

ПЕПТИДЫ, ГОРМОНЫ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Материалы Международной научной конференции,
посвященной 100-летию отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова



PEPTIDES, HORMONES AND NERVOUS SYSTEM

Materials of the International Scientific Conference
Dedicated to the 100th anniversary of the S.V. Anichkov
Department of neuropharmacology

5–7 октября 2023 г., Санкт-Петербург,
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

УДК 616-092
М34

Рецензенты / Reviewers:

А.Г. Марков — доктор биологических наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;
И.В. Зарубина — доктор биологических наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Professor Alexander G. Markov, Dr. Biol. Sci., St. Petersburg State University, Saint Petersburg;
Professor Irina V. Zarubina, Dr. Biol. Sci., Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Материалы Международной научной конференции «Пептиды, гормоны и нервная система»;
М34 5–7 октября 2023 г.; Санкт-Петербург / Под ред. П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2023.
150 с.

ISBN 978-5-907201-85-9

Издание включает статьи и тезисы работ Международной научной конференции «Пептиды, гормоны и нервная система» (5–7 октября 2023 г., Санкт-Петербург), посвященной 100-летию отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Основное направление представленных исследований — изучение молекулярных, клеточных и системных механизмов действия пептидных факторов, гормонов и нейромедиаторов на нервную систему животных и человека. Это направление активно развивается, особенно в последние 50 лет. В данной области достигнуты значимые успехи, результатом которых стало внедрение в клиническую медицину лекарственных средств на основе эндогенных гормонов пептидной структуры и отдельных пептидов-регуляторов. Рассматриваются и анализируются подходы, оптимизирующие доставку пептидных средств малого и среднего размера органам-мишеням, новые молекулярные мишени действия пептидов, механизмы рецепторно-внутриклеточного сопряжения в эффектах лекарственных средств, специфические и неспецифические эффекты отдельных фрагментов белковых и пептидных препаратов.

Предназначено для физиологов, биохимиков, фармакологов, патофизиологов, генетиков, биологов, неврологов, врачей общей практики.

Ключевые слова: фармакология; пептиды; гормоны; механизм действия; нервная система; молекулярные мишени.

УДК 616-092

Для цитирования: Материалы Международной научной конференции «Пептиды, гормоны и нервная система»; 5–7 октября 2023 г.; Санкт-Петербург / Под ред. П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2023. 150 с.

For citation: Materials of the International Scientific Conference «Peptides, hormones and nervous system»; 2023 October 5-7, Saint Petersburg. Ed by P.D. Schabanov. Saint Petersburg; Eco-Vector; 2023. 150 p.

ISBN 978-5-907201-85-9



9 785907 201859

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Формат 60 × 90^{1/8}. Усл.-печ. л. 18,75.
Тираж 70 экз. Цена свободная
Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А,
пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812) 646-33-77.
Заказ № 3-7267-lv

© 000 «Эко-Вектор», 2023

Соорганизаторы конференции:

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

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

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Российское научное общество фармакологов, Москва, Россия

Санкт-Петербургское фармакологическое общество, Санкт-Петербург, Россия

Санкт-Петербургское общество физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Российская ассоциация психонейроэндокринологии, Санкт-Петербург, Россия

Научная тематика:

1. Фармакология центральных механизмов регуляции нейромедиаторных и гормональных систем.
2. Пептиды, гормоны, медиаторы.
3. Нейромедиаторы и пептидные модуляторы.
4. Фармакология пептидных гормонов и гормоноподобных субстанций.
5. Фармакология новых пептидных и гормональных средств для медицинского применения.
6. Фармакология репродуктивного здоровья (мужчин и женщин).
7. Фармакология стресса и постстрессорных расстройств.
8. Фармакотерапия гормональных дисфункций.
9. Актуальные вопросы психонейроэндокринологии (депрессии, ожирение, девиантное поведение, аддикции).
10. Онто- и филогенетические аспекты нейроэндокринной регуляции.

