ритма в теменно-затылочных областях в состоянии спокойного бодрствования [Зенков, 2013, Benselin, Ragsdell, 2013], однако под действием эндогенных или экзогенных факторов данный паттерн может меняться: с возрастом наблюдается «замедление» ритма, а пограничные психические заболевания могут сопровождаться, как «замедлением», так и «ускорением» БЭА. В 21 веке люди стали часто болеть пограничными психическими заболеваниями, которые вызваны перегруженностью и большим объемом потребления полученной информации [Ткаченко П.В., Бобынцев И.И., 2012]. Перегруженность начинает снижать когнитивные и эмоциональные способности индивида [Mariamdaran S.D., Veloo A.A.L., 2017].

Ретроспективный анализ научной литературы показал, что БЭА мозга имеет особенности при пограничном состоянии, в том числе, при невротических состояниях и тревожных расстройствах. Каждые из этих состояний по-разному влияют на электроэнцефалограмму. Так, при

неврастении будет наблюдаться избыток тета- и дельта-активности и слабо выраженный альфа-ритм. При повышенной личностной тревожности [Ахметова и др., 2011] будет наблюдаться усиление бета1-активности в теменно-центральных областях мозга.

Похожая картина наблюдается на электроэнцефалограмме при тревожных расстройствах — отмечается тенденция к увеличению индекса бета-ритма и снижение выраженности волн альфа-диапазона [Widge A.S. et al., 2019]. В другом исследовании было выявлено [Shultz, E.V. et al., 2018], что у пациентов с невротическими расстройствами чаще выявлялись полиритмическая активность с субдоминирующим тета-ритмом, отсутствие реакции десинхронизации на открытие глаз, а также проявления гипервентиляционной гиперсинхронизации альфа-ритма.

Анализ литературных данных показал, что отражением пограничных расстройств личности, а именно, невротоподобных расстройств, хронической усталости, сопряженной с нарастающей тревогой, является десинхронизация альфа-ритма в состоянии спокойного бодрствования, который доминирует в нормальном состоянии у взрослого человека, и проявляются в изменениях корковой ритмики, состоящих в усилении медленноволновой и высокочастотной активности. А, так как в современном обществе объемы информации и число ее источников, приводящие к информационным перегрузкам, постоянно увеличиваются, то можно предполагать изменение биоэлектрической активности мозга у современной молодежи.

Организация и методы исследования. В проведенном нами исследовании, ЭЭГ регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса «Мицар-ЭЭГ-202» производства ООО Мицар с использованием 21 электродов, расположенных в соответствии с международной системой 10-20, использовалась монополярная схема записи с ушными референтами. Анализировались показатели доминирующей частоты и индекс альфа-ритма, как показатель зрелости БЭА мозга.

Визуальный анализ рутинных представителей поколения Z (18-24 года) был направлен на оценку состояния БЭА мозга, зрелости электрофизиологической активности, а также выявление паттернов БЭА мозга, отличающихся от активности мозга, которая должна наблюдаться в норме в соответствии с возрастом обследуемых.

Результаты исследования. В ходе качественного анализа ЭЭГ выявлено, что у 58% обследуемых в возрасте 18-24 лет наблюдается доминирование альфа-ритма в затылочных областях с высоким или средним индексом, про этом зональное распределение нормальное, без значимой межполушарной асимметрии, амплитудный градиент выражен, а ритм регулярный, устойчивый, организованный, модуляции выраженные, форма волн округлая.

У 10% обследуемых наблюдается дезорганизованная активность с преобладанием медленноволновой активности в виде генерализованных пробежек тета-волн, с доминирующей частотой в затылочных отведениях 6-7 Гц. Альфа-ритм или скудно представлен в теменно-затылочных отведениях, или представлен в виде генерализованных пробежек. Бета-ритм у данных обследуемых выражен незначительно и регистрируется преимущественно в височных отведениях.

У 32% обследуемых наблюдается дезорганизованная активность с преобладанием бета1-ритма и доминирующей частотой в затылочных отведениях в 14-16 Гц. Примерно в 26% случаях такая электроэнцефалограмма была низкоамплитудной (до 10-12 мкВ). Альфа-ритм в теменно-затылочных отведениях имеет низкий индекс, при этом ритм фрагментарный, не организован, модуляции отсутствуют, а форма волн заострена. Тета-ритм у данных обследуемых выражен незначительно и регистрируется преимущественно в виде низкоамплитудных волн. Бета-ритм симметричен, повышенной выраженности регистрируется диффузно.

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о том, что только у половины обследуемых представителей поколения Z наблюдается БЭА мозга, соответствующая их возрасту, при этом у трети наблюдается повышение возбуждения коры головного мозга со стороны ретикулярной формации, а у 10% наблюдается выраженное влияние подкорковых структур, что проявляется в общем замедлении БЭА мозга. При этом анализ БЭА 55 добровольцев, выросших в сельской местности Республики Крым, показал, что в 85% случаях на ЭЭГ была выявлена практически идентичная картина, проявляющаяся в виде доминирующего регулярного альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях высокого индекса, с амплитудой 50-80 мкВ, с хорошей модуляцией, а медленноволновая и высокочастотная активность представлены минимально. И только в 15% случаях наблюдались варианты отклонения от нормы в виде легкой дезорганизации корковой ритмики.

Выводы. Таким образом, в ходе проведенного исследования было выявлено, что у молодых людей в возрасте 18-24 года уже наблюдается усиление присутствия в БЭА мозга низкоамплитудной и высокочастотной активности в состоянии спокойного бодрствования. Повышение частоты БЭА мозга в состоянии спокойного бодрствования можно расценивать не только, как вариант невротизации, но и как приспособительную реакцию мозга к повышению обрабатываемого объема информации, хотя механизмы формирования такого паттерна ЭЭГ идентичны – повышение влияния активности ретикулярной формации на кору головного мозга. Таким образом, дальнейшая работа по выявлению специфических графоэлементов и паттернов ЭЭГ, а также локализации данной активности у лиц с невротическими расстройствами, может играть значимую

роль в диагностике невротических расстройств, а также в анализе клинической ЭЭГ и поможет расширить понятие «дезорганизация ритмов».

Литература

1. Ахметова В.В., Колчин А.И., Говорин Н.В. Электроэнцефалографические корреляты эффективности трансперсональной психотерапии при невротических депрессиях // Журнал Неврология и психиатрия С.С. Корсакова. 2011. №111(1). С. 43-48.
2. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. 5-е изд. М.: МедПресс-инфо, 2013. 488 с.
3. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Слуховая сенсорная поддержка сложных произвольных целенаправленных бимануальных движений // Неврология и поведенческая физиология. 2012. №42(3). С. 312-316.
4. Benselin J.C., Ragsdell G. Information overload: The differences that age makes // Journal of Librarianship and Information Science. 2016. №48(3). P. 284-297.
5. Comparative EEG characteristics in patients with neurotic and neurosis-like disorders / Shultz E.V., Chekhlaty E.I., Baburin I.N., Podsadn, S.A., Podsadnaya M.O., Dobrynin M.V. // International Journal of Psychophysiology. 2018. №131. P. S162-S163.
6. Mariamdaran S.D., Veloo A.A.L. Relationship between information overload syndrome (IOS) and stress management of post graduate students // Paradigms. 2017. №11(2). P. 253.
7. Widge A.S. Electroencephalographic biomarkers for treatment response prediction in major depressive illness: A meta-analysis. American Journal of Psychiatry. 2019. №1(176). P. 44-56.