Российская научная конференция с международным участием «**Пептиды, гормоны и нервная система**», посвященная 100-летию отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», состоится 5–7 октября 2023 г. на базе ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, пр. Каменноостровский, 71, конференц-зал). Транспорт: до станции метро «Черная речка», наземный транспорт до ул. Академика И.П. Павлова.

Организационный комитет конференции

Председатель: профессор П.Д. Шабанов

Заместитель председателя: профессор А.А. Лебедев

Ответственный секретарь: кандидат биологических наук Е.В. Литасова

Члены организационного комитета:

А.А. Байрамов, Е.Р. Бычков, Е.А. Вальдман, В.П. Ганапольский, Л.И. Губарева, А.В. Дробленков, И.В. Зарубина, И.Б. Крылова, В.Г. Макаров, С.В. Оковитый, А.В. Павлыш, Л.Б. Пиотровский, Б.А. Рейхардт, Т.Н. Саватеева, С.Б. Середенин, Л.К. Хныченко

Conference co-organizers:

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Russian Scientific Society of Pharmacologists, Moscow, Russia

St. Petersburg Pharmacological Society, Saint Petersburg, Russia

I.M. Sechenov St. Petersburg Society of Physiologists, Biochemists and Pharmacologists, Saint Petersburg, Russia

Russian Association of Psychoneuroendocrinology, Saint Petersburg, Russia

Scientific topics:

1. Pharmacology of the central mechanisms of regulation of neurotransmitter and hormonal systems.
2. Peptides, hormones, mediators.
3. Neurotransmitters and peptide modulators.
4. Pharmacology of peptide hormones and hormone-like substances.
5. Pharmacology of new peptide and hormonal products for medical use.
6. Pharmacology of reproductive health (men and women).
7. Pharmacology of stress and post-stress disorders.
8. Pharmacotherapy of hormonal dysfunctions.
9. Actual issues of psychoneuroendocrinology (depression, obesity, deviant behavior, addiction).
10. Onto- and phylogenetic aspects of neuroendocrine regulation.

Russian scientific conference with the international participation of "Peptides, Hormones and the Nervous System", dedicated to the 100th anniversary of the S.V. Anichkov Department of NeuroPharmacology in the Institute of Experimental Medicine, will be held on October 5–7, 2023 on the basis of the Institute of Experimental Medicine (St. Petersburg, Kamennooostrovsky Ave., 71, conference room). Transport: to the Black River metro station, ground transport to the stop "Academician I.P. Pavlov street"

Organizational Committee of the Conference:

Chairman: Professor P.D. Shabanov

Deputy Chairman: Professor A.A. Lebedev

Secretary: Cand. Biol. Sciences E.V. Litasova

Members of the Organizational Committee:

A.A. Bairamov, E.R. Bychkov, E.A. Waldman, V.P. Ganapolsky, L.I. Gubareva, A.V. Droblenkov, I.V. Zarubina, I.B. Krylova, V.G. Makarov, S.V. Okovity, A.V. Pavlysh, L.B. Piotrovsky, B.A. Reichardt, T.N. Savateeva, S.B. Seredenin, L.K. Khnychenko