DOI 10.38006/9612-62-6.2022.344.347

Аллостерическая регуляция G-белок-сопряженных рецепторов: механизмы, мишени и фармакологические препараты

Шпаков А.О.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44; alex_shpakov@list.ru

Allosteric regulation of G-protein-coupled receptors: mechanisms, targets and pharmacological agents

Shpakov Alexander O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, 194223, Russia, St. Petersburg, Thorez Av. 44

Аннотация. Регуляция G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR) осуществляется посредством связывания лигандов как с высокоаффинным ортостерическим сайтом, так и с низкоаффинными аллостерическими сайтами, которые могут располагаться во внеклеточных, цитоплазматических и трансмембранных участках GPCR. Аллостерические лиганды могут модулировать передачу гормонального сигнала через ортостерический сайт, а также непосредственно влиять на внутриклеточные сигнальные каскады. На основе аллостерических лигандов разрабатываются новые поколения регуляторов GPCR и зависимых от них физиоло-

гических функций, что особенно актуально в тех случаях, когда подходящие лиганды ортостерического сайта GPCR отсутствуют.

Ключевые слова: G-белок-сопряженный рецептор, аллостерический модулятор, агонист, аллостерический сайт, сигнальная трансдукция.

G-белок-сопряженные рецепторы (GPCR) представляют собой один из самых многочисленных классов рецепторов, через посредство которых регуляторное влияние на клетку оказывают различные по природе гормоны, ростовые факторы, нутриенты, одоранты [1]. Структурно GPCR представляют собой мембранные белки, семь раз пронизывающие плазматическую мембрану, имеющие внеклеточный N-концевой и внутриклеточный C-концевой домены, а также три внеклеточные и три цитоплазматические петли, соединяющие гидрофобные трансмембранные участки. Во внеклеточном домене локализованы сайты для N-гликозилирования, модулирующие связывание с лигандом. В C-концевом домене располагаются сайты для фосфорилирования, мишени GPCR-специфичных протеинкиназ, ответственные за десенситизацию рецептора. Результатом связывания гормона с GPCR является активация гетеротримерных G-белков и запуск внутриклеточных каскадов, что ведет к изменению содержания в клетке вторичных посредников – цАМФ (система GPCR–G_s- или G_i-белок–аденилатциклаза), диацилглицерина и ионов кальция (GPCR–G_{q/11}-белок–фосфолипаза C β). Наряду с G-бел-ками, активация рецептора вызывает активацию β -аррестинов, приводя к даун-регуляции и интернализации GPCR, а также к стимуляции каскада митогенактивируемых протеинкиназ и 3-фосфоинозитидного пути. Высокоаффинное связывание лигандов осуществляется с ортостерическим сайтом GPCR, который может быть локализован как внутри трансмембранного домена, так и снаружи – во внеклеточных петлях или в большом по размеру эктодомене, присутствующем в рецепторах лютеинизирующего (ЛГ) и тиреотропного гормонов (ТТГ) [1].

В последние годы показано, что, наряду с ортостерическим сайтом, в GPCR имеются аллостерические сайты. Они расположены во внеклеточных и цитоплазматических петлях GPCR, внутри и снаружи трансмембранного домена, в интерфейсах между трансмембранными участками и соединяющими их петлями. В GPCR может быть несколько таких сайтов, и они отличаются как по локализации, так и по регуляторным свойствам [2,3]. Несмотря на то, что аффинность лигандов к аллостерическим сайтам и их специфичность не очень высокие, они играют исключительно важную роль в сигнальной трансдукции. По активности аллостерические лиганды могут быть отнесены к модуляторам, которые сами не влияют на активность GPCR, но способны усиливать или ослаблять сигнал, передаваемый через ортостерический сайт, и называются соответственно позитивными или негативными аллостерическими модулято-

рами (PAM, NAM). Имеется группа нейтральных, «тихих» аллостерических модуляторов (SAM), которые модифицируют гормональный сигнал и влияют на эффекты других модуляторов. Имеются аллостерические регуляторы, наделенные собственной активностью, например, аллостерические GPCR-агонисты. Совмещение активности агонистов с активностью PAM приводит к регуляторам, называемым аго-PAM [1-4].

Один и тот же GPCR способен активировать несколько G-белков и β -аррестинов, запуская несколько сигнальных каскадов. Так активированный рецептор ТТГ стимулирует G_s -, $G_{i/o}$ - и $G_{q/11}$ -белки и β -аррестины-1/2, и это обусловлено множественностью его активных конформаций. Аллостерические лиганды способны влиять на векторность сигнальной трансдукции, селективно регулируя определенный внутриклеточный эффектор и, тем самым, обеспечивая целевой физиологический ответ на гормональный стимул. Все это делает лиганды аллостерических сайтов GPCR не только ключевыми игроками сигнальной трансдукции, но и указывает на перспективность их применения в фармакологии для селективной регуляции определенного белка-мишени и модуляции в нужном направлении эффектов ортостерических агонистов [1,5].

Среди эндогенных аллостерических регуляторов имеются различные по природе молекулы, в том числе простые ионы. Так ионы Na^+ для большого числа GPCR являются NAM, в то время как ионы Zn^{2+} , Mg^{2+} и Mn^{2+} проявляют активность PAM. Большое влияние на GPCR оказывают липиды (холестерин, олеамид, арахидоновая кислота), аминокислоты (фенилаланин, лейцин, гомоцистеин), пептиды и белки (5-НТ-модулин, протамина, глутатин, динорфин) [1-3]. Некоторые гормоны являются ортостерическими агонистами для одних рецепторов и аллостерическими для других. Так прогестерон, как ортостерический агонист, связывается со специфичными к нему внутриклеточными рецепторами, но также регулирует окситоциновые рецепторы (GPCR), функционируя как аллостерический модулятор.

Незаменимы аллостерические регуляторы в тех случаях, когда применение лигандов ортостерического сайта затруднено или невозможно. В случае рецепторов ЛГ и ТТГ имеется острый дефицит препаратов, регулирующих их активность. В этих рецепторах ортостерический сайт локализован в эктодомене, в то время как локализованные в трансмембранном домене аллостерические сайты в процессе активации остаются свободными. На протяжении 15 лет нами и зарубежными учеными разрабатываются лиганды аллостерических сайтов рецепторов ЛГ и ТТГ с активностью полных и инверсионных агонистов и нейтральных антагонистов, а также модуляторов ЛГ и ТТГ [1,2]. На основе тиено[2,3-d]-пиримидина нами разработаны аллостерические агонисты рецептора ЛГ, наделенные стероидогенной активностью [6]. При совместном использовании с гонадотропином они усиливают его стероидогенный и спермато-

генный эффекты, действуя как аго-РАМ. Их длительное применение не приводит к десенситизации рецептора ЛГ и развитию резистентности семенников к эндогенному ЛГ. Аллостерические агонисты рецептора ЛГ могут быть применены для коррекции андрогенного дефицита и нарушений сперматогенеза при метаболических расстройствах и во вспомогательных репродуктивных технологиях. Тиено[2,3-d]-пиримидины с активностью инверсионных агонистов и антагонистов рецептора ТТГ предотвращают их гиперактивацию, вызываемую активирующими мутациями или стимулирующими аутоантителами к рецептору ТТГ [7]. В перспективе они могут быть использованы для лечения рака щитовидной железы и аутоиммунного гипертиреоза (болезни Грейвса).

Заключение. В настоящее время аллостерические регуляторы разрабатываются для значительного числа GPCR, и многие из них уже проходят различные стадии клинических испытаний, хотя используемых в медицине препаратов пока очень мало. Это обусловлено как тем, что исследования начаты недавно, так и с проблемами при выборе оптимальных доз и создании лекарственных форм аллостерических GPCR-регуляторов, которые, в отличие от ортостерических лигандов, активны в более высоких концентрациях.