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины на службе науке и здравоохранению (к 100-летию отдела) | 11 |
| <i>Шабанов П.Д.</i> | |
| Перспективы применения пробиотиков для лечения психонейропатологии | 22 |
| <i>Абдурасулова И.Н.</i> | |
| Нежелательные лекарственные реакции при иммунотерапии аллергического ринита препаратом Акаризакс® | 24 |
| <i>Аверченков В.М., Новиков В.Е.</i> | |
| Гендерные особенности реакции на витальный стресс у крыс породы Wistar | 26 |
| <i>Авалиани Т.В., Ключева Н.Н., Абсалямова М.Т., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г.</i> | |
| Молекулярная фармакология нейровоспаления при алкогольной зависимости | 27 |
| <i>Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Поведение <i>Danio rerio</i> изменяется вследствие подростковой алкоголизации | 28 |
| <i>Айрапетов М.И., Ереско С.О., Мусатова С.А., Пестряков А.Д., Шамаева С.А., Ганьшина Д.А., Игнатова П.Д., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Влияние экзогенного мелатонина на психоэмоциональный статус сирийского хомяка (<i>Mesocricetus auratus</i>) в фотопериодических условиях Северо-Запада России | 30 |
| <i>Антонова Е.П., Илюха В.А., Баишникова И.В., Кижина А.Г., Печорина Э.Ф., Калинина С.Н., Морозов А.В.</i> | |
| Нейротрофины и ангиогенные факторы ротовой жидкости при возраст-ассоциированных стоматологических заболеваниях | 31 |
| <i>Базарный В.В., Копенкин М.А., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В.</i> | |
| Эффективность аналогов кисспептина в фармакотерапии гипогонадизма | 32 |
| <i>Байрамов А.А., Зеленер А.О., Лисовский А.Д., Шабанов П.Д.,</i> | |
| Оценка значимости системы Kiss1/Kiss1R в нейроэндокринной регуляции гонадной оси | 34 |
| <i>Байрамов А.А., Зеленер А.О., Юкина С.И., Маградзе Р.Н., Шабанов П.Д.</i> | |
| Эффективность препарата на основе солей янтарной кислоты при экспериментальном остеопорозе | 35 |
| <i>Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Лисовский Д.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Фармакодинамика и распределение в тканях тиенопиримидиновых аллостерических регуляторов рецепторов гликопротеиновых гипофизарных гормонов | 36 |
| <i>Бахтюков А.А., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н., Шпакова Е.А., Кузнецова В.С., Шпаков А.О.</i> | |
| Регуляторные эффекты миристилированного фрагмента лептина 116–122 на базовую и стимулированную гонадотропином продукцию тестостерона у самцов крыс | 37 |
| <i>Бахтюков А.А., Лебедев И.А., Кузнецова В.С., Деркач К.В., Шпаков А.О.</i> | |
| Фармакологический эффект бусерилина на содержание нейропептида кисспептина в головном мозге <i>Danio rerio</i> | 38 |
| <i>Блаженко А.А.</i> | |
| Противосудорожная активность производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты | 40 |
| <i>Брусина М.А., Кубарская Л.Г., Пиотровский Л.Б.</i> | |
| Изучение анальгетической активности производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты | 41 |
| <i>Брусина М.А., Кубарская Л.Г., Пиотровский Л.Б.</i> | |
| Клиническая оценка эффективности Метапрота в терапии астенического состояния постдетоксикационного периода у больных с алкогольной зависимостью | 42 |
| <i>Востриков В.В.</i> | |