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

Литература

1. Шпаков А.О., Деркач К.В., Бахтыков А.А. Шпакова Е.А. Сопряженные с G-белками рецепторы и их аллостерические регуляторы / Санкт-Петербург: Политех-Пресс. 2019. 446 с.
2. Lu S., Zhang J. Small Molecule Allosteric Modulators of G-Protein-Coupled Receptors: Drug-Target Interactions // *J. Med. Chem.* 2019. V. 62 (1). P. 24–45.
3. Olson K.M., Traynor J.R., Alt A. Allosteric Modulator Leads Hiding in Plain Site: Developing Peptide and Peptidomimetics as GPCR Allosteric Modulators // *Front. Chem.* 2021. V. 9. E671483.
4. Root-Bernstein R. Biased, Bitopic, Opioid-Adrenergic Tethered Compounds May Improve Specificity, Lower Dosage and Enhance Agonist or Antagonist Function with Reduced Risk of Tolerance and Addiction // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. V. 15 (2). E214.
5. Shpakov A.O. Allosteric Modulators of G Protein-Coupled Receptors // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23 (6). E2934.
6. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Gureev M.A., Dar'in D.V., Sorokoumov V.N., Romanova I.V., Morina I.Yu., Stepochkina A.M., Shpakov A.O. Comparative study of the steroidogenic effect of human chorionic gonadotropin and thieno[2,3-d]pyrimidine-based allosteric agonist of luteinizing hormone receptor in young adult, aging and diabetic male rats // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21 (20). E7493.
7. Derkach K.V., Fokina E.A., Bakhtyukov A.A., Sorokoumov V.N., Stepochkina A.M., Zakharova I.O., Shpakov A.O. The Study of Biological Activity of a New Thieno[2,3-D]-Pyrimidine-Based Neutral Antagonist of Thyrotropin Receptor // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022. V. 172 (6). P. 713–716.

Особенности реагирования гипофизарно-тиреоидного комплекса на введение синтетического гипоталамического тиролиберина при вибрационной болезни (ВБ) от воздействия локальной вибрации

Шпигель А. С., Вакурова Н. В.

Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ. 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, *ashpigel@yandex.ru*

Features of the response of the pituitary-thyroid complex to the introduction of synthetic hypothalamic tyroliberin in vibration disease (VD) from the effects of local vibration

Shpigel A. S., Vakurova N. V.

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 443099, Russian Federation, Samara, Chapayevskay Street, 89.

Аннотация. Обследованы три группы пациентов: первая - лица с отдельными, ранними признаками вибрационного воздействия, (17 пациентов), вторая - лица с ВБ I степени (26), третья - лица с ВБ II степени (27). Контрольную группу составили 37 практически здоровых мужчин, идентичного возраста и профессией, не имеющих признаков вибрационного воздействия. Обнаружены особенности реагирования гормональных комплексов на введение синтетического гипоталамического тиролиберина, позволившие уточнить значение и роль нейрогормональной дисрегуляции в патогенезе, диагностике, прогнозирования риска возникновения и развития клинических проявлений ВБ.

Ключевые слова: нейрогормональная дисрегуляция, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система, тиролиберин, вибрационная болезнь.

Введение. Согласно современным представлениям, общей концепцией воздействия неблагоприятных факторов различной природы является нарушения гомеостаза. Несмотря на то, что гомеостатические механизмы чрезвычайно многообразны и представлены на самых различных уровнях, ведущая роль в приспособлении организма к воздействию внешней среды принадлежит нейроэндокринной системе [1,2,3,4]. Выявление такого рода расстройств возможно при использовании специальных функциональных гормональных тестов, так как многие нейроэндокринные нарушения не сопровождаются очевидными клиническими проявлениями.

Цель исследования. Разработать объективные критерии обнаружения нейрогормональной дисрегуляции при различной степени выраженности клинических проявлений ВБ, установить патогенетическую, диагностическую и прогностическую значимость выявленных изменений.

Материал и методы. Для установления особенностей нарушения нейрогормональной регуляции в зависимости от выраженности клинических проявлений вибрационной патологии обследованы три группы пациентов: первая – 17 лиц с отдельными, ранними признаками вибрационного воздействия, вторая – 26 лиц с ВБ I степени, третья – 27 лиц с ВБ II степени.

Контрольную группу составили 37 практически здоровых мужчин, идентичного возраста и профессией, не имеющих признаков вибрационного воздействия.

Помимо определения исходного уровня гормонов изучалась динамика их концентраций в процессе проведения нагрузочной пробы до, через 30 и 60 мин после внутривенного введения 200 мкг гипоталамического синтетического тиролиберина. Таким образом, динамика концентраций каждого гормона имеет три основных параметра: до введения (базальный, исходный) уровень и концентрации через 30 и 60 мин после введения тиролиберина.

Результаты и их обсуждение. Особенность настоящего исследования – использование комплексно-синхронного определения гормонов на фоне введения тиролиберина. Одновременное определение в одной порции крови гормонов периферической эндокринной железы и соответствующего тропного гормона гипофиза позволяет выявлять избыточную или сниженную гормональную секрецию и проводить диагностику уровня поражения нейроэндокринной системы: гипоталамического, гипофизарного, периферического. Изучение соотношений гормонов гипофизарно-тиреоидного комплекса на фоне нагрузки тиролиберинном позволяет заключить, что у больных ВБ имеет место количественный и качественный переход регуляции гипофизарно-тиреоидной системы, характеризующийся иным, чем в норме, количеством тиреоидных гормонов, приходящихся на единицу ТТГ: меньшим количеством Т3 и большим количеством Т4. Обнаруженные закономерности представляют, по-видимому, явления, механизм которых можно рассматривать с позиций нарушения гомеостаза. Теоретическое и практическое значение полученных результатов обусловлено тем, что индивидуальные особенности гормонального баланса щитовидной железы могут характеризовать различия в состоянии организма к возможностям его адаптации и явиться одной из причин, объясняющих пониженную устойчивость к воздействию вибрации. Благодаря этим обстоятельствам становится понятным известное положение, согласно которому только у части, а не у всех лиц, работающих в одинаковых условиях по отношению к воздействию вибрации, развивается профессиональное заболевание. Остальные остаются здоровыми. На наш взгляд, это объясняется тем, что гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система определенной группы лиц более подвержена неблагоприятным воздействиям. Речь идет о так называемой изначальной несостоятельно-

сти регуляторной системы. Данное обстоятельство диктует необходимость обращать внимание на адекватность нейрогормональной регуляции в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе - ее нарушение может быть одним из признаков патологии. Совпадение направленности отклонений с основным характером патологического процесса, сохранение ее при проведении нагрузочной пробы и корреляция с тяжестью клинической симптоматики дают основание считать изменения показателей функционирования регуляторной, ответственной за сохранение гомеостаза, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы критерияльно значимыми и использовать их в качестве дополнительных тестов диагностики, прогнозирования риска возникновения и развития ВБ.

Литература

1. Шпигель А. С., Вакурова Н. В. Нейрогормональная дисрегуляция при вибрационной болезни (особенности реагирования гормональных комплексов на введение тиролиберина). Медицина труда и промышленная экология. 2022;61(1):29-35. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-1-29-35>
2. Лапко И. В., Кирьяков В. А., Павловская Н. А., Жеглова А. В. Изменения гормонов гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем у рабочих с вибрационной патологией и нейросенсорной тугоухостью. Медицина труда и промышленная экология. 2015;(10):26-30.
3. Nilsson T, Wahlström J, Burström L (2017) Hand-arm vibration and the risk of vascular and neurological diseases—A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 12(7): e0180795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180795>
4. Бабанов С. А., Вакурова Н. В., Азовскова Т. А. Вибрационная болезнь. Оптимизация лечебных и диагностических мероприятий: Монография. Самара: Офорт; 2012. 158 с.

The effect of fenkarole and zaditen on the intestinal microflora of rats in the stages of sensitization and food anaphylaxis of passive anaphylactic reaction

¹Ismoilov S.R., ²Shabanov P.D.

¹Urgench branch of Tashkent medical Academy, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Urgench, Uzbekistan

²Kirov Military Medical Academy, Department of Pharmacology, Saint Petersburg, Russia

Abstract. It is known that the prevalence of allergic diseases is constantly growing in both developed and developing countries. Therefore, changes in the microecobiotic system of the rat intestine in the stages of passive anaphylactic reaction (PAR) and the influence of antihistamines on the observed disorders of intestinal microbiocenosis were studied in this work. In experiments on white rats, changes in the microflora of the small and large intestine in the stages of sensitization and food anaphylaxis of passive anaphylactic reaction and the effect on the observed disorders of antihistamines fenkarole and zaditen were studied. Based on the results of experiments, it was found that under the conditions of PAR, the most pronounced dysbiotic changes occurred in the microflora of the small and large intestine on the 6th day of sensitization and on the 3rd day of food anaphylaxis, and relatively more distinct dysbiotic shifts were observed in the large intestine. While studying the effect of antihistamines on these disorders, their ambiguous effect was established, although fenkarole and zaditen did not have a sufficient protective effect on dysbiotic changes in the intestinal microflora.

Key words: antihistamines, fenkarole, zaditen, sensitization, food anaphylaxis, intestinal microflora.

Introduction. It is known that the prevalence of allergic diseases is constantly growing in both developed and developing countries. According to a number of authors, the prevalence of these diseases in countries such as Germany, England, France, is 10-30% among urban and rural populations. In Europe and the United States, about 20% of the population suffer from allergies, and the first symptoms are registered in 40-50%, and in some environmentally unfavorable areas, their prevalence reaches 60% [10]. According to the data published by FSBI "SSC Institute of immunology" FMBA of Russia, the prevalence of allergic diseases in different regions of Russia is 19-40% among adults and more than 27% among children and adolescents [1].

Due to the existing contact of a larger area of the gastrointestinal tract with the external environment, its mucous membrane forms a microecological system consisting of many species of microorganisms [3, 9]. Intestinal microflora because of its antagonistic properties not only protects the body from the effects of pathogenic and opportunistic bacteria, but also widely involved in the synthesis of vitamins, enzymatic processes, metabolism and immunobi-

ological activity [4, 5]. Therefore, changes in this system can lead to metabolic disorders, to a deficiency of micronutrients such as minerals, vitamins and microelements, and to a decrease in the immunological status of the body. If we consider the gastrointestinal tract the main "area" - the place of manifestation of allergic reactions in the sensitization of the body, then violations of digestive function and intestinal microecology in various allergic conditions are quite logical outcome. However, these functions of the gastrointestinal tract in various allergic conditions of the body have not been sufficiently studied.

As it is known, histamine and related biologically active substances play an important role in the origin and development of allergic reactions [6, 7]. Therefore, in everyday practice for the prevention and treatment of allergic diseases along with other remedies are widely used antihistamines [2, 8]. However, it remains poorly understood the diverse influence of these remedies on the intestinal microbiota in allergic conditions of the body.

Based on the above, in this work we studied changes in the microeubiotic system of the intestine of rats in the stages of passive anaphylactic reaction (PAR) and sought to reasonably assess the effects of antihistamines on the observed violations of the intestinal microbiocenosis in allergies.

Material and methods of research. The experiments were conducted on 294 white mongrel rats of both sexes weighing 120-200 g. An experimental model of the stages of sensitization and food anaphylaxis of PAR were called by the method of V.A.Shaternikov (1982). At the stage of sensitization, the state of microflora of the small and large intestine was studied on the 3rd and 6th days of sensitization, against the background of anaphylaxis-24 and 72 hours after it. Sensitization and food anaphylaxis were also caused against the background of antihistamines, which were administered in the morning hours daily orally from the first day of feeding the animals with egg protein. To determine the effect of the difunctional drug hifenadine (fenkarole, JSC "Olainfarm", Latvia) at a dose of 50 mg/kg and the polyfunctional remedy ketotifen at a dose of 1 mg/kg (zaditen, Novartis Pharma AG, Switzerland) on the observed disorders of the microflora of the small and large intestine against the background of sensitization and food anaphylaxis, the experiments were carried out on the 3rd and 6th days of sensitization, on the 24th and 72nd hours after anaphylaxis and on the 3rd and 7th days after it.

For bacteriological study after decapitation and opening of the abdominal cavity of rats we took 1 ml of material from the lower part of the small and large intestines and delivered in bacteriological seals to the bacteriological laboratory for 2 hours. Bacteriological study of the taken material was carried out by the method of F. Y. Garib et al. (1994). Identification of the seeded microorganisms was carried out according to the «The Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology» (1994). The number of bacteria in each species was expressed in log CFU/ml.

Statistical processing of the obtained results was carried out on a personal computer using a package of applied programs for IBM PC "Statgraphics" according to the Student's criteria with the calculation of arithmetic averages (M), their standard errors (m), indicators of reliability of differences in the compared values (P). The value $P < 0.05$ was considered as an indicator of significant differences.

Research results and their discussion. Analysis of the results showed that at the stage of sensitization of PAR there were no visible changes in the sensitized rats, but there were to a certain extent dysbiotic disorders in the microflora of the small and large intestines, starting from the 3rd day of the experiments, reaching its maximum by the 6th day. If the ratio of anaerobic flora of the small intestine to aerobic is normally 1:1.2, then by the 6th day of sensitization it was 1:2, which indicates a violation of the balance between them.

During the experiments, we were convinced that not all microorganisms occur completely in the intestine, even in rats of control groups. Staphylococci, Proteas and fungi were not sown in the small intestine in 17% of rats of these groups, streptococci in 8%, in the large intestine, Proteus and fungi – in 17%. The studied microorganisms were determined in the small intestine of all rats on the 3rd day of sensitization staphylococci were not sown in 14% of rats on the 6th day and fungus – in the large intestine of 14% of rats on the 3rd and 6th days of sensitization. It follows that the intestinal flora on the background of sensitization is also subject to violations.

Against the background of the experimental model of food anaphylaxis, violations in the behavior of animals in the form of increased aggressiveness, increased breathing, various seizures were observed, but no deaths were recorded. When opening the abdominal cavity after decapitation, there was hyperemia, swelling and multiple erosions in the mucous membrane of the stomach and small intestine, and there were no visible disorders in the pancreas. In this stage of PAR pronounced dysbiotic disorders in the intestinal microflora were observed (table 1). There was a significant decrease in anaerobic flora in the small intestine at the 24th hour after anaphylaxis, the ratio of anaerobic flora of the small intestine to aerobic was 1:1,9. There was a decrease in anaerobic flora in the large intestine due to lactobacilli and an increase in aerobic flora due to Proteus. In addition, the content of fungi in the large intestine increased by 1.3 times.

At the 72nd hour after it, the ratio of anaerobic flora of the small intestine to aerobic was 1: 2.5. There was an increase in streptococci by 36%. Also, the content of fungi was 1.3 times higher than the control indicators. Anaerobic flora decreased by 16% in the large intestine, enterococci from aerobic flora – by 21%, Proteus-by 22%. Fungi increased by 1.3 times. As can be seen from the above data, at the 72nd hour after anaphylaxis there were deeper dysbiotic disorders in the intestinal microflora compared to the 24th hour, this in some

individuals led to diarrhea. Occurrence of microorganisms on the background of anaphylaxis: in the small intestine at 24-hour experiments, anaerobic bacteria – in 29% and streptococci – in 14% of rats, in the large intestine, anaerobic microorganisms and lactobacilli were not encountered in 14% of rats. At 72-hour anaphylaxis in the small intestine, Proteus-in 14% and fungi -in 29%, in the large intestine, bifidobacteria and fungi - in 14% of rats. Comparing the above with the data of the control and sensitized groups, we can say that against the background of anaphylaxis, not only deeper dysbiotic changes in the intestine are noted, but also the frequency of occurrence of microflora is also subjected to deeper violations.