| | |
|---|----|
| Место Гипоксена в терапии алкогольной зависимости | 43 |
| <i>Востриков В.В.</i> | |
| Случаи клинического наблюдения действия Кортексина у пациентов с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде | 44 |
| <i>Востриков В.В.</i> | |
| Место цитофлавина в терапии пациентов с алкогольной зависимостью | 46 |
| <i>Востриков В.В., Павленко В.П.</i> | |
| Кардиопротективный эффект таукардина при моделировании ишемии-реперфузии сердца, осложненный диабетом 2-го типа | 47 |
| <i>Гаврилов Н.А., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Изучение антиоксидантных и цитопротекторных свойств синтетических эстрогенов | 48 |
| <i>Галкина О.В., Зорина И.И., Ещенко Н.Д.</i> | |
| Исследование эффектов аналогов кисспептина млекопитающих и кисспептина-10 на <i>Danio rerio</i> | 49 |
| <i>Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А., Лебедев В.А., Казаков С.В., Байрамов А.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Пюрвеев С.С., Шабанов П.Д.</i> | |
| Особенности функционального состояния центральной нервной системы пациентов, страдающих головной болью напряжения и тревожно-депрессивным расстройством | 51 |
| <i>Губарева Л.И., Бочкарева К.С., Бочкарев И.А., Водолажская М.Г., Агаркова М.К.</i> | |
| Поведенческие эффекты новых производных кумарина у крыс | 52 |
| <i>Далиев Б.Б., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Мызников Л.В., Лебедев В.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Изучение активности новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот в экспериментальной модели леводопа-индуцированных дискинезий (LID) | 53 |
| <i>Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Питровский Л.Б., Шабанов П.Д.</i> | |
| Различные стратегии коррекции метаболических расстройств, вызванных у взрослых самцов крыс нарушением их вскармливания в грудном возрасте | 54 |
| <i>Деркач К.В., Басова Н.Е., Шпаков А.О.</i> | |
| Перспективы применения интраназального инсулина для коррекции метаболических и эндокринных нарушений при сахарном диабете и метаболическом синдроме | 55 |
| <i>Деркач К.В., Шпаков А.О.</i> | |
| Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 10А, компенсирующее нарушения регуляции двигательных функций, обусловленные выраженной гиподофаминергией (генетико-фармакологическая модель) | 56 |
| <i>Доротенко А.Р., Суханов И.М., Савченко А.А., Белозерцева И.В., Драволина О.А.</i> | |
| Толерантность к стимулирующему двигательную активность действию ингибиторов фосфодиэстеразы 10А у крыс | 57 |
| <i>Доротенко А.Р., Суханов И.М., Савченко А.А., Белозерцева И.В., Драволина О.А.</i> | |
| Содержащие алмид металлокомплексные соединения как протекторы острой гипоксии | 58 |
| <i>Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Сосин Д.В., Переверзев В.А., Бельский А.Э., Евсеева М.А., Мосин О.А., Степанов Д.В., Алексашкин С.В., Павлюченкова О.В.</i> | |
| Влияние хронической алкоголизации на содержание микро-РНК в прилежащем ядре головного мозга у крыс ... | 59 |
| <i>Ереско С.О., Шамаева С.А., Матвеев Н.М., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.</i> | |
| Применение поведенческого профилирования на <i>Danio rerio</i> при моделировании ПТСР | 60 |
| <i>Жданов А.В., Нагуманова С.И., Горбунова М.А., Слободчикова А.С., Хацко С.Л., Калугин А.В.</i> | |
| Регионарная анестезия как средство анализа участия нервной системы в развитии и предупреждении послеоперационных осложнений при торакальных и абдоминальных операциях | 62 |
| <i>Забродин О.Н., Страшнов В.И.</i> | |