Table 1

The influence of fenkarole and zaditen on the intestinal microflora in food anaphylaxis (lg CFU/ml) (M±m, n=7)

№	Groups	Microflora of the small intestine							
		Total number of anaerobes	Total number of aerobes	Staphylococcus	Strept. fecalis	E.coli	Proteus	Fungi	Lactose (-) E.coli
1.	Control	3,16±0,14	3,78±0,14	2,54±0,37	3,36±0,33	3,24±0,08	1,01±0,16	1,88±0,32	0,98±0,05
2.	FA, 24 h	2,21±0,58	4,27±0,18*	2,58±0,15	3,57±0,62	3,60±0,16*	1,94±0,14*	2,22±0,11	1,61±0,16*
3.	Ph+FA, 24 h	2,00±0,14*	5,03±0,37*	2,94±0,15	4,30±0,72	4,23±0,31*	1,95±0,37*	2,24±0,43	1,81±0,06*
4.	Z+FA, 24 h	2,26±0,18*	4,94±0,21*	2,81±0,54	4,50±0,36*	4,37±0,17*	2,66±0,17*	2,76±0,20	2,07±0,15*
5.	FA, 72 h	1,97±0,10*	5,01±0,22*	2,91±0,14	4,56±0,30*	4,36±0,22*	2,13±0,40*	2,35±0,66	1,83±0,10*
6.	Ph+FA, 72 h	2,41±0,16*	4,54±0,29*	2,45±0,51	2,96±0,56	4,19±0,19*	1,60±0,31	1,86±0,51	1,54±0,16*
7.	Z+FA, 72 h	2,26±0,11*	4,60±0,31*	2,75±0,34	3,01±0,57	4,10±0,18*	1,62±0,30	1,89±0,51	1,57±0,19*

Continuation of table 1

№	Microflora of the large intestine									
	Total number of anaerobes	Bifidobacteriums	Lactobacillus	Total number of aerobes	Staphylococcus	Enterococcus	E.coli	Proteus	Fungi	Lactose (-) E.coli
1.	9,29±0,32	8,39±0,18	8,56±0,19	6,21±0,19	4,83±0,22	5,26±0,20	5,33±0,14	2,67±0,38	2,64±0,39	1,24±0,12
2.	8,21±0,39	8,01±0,17	7,44±1,28	6,80±0,30	4,79±0,30	5,30±0,23	4,62±0,29*	3,47±0,26	3,56±0,30	2,72±0,18*
3.	7,66±0,24*	6,53±0,28*	7,33±0,26*	6,66±0,26	5,51±0,31	4,17±0,22	6,07±0,27*	3,10±0,23	3,16±0,13	2,14±0,14*
4.	7,77±0,18*	6,64±0,26*	7,63±0,19*	6,34±0,44	5,54±0,20*	3,72±1,03	5,52±0,19	3,21±0,23	3,21±0,12	2,16±0,27*
5.	7,84±0,33*	6,61±1,12	7,30±0,19*	6,77±0,32	4,59±0,22	4,04±0,12*	5,26±0,16	3,25±0,21	3,50±0,60	2,51±0,16*
6.	8,35±0,20	7,36±0,16*	7,35±0,33*	6,81±0,44	4,53±0,81	4,34±0,76	5,43±0,26	3,40±0,18	2,62±0,71	2,02±0,20*
7.	8,24±0,28*	7,39±0,18*	7,13±0,38*	6,79±0,48	4,59±0,82	4,38±0,77	5,49±0,29	3,43±0,17	2,59±0,69	1,93±0,18*

Note: FA – food anaphylaxis; Ph+FA, Z+FA – the group of animals treated in the process of summoning food anaphylaxis, respectively, fenkarole and zaditen; sign * – differences statistically significant in relation to control groups; the indicator was considered as reliable at P < 0.05.

Natural recovery of intestinal microflora after food anaphylaxis was studied on the 3rd and 7th days of experiments. There were no signs of recovery of intestinal microflora on the 3rd day of anaphylaxis, and there was a tendency to increase aerobic activity in the small intestine on its 7th day, which was 12% and a decrease in anaerobes by 30%, fungi increased by 21%. In the large intestine-anaerobes are 12% below the control indicators, and aerobes – at the level of. The reduction of lactobacilli was 15%. It should be noted that there

was a significant recovery of intestinal flora on the 7th day after anaphylaxis compared to the 3rd day, which has not yet been fully recovered.

Anaerobes and streptococci were not sown in 14% in the small intestine on the 7th day after anaphylaxis and in the large intestine, anaerobes were not also in 14% of rats.

Fenkarole and zaditen had a noticeable protective effect on the observed dysbiotic changes in the intestinal microflora caused by sensitization. Against the background of fenkarole on the 3rd day of sensitization in the small intestine, the content of lactosonegative forms of *E. coli* increased by 34%, in the large intestine, the content of lactosonegative forms of *E. coli* remained elevated by 59%. On the 6th day of experiments in the small intestine was determined an increased content of *Proteus* by 18% and lactosonegative forms of *E. coli* by 22%, in the large intestine- a decrease in the content of fungi by 18%. On the background of zaditen there was a decrease in anaerobic bacteria by 15%, streptococci-by 21%, fungi-by 16% in the microflora of the small intestine on the 3rd day of experiments. In the microflora of the large intestine, there was a decrease in staphylococci by 17% and an increase in *Escherichia coli* by 18%. On the 6th day of experiments there was an increase in aerobes by 14%, staphylococci-by 24%, *Proteus*-by 44% and a decrease in streptococci by 33% in the microflora of the small intestine. In the large intestine- a decrease in aerobic activity by 13% and an increase in lactosonegative forms of *E. coli* by 19%. When comparing the results with the data of the sensitized group, it can be noticed that fenkarole and zaditen on the 6th day of the experiments had a minor protective effect on dysbiotic disorders in the intestinal microflora.

When analyzing the frequency of occurrence of microorganisms in sensitized animals against the background of antihistamines, the following results were obtained: on the 3rd day of sensitization against zaditen in the large intestine, fungi were not found in 14% of rats, and the rest of all microorganisms against both remedies were found in all rats. On the 6th day of experiments on the background of fenkarole in the microflora of the small intestine *Proteus* were not sown in 29%, fungi and lactosonegative forms of *E. coli* – 14%, in the microflora of the large intestine – fungi 14% of rats; on the background of zaditen in the microflora of the small intestine *E. coli*, *Proteus*, fungi and lactosonegative forms of *E. coli* – 14%, in the microflora of the large intestine bifidobacteria, *Lactobacillus* and *Proteus* – 14% of rats. When comparing these data with control indicators and data of sensitized animals, it should be said that the incidence of intestinal microflora of sensitized rats against the background of antihistamines was slightly corrected, although it still remained impaired.

Antihistamines in food anaphylaxis had a more pronounced corrective effect on the noticed dysbiotic disorders of the intestinal microflora caused by anaphylaxis (table 1). Against the background of fenkarole 24 hours after anaphylaxis, there was a decrease in the content of anaerobes by 37%, an increase

in aerobes by 33%, streptococci-by 28%, *Escherichia coli*-by 31% and fungi-by 19% in the microflora of the small intestine. In the microflora of the large intestine, the decrease of anaerobes by 18%, bifidobacteria – by 22%, enterococci – by 21%, the increase of fungi by 20%, lactosonegative forms of *E. coli* – by 73% of cases was determined. 72 hours after anaphylaxis in there was determined a decrease in anaerobes by 24%, increase in aerobes by 20%, *Escherichia coli*-by 29%, *Proteus*-by 58%, lactosonegative forms of *E. coli*-by 57% the microflora of the small intestine. In the microflora of the large intestine, the content of anaerobes was normalized by 37% compared to the control data. There was also an increase in *Proteus* content by 27%, lactosonegative forms of *E.coli*-by 63%. On the background of zaditen, 24 hours after food anaphylaxis, a decrease in anaerobes by 28%, an increase in aerobes by 31%, streptococci – by 34%, *Escherichia coli* – by 35%, fungi – by 47% was found in the microflora of the small intestine. In the microflora of the large intestine-a decrease in anaerobic bacteria by 16%, bifidobacteria-by 21%, enterococci – by 29%, an increase in *Proteus* by 20%, fungi – by 22% and lactosonegative forms of *E.coli* – by 74%. 72 hours after anaphylaxis there were determined a decrease in anaerobes by 28%, an increase in aerobes by 22%, *Escherichia coli* – by 26%, *Proteus*-by 60%, lactosonegative forms of *E. coli*-by 60% in the microflora of the small intestine. In the flora of the large intestine, there was a tendency to decrease anaerobes by 11%, a decrease in lactobacilli and enterococci by 17%, an increase in the content of *Proteus* by 28% and lactosonegative forms of *E. coli* by 56%. As it can be seen from the above data, on the background of antihistamines there was a noticeable protective effect on the intestinal microflora, because at the 72nd hour of anaphylaxis on the background of fenkarole and zaditen in the microflora of the small intestine, anaerobic bacteria were normalized by 37% and 24%, and in the large intestine – 37% and 28%, respectively.

The study of the frequency of occurrence of microorganisms in the intestine showed that against the background of fenkarole and zaditen marked changes in the microflora of the small and large intestine markedly approached normal values, but full recovery to normal was not observed.

When studying the natural recovery of intestinal microflora after anaphylaxis on the background of fenkarole and zaditen on the 3rd day of experiments, the above-mentioned violations observed in rats in the stage of food anaphylaxis without the use of remedies were preserved. On the background of fenkarole on the 7th day of treatment, an increase in *Proteus* by 2.1 times and lactosonegative forms of *E. coli* by 2.2 times was revealed in the microflora of the small intestine. There was a decrease in lactobacilli by 14%, an increase in *Proteus* by 29% and lactosonegative forms of *E.coli* by 48% in the flora of the large intestine. On the background of zaditen in the microflora of the small intestine an increase in *Proteus* by 66% was determined on the 7th day of ex-

periments. In the flora of the colon-there was a decrease in lactobacilli by 14%, an increase in Proteus by 31% and lactosonegative forms of E.coli by 24%.

Analysis of the incidence of microorganisms in the stage of anaphylaxis on the background of treatment with antihistamines showed that under the influence of fenkarole in the microflora of the small intestine on the 3rd day of anaphylaxis streptococci, Protei and fungi in 14% of rats were not sown, on the 7th day of staphylococci, Protei and fungi in 14%; and under the influence of zaditen on the 3rd day of experiments in the microflora of the small intestine, streptococci and fungi in 14% of rats, on the 7th day, staphylococci and streptococci – in 14% of rats were also not sown. In the microflora of the large intestine against the background of both remedies in all terms of this study, all microorganisms were found in 100% of cases.

As a result of the conducted researches it was established that in the conditions of PAR the most expressed dysbiotic changes in microflora of small and large intestines occurred on the 6th day of sensitization and on the 3rd day of food anaphylaxis. Relatively more distinct dysbiotic shifts were observed in the large intestine. And when studying the effect of antihistamines on these disorders, their ambiguous effect was established. Fenkarole and zaditen did not have a sufficient protective effect on dysbiotic changes in the intestinal microflora.

Conclusion

1. At the stages of sensitization and food anaphylaxis of PAR, dysbiotic changes in the microflora of the small and large intestine are observed. These changes directly depend on the form and duration of allergic reactions. They are most pronounced on the 6th day of sensitization and on the 3rd day of food anaphylaxis. Relatively more distinct dysbiotic shifts are observed in the large intestine.

2. Fenkarole and zaditen in this pathology do not have sufficient corrective action on dysbiotic shifts in the intestinal microflora.

References

1. Богова А. В., Ильина Н. И., Лусс Л. В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. 2008. №6. С.3-14.
2. Бодня О. С., Ненашева Н. М., Андренова Г. В. и др. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов 2-го поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом // Consilium Medicum. 2017. Т.19, №3. С. 66-73.
3. Довнар Т. Пищевая аллергия и безопасность продуктов питания // СПб.: Журнал Нева, 2012. 75 с.
4. Исмоилов С. Р., Каримова Д. Ш., Ахмедова Н. М. и др. Нарушение нормальной микрофлоры кишечника крыс на фоне пищевой анафилаксии и их коррекция // Світ медицини та біології. 2014. № 2(44). С.119-122.
5. Ревякина В. А., Боровик Т. Э. Принципы терапии детей с пищевой аллергией и гипотрофией // Вопр. охраны материнства и детства. 2013. №6. С.55-56.

6. Шамитова Е. Н., Викторович Н. Н. Развитие пищевой аллергии // Молодой ученый. 2016. №26. С.215-218.
7. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // J. Allergy Clin Immunol. 2014. Vol. 133. P.1270-1277.
8. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2016 revision // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. Vol. 140(4). P.950-958.
9. Guillén-Aguinaga S., Jáuregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E. et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis // British Journal of Dermatology. 2016. T. 175. №6. P.1153-1165.
10. Yuksel H., Dinc G., Sakar A. et al. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2008. Vol. 18(1). P.31-35.

СОДЕРЖАНИЕ

Организационный комитет	3
Программный комитет	4
50-летию кафедры анатомии и физиологии Северо-Кавказского федерального университета и 100-летию со дня рождения основателя кафедры, основателя научной школы «Нейроэндокринные механизмы адаптации» заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Инны Алексеевны Држевецкой посвящается	5
<i>Абдуллаев И.М., Губарева Л.И.</i> Возрастная динамика показателей агрессивности у успешных и малоуспешных легкоатлетов-спринтеров	9
<i>Анищенко В.Е., Бобрешова С.С., Докучаев О.Е., Елифанов А.В.</i> Психофизиологические особенности спортсменов в зависимости от стажа занятий зимним плаванием	13
<i>Анфиногенова О.И., Коваль П.Н.</i> Исследование показателей гемограммы и некоторых психофизиологических характеристик студентов, обучающихся на разных курсах в СКФУ с учетом адаптационного потенциала	18
<i>Арушанян Э.Б., Скорняков А.А., Алексанова Е.М., Бейер Э.В., Каминская О.В.</i> Влияние адаптогенных средств на ритмическую организацию функций	21
<i>Байгузгин П.А.</i> Специфичность информационных проб в оценке психофизиологического состояния	24
<i>Байгузгина О.В., Шапошникова М.В., Комиссарова О.А., Никольская О.Б.</i> Изменение сенсомоторных показателей у студентов в условиях воздействия сочетанных нагрузок	28
<i>Байханова О.Д., Кондратенко Е.И., Ломтева Н.А.</i> Влияние биологически активных веществ плодов Лоха узколистного (<i>E. Angustifolia</i>) на ориентировочно-исследовательское поведение и уровень тревожности крыс в Суок-тесте	33
<i>Балакирева Г.А.</i> Влияние дисбаланса андрогенов на поведение алкоголизованных самцов белых крыс в тесте Порсолта	36
<i>Балакирева Е.А., Балакирева Г.А., Волчек П.Г., Лобко Т.А.</i> Сравнительная характеристика эффектов эстрогена и синэстрола на некоторые показатели поведения разноактивных самцов белых крыс	40
<i>Бартош Т.П., Бартош О.П.</i> Особенности психофизиологических показателей студентов-северян, проживающих в различных районах Магаданской области	44

Батурич В.А., Бейер Э.В., Батурина М.В. Изучение аутоиммунных механизмов регуляции поведения крыс в тесте «открытое поле»	48
Батурина М.В., Бейер Э.В. Особенности поведения крыс в открытом поле в зависимости от повышения уровня аутоантител к нейрорецепторам, вызванного хроническим введением дофаминергических средств	52
Батурина М.В., Бейер Э.В., Батурич В.А. Особенности галоперидоловой каталепсии у крыс, получавших длительно галоперидол и рисперидон, в зависимости от уровней аутоантител к нейрорецепторам в крови	56
Бахарева А.С., Шибкова Д.З., Эрлих В.В. Динамика показателей гормонального статуса квалифицированных лыжников-гонщиков на разных этапах подготовительного периода	59
Бахтюков А.А., Лебедев И.А., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н., Шпаков А.О. Влияние метформиновой терапии на базовый и стимулированный гонадотропином и аллостерическим агонистом рецептора лютеинизирующего гормона стероидогенез у диабетических самцов крыс	63
Белецкая Ю.А., Яковлева Е.Е., Мелашенко Т.В., Усенко И.Н., Родионова И.А. Роль антибактериальной терапии венитрикулитов и коррекции гидроцефалии у новорожденных детей в процессах развития ЦНС	67
Белозерцев Ф.Ю., Колодий В.Л., Белозерцев Ю.А. Влияние тревожности на взаимодействие аналога гормона мелатонина с подсистемами памяти	71
Беляев Н.Г., Шульц Н.А., Бахмацкая Е.С., Демиденко В.Н. Нейроэндокринные детерминанты снижения минеральной плотности костной ткани в условиях адаптации к интенсивным мышечным нагрузкам	75
Бердичевская Е.М. Особенности спейсинга и тайминга у юных гандболистов	79
Блаженко А.А., Хохлов П.П., Лебедев А.А., Бычков Е. Р., Казаков С.В., Гольц В.А., Шабанов П.Д. Исследование систем грелина головного мозга у <i>Danio rerio</i>	82
Боев О.И., Ахвердова О.А. Дифференциальная психофизиологическая диагностика больных шизофренией от условно здоровых лиц	85
Боев О.И., Боев И.В. Психофизиологические возможности дифференциации больных с шизофренией и шизоаффективным психозом	88
Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Старческая астения: психофизиологические и геронтологические аспекты	91

Быков Ю.В., Батулин В.А. Диагностика мозговой дисфункции у детей с сахарным диабетом 1-го типа на этапе декомпенсации заболевания	96
Бычков Е.Р., Карпова И.В., Лебедев А.А., Тиссен И.Ю., Крицкая Д.В., Далиев Б., Лебедев В.А., Хныченко Л.К., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Острый психический стресс влияет на обмен моноаминов в дофаминергической системе мозга у крыс	99
Варич Л.А., Брюханов Я.И., Серый А.В., Солодухин А.В., Черных И.В. Особенности проявления соматических и когнитивных нарушений у лиц юношеского возраста, перенесших COVID-19	103
Васильева Ю.А., Смелышева Л.Н. Роль вегетативной регуляции в формировании психофизиологических показателей у девушек	107
Востриков В.В., Майорова О.В., Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Клинико-психологические корреляты постабстинентного состояния у больных с алкогольной зависимостью	111
Гананольский В.П., Матыцин В.О., Качанов Д.А. Роль прерывистых гипоксических тренировок в подготовке альпинистов	116
Гарунова Р.Э., Рагимов Р.М., Губарева Л.И. Мануальная асимметрия как критерий успешности в вольной борьбе	119
Гончарова Н.Д., Чигарова О.А., Ермолаева А.М., Оганян Т.Э., Тимошенко Н.В. Индивидуальные особенности функционирования нейроэндокринных систем при старении	123
Губарева Л.И., Менгель Я.И. Психическое развитие мальчиков старшего дошкольного возраста с задержкой психоречевого развития	126
Далиев Б.Б., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Мызников Л.В., Шабанов П.Д. Нейротропные эффекты новых синтетических производных кумарина у крыс	131
Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного pmдаг комплекса в модели катаlepsии	134
Деркач К.В., Бондарева В.М., Шпаков А.О. Применение интраназально вводимого инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений, вызванных ограничением грудного вскармливания	137
Джандарова Т.И., Мазевская Ю.С., Шелест П.Д., Скотарева А.А., Тлябичева Б., Колосов К., Кумукова Д., Медведева П., Белецкая Л. Влияние интенсивных физических нагрузок на суточную динамику содержания норадреналина и дофамина в различных структурах головного мозга	141

<i>Джандарова Т.И., Табунщикова М.О., Речицкий А.С., Дадаев А.М., Касумова Р.Д., Умханова Т. А., Аляпкина А., Плахутина О., Саакян К.</i> Сравнительная оценка влияния прополиса и милдроната на динамику альдостерона и электролитов в крови в процессе развития хронической сердечной недостаточности в периоды первой и второй зрелости онтогенеза	145
<i>Жуков И.С., Пшеничная А. Г., Карпова И.В., Лебедев А.А., Шабанов П.Д., Гайнетдинов Р.Р.</i> Влияние нокаута по гену TAAR9 на свободное поведение крыс	148
<i>Жукова Д.И.</i> Перфекционизм как личностный фактор тревожных и депрессивных расстройств	153
<i>Захкиева Р.С.-А., Губарева Л.И., Халидова Л.М.</i> Адаптационные изменения психического статуса младших школьников Чеченской республики	156
<i>Игнатова П.Д., Ереско С.О., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.</i> Длительная алкоголизация изменяет уровень экспрессии генов семейства IL6 в головном мозге длительно алкоголизированных крыс в период отмены алкоголя	161
<i>Искалиева А.Р., Айрапетов М.И., Ереско С.О., Кулешова А.Г., Шабанов П.Д.</i> Влияние тритерпеновых гликозидов Rapax <i>Jaronicus</i> на систему Toll-подобных рецепторов в головном мозге крыс в условиях отмены длительной алкоголизации	163
<i>Каминская О.В., Арушанян Э.Б., Эльбекьян К.С., Бейер Э.В.</i> Морфологические доказательства антистрессорного действия мелатонина	166
<i>Карпова И.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.</i> Асимметричные моноаминергические эффекты нейротропных пептидергических препаратов	170
<i>Ковш Е.М., Ермаков П.Н., Бабенко В.В., Воробьева Е.В., Явна Д.В., Денисова Е.Г., Алексеева Д.С.</i> Связь генов нейромедиаторных систем с успешностью распознавания лицевых экспрессий	174
<i>Кондрашкин П.В., Шибкова Д.З.</i> Половозрастные особенности болевого порога в паравертебральных точках у практически здоровых лиц	177
<i>Коньжеева Ю.Г., Губарева Л.И., Бичева Г.В.</i> Зависимость успешности обучения от темпераментальных свойств личности, уровня тревожности и стрессоустойчивости	181
<i>Косякова Г.П., Лизунов А.В., Пиотровский Л.Б., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.</i> Кариотипическая стабильность клеток периферической крови при острой и хронической моделях дислипидемии	184

<i>Кочура Д.А.</i> Нейродинамические особенности нормально слышащих молодых женщин с гиперacusией	188
<i>Литвинова Л.В.</i> Особенности реакции на стресс у детей с различным латеральным профилем	193
<i>Литвинова М.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Арсениев Н.А., Шабанов П.Д.</i> Оценка поведенческих реакций при интраназальном методе введения 6-ГДА	196
<i>Ломтева Н.А., Кондратенко Е.И.а, Касимова С. К.</i> Нейрокогнитивные эффекты биологически активных веществ шалфея (<i>Salvia officinalis</i>) и гинкго двулопастного (<i>Ginkgo biloba</i>) у крыс	199
<i>Маградзе Р.Н., Лисовский А.Д., Зеленер А.О., Юкина С.И., Шабанов П.Д., Дробленков А.В., Байрамов А.А.</i> Сравнительная оценка эффектов Kiss1 и hCG в коррекции ишемического повреждения яичника	202
<i>Мальцева А.А., Руткевич С.А., Грищенко А.С.</i> Электрофизиологическая оценка возбудимости нервных центров ствола головного мозга у людей	208
<i>Мартынова А.А., Пряничников С.В., Соловьев А.Г., Гонтарь О.Б.</i> Алгоритм повышения эффективности оценки психофизиологической адаптации обучающихся	211
<i>Маслюков П.М., Панкратова Л.Г., Порсева В.В., Анфимова П.А., Емануйлов А.И., Моисеев К.Ю.</i> Влияние внутригипоталамического введения ингибиторов и миметиков микроРНК на возрастные биомаркеры плазмы крови	215
<i>Матвеева Д.В., Прасолова О.В., Магин В.А., Бавтрюков И.А., Прасолов Д.Е.</i> Состояние адаптационных систем подростков 11-13 лет, занимающихся плаванием в условиях дополнительного образования	218
<i>Милашечкин В.С., Гернет М.С.</i> Психофизиологические особенности адаптации студентов из Китая с заболеванием ЦНС и органов зрения первого года обучения в РФ	222
<i>Милашечкина Е.А., Джандарова Т.И., Гернет И.Н.</i> Косинор-анализ суточных ритмов кортизола и половых гормонов у студентов с вегетососудистой дистонией	226
<i>Морозов А.И., Шабанов П.Д.</i> Психофармакологические свойства новых производных 1,2-диазаапропана	230
<i>Немолочная Н.В., Варич Л.А.</i> Изучение взаимосвязи показателей вариабельности сердечного ритма с нейродинамическими и когнитивными характеристиками подростков	235

Ничипоренко А.А., Балакирева Г.А., Подрезова Д.В., Туралина Е.Н. Возрастные аспекты влияния блокирования D2/D3-рецепторов дофамина сульпиридом на показатели поведения алкоголизованных самцов белых крыс в приподнятом крестообразном лабиринте	239
Ованесов К.Б. Оценка ретинальных функций как объективный критерий выраженности психофармакологического эффекта	243
Петрова А.С., Фишер Т.А., Докучаев О.Е. Лепунова О.Н. Оценка психофизиологического состояния детей подросткового и юношеского возраста, занимающихся зимним плаванием	247
Попковский Н.А., Лисовский А.Д., Лисовский Д.А., Бобков П.С., Федоров А.В., Байрамов А.А., Дробленков А.В. Объемная реконструкция кисспептин-продуцирующих ядер гипоталамуса у крыс	252
Попов А.Д., Зуевская Т.В.а, Латынцева А.С. Психосоматические аспекты коморбидной патологии в перинатальной медицине	256
Прохоров П.Ю. Влияние психоземotionalного состояния на пищевые привычки студентов медицинского института	261
Путилин Л.В. Вариабельность ритма сердца студентов и её зависимость от качества сна и уровня физической работоспособности	264
Пуреев С.С., Лебедев А.А., Сизов В. В., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Брус Т. В., Кравцова А. А., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. Исследование высвобождения дофамина методом быстро-сканирующей циклической вольтамперометрии при электрической стимуляции зоны положительного подкрепления	267
Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. Нейропротекторные эффекты модуляторов протеинкиназы СК2	271
Розанов В.А. Стресс и суицидальное поведение (эпигенетическая модель)	275
Рябова М.А. Особенности психоземotionalного состояния и когнитивных функций жителей Магаданской области пожилого возраста	279
Скабелкин Д.А., Айрапетов М.И., Ереско С.О., Шабанов П.Д. Влияние рифампицина на уровень мРНК ключевых генов TLR4-зависимой сигнализации в прилежащем ядре мозга длительно алкоголизованных крыс	283
Смелышева Л.Н., Южакова А.А. Гормональный профиль у женщин с различным индексом массы тела, особенности вегетативного регулирования	285

Стешенко А.Е., Баев А.Я., Азаркова М.К. Особенности функционирования центральной нервной системы у подростков 16 лет, обучающихся в профильном и не профильном классах	289
Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е. Фармакотерапия парасомнии в детском возрасте	293
Тиссен И.Ю., Магаррамова Л., Хохлов П.П., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Кисспептин и гонадолиберин в регуляции полового поведения у хронически стрессированных крыс	297
Толкмит М.С., Давудова Р.Н., Ереско С.О., Айранетов М.И., Шабанов П.Д. Длительная алкоголизация изменяет содержание мРНК гена Smim20 в головном мозге у крыс в период отмены алкоголя	301
Торгунакова А.В., Копанева В.П., Рамазанова А.К., Булатова О.В. Влияние предполагаемых человеческих феромонов на функциональное состояние головного мозга девушек	303
Уранова В.В., Ломтева Н.А., Близняк О.В. Влияние экстракта <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi на выработку условного рефлекса пассивного избегания	307
Фокина Е.А., Бахтюков А.А., Деркач К.В., Сорокоунов В.Н., Шпаков А.О. Влияние аллостерических регуляторов рецептора тиреотропного гормона на базальную и стимулированную тиролиберином продукцию тиреоидных гормонов у крыс	311
Фокина С.П., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Противосудорожная активность новых антагонистов глутаматного nmda-рецепторного комплекса – производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот	315
Хохлов П.П., Блаженко А.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Казаков С.В., Шабанов П.Д. Представители костистых рыб как новые модели для фармакологии	320
Цаллагова Л.В., Кабулова И.В. Патогенетическое обоснование применения сульфидной бальнеотерапии в комплексном лечении нарушений репродуктивной функции	324
Чернышева М.П. Хроностазис при стрессе: иллюзия или реальность?	332
Шабанов П.Д., Азаренко С.В., Лукашкова В.В., Лебедев А.А. Эффекты пептидов орексина и грелина на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после блокады рецепторов кортиколиберина	336
Шевченко И.Г., Капица А.А. Невротические паттерны в структуре нативной ЭЭГ у представителей поколения Z	341
Шпаков А.О. Аллостерическая регуляция G-белок-сопряженных рецепторов: механизмы, мишени и фармакологические препараты	344

<i>Шнигель А.С., Вакурова Н. В.</i> Особенности реагирования гипоталамико-тиреоидного комплекса на введение синтетического гипоталамического тиролиберина при вибрационной болезни (ВБ) от воздействия локальной вибрации	348
<i>Ismoilov S.R., Shabanov P.D.</i> The effect of fenkarole and zaditen on the intestinal microflora of rats in the stages of sensitization and food anaphylaxis of passive anaphylactic reaction	351

Научное издание

ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ И ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Материалы II Международной конференции

*г. Ставрополь
5-9 октября 2022 года*

Под редакцией
Губаревой Любови Ивановны,
Шабанова Петра Дмитриевича

Издается в авторской редакции

Технический редактор, компьютерная верстка М.И. Толмачев

Подписано в печать 27.09.2022

Формат 60x84 1/16

Усл. печ. л. 21,27

Уч.-изд. л. 20,82

Бумага офсетная

Заказ 63

Тираж 500 экз.

Отпечатано в Издательско-полиграфическом комплексе
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»
355029, г. Ставрополь, пр-т Кулакова, 2