| | |
|---|----|
| Возможности фармакологической коррекции постишемических нарушений головного мозга пептидными биорегуляторами | 64 |
| <i>Зарубина И.В.</i> | |
| Перспективы использования интраназально вводимого инсулина для предотвращения нарушений, вызванных церебральной ишемией, у здоровых и диабетических крыс | 65 |
| <i>Зорина И.И., Шпаков А.О.</i> | |
| Психонейроэндокринные детерминанты формирования аддиктивного поведения при ожирении | 66 |
| <i>Зубченко В.В., Губарева Л.И., Себер В.О.</i> | |
| Нейропептиды как антимикробные агенты | 68 |
| <i>Иванова В.П.</i> | |
| Изменение содержания мРНК генов системы toll-подобных рецепторов в коре мозга крысят с пренатальным воздействием алкоголя после коррекции рифампицином | 69 |
| <i>Игнатова П.Д., Ереско С.О., Михайлова А.А., Ганьшина Д.А., Айрапетов М.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.</i> | |
| Нейробиология и нейрофармакология стресса в моделях на зебраданио | 70 |
| <i>Калуев А.В., Котова М.М., Колесникова Т.О., Галстян Д.С.</i> | |
| Моноаминергические эффекты синтетических антагонистов рецепторов нейропептидов у крыс, выращенных в условиях ранней социальной изоляции | 71 |
| <i>Карпова И.В., Евдокимова Н.Р., Тиссен И.Ю., Пальчикова С.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Влияние антагонистов грелина на обмен моноаминов в головном мозге крыс, выращенных в условиях социальной изоляции | 72 |
| <i>Карпова И.В., Тиссен И.Ю., Евдокимова Н.Р., Пальчикова С.А., Ефимов Н.С., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Моноаминергические эффекты синтетических антагонистов рецепторов нейропептидов у крыс на фоне отдаленных последствий острого витального стресса | 73 |
| <i>Карпова И.В., Тиссен И.Ю., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., Пальчикова С.А., Бычков Е.Р., Цикунов С.Г., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Влияние окситоцина на половое поведение при хроническом применении цитрата лития | 74 |
| <i>Карпова И.В., Тиссен И.Ю., Евдокимова Н.Р., Клименко Д.И., Ганопольский В.П., Шабанов П.Д.</i> | |
| Особенности фармакокинетики фумаровой соли янтарного эфира диметиламиноэтанола при пероральном пути введения лабораторным животным | 76 |
| <i>Ким А.Е.</i> | |
| Влияние внутрибрюшинного введения гормонов (адреналина, норадреналина и кортикостероидов) на липиды сыворотки крови | 78 |
| <i>Клюева Н.Н., Пшеничная А.Г., Калашникова Н.М.</i> | |
| Влияние дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, при системном введении на поведенческие реакции морфин-зависимых крыс | 79 |
| <i>Константинопольский М.А., Колик Л.Г., Чернякова И.В., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А.</i> | |
| Острые и хронические эффекты нитроглицерина на взрослых зебраданио (<i>Danio rerio</i>) | 82 |
| <i>Колесникова Т.О., Галстян Д.С., Калуев А.В.</i> | |
| Исследование эффектов нейропептидов в контексте эволюционного подхода | 83 |
| <i>Королев А.Г., Груздев Г.А., Иноземцев А.Н.</i> | |
| Связь цитогенетических аномалий в мононуклеарах периферической крови с количеством морфологически дефективных сперматозоидов и их лечение нейропротекторами-пептидами | 84 |
| <i>Косякова Г.П., Шаляпин П.В., Чепкасов-Мелекесцев Г.А., Бакланова В.А.</i> | |

| | |
|--|-----|
| Участие орексиновой системы в формировании алкогольной зависимости и стабильность генома мононуклеаров периферической крови | 86 |
| <i>Косякова Г.П., Хохлов П.П., Шаляпин П.В., Иванов А.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Эффекты хронического 12-недельного непредсказуемого стресса на социальное поведение и память взрослых зебр аданио | 88 |
| <i>Котова М.М., Колесникова Т.О., Калувев А.В.</i> | |
| Синтез N ⁴ ,N ⁵ -(диметил)-1,2-диалкилимидазол-4,5-карбоксамидов | 89 |
| <i>Кропачева П.П., Брусина М.А.</i> | |
| Уридин увеличивает работоспособность крыс при умеренной и средней нагрузке в тесте вынужденного предельного плавания | 91 |
| <i>Крылова И.Б., Селина Е.Н.</i> | |
| Влияние уридина и уридин-5'-монофосфата на ритм сердечных сокращений при реперфузионном повреждении миокарда у крыс | 93 |
| <i>Крылова И.Б., Евдокимова Н.Р., Селина Е.Н.</i> | |
| Роль нейрогуморальных влияний в развитии нарушений регуляции сердечного ритма у новорожденных животных | 95 |
| <i>Кузнецов С.В., Кузнецова Н.Н.</i> | |
| Исследование межполушарного взаимодействия мозга на примере вызванных зрительных потенциалов у кроликов-самцов под воздействием ропрена, фенибуты и пираретама | 96 |
| <i>Кузнецова Н.Н.</i> | |
| Новые данные о механизмах нейрональной регуляции функций тучных клеток | 97 |
| <i>Кутукова Н.А., Полевщиков А.В.</i> | |
| Исследование действия аналогов касспептина на поведение <i>Danio rerio</i> | 98 |
| <i>Лебедев А.А., Блаженко А.А., Гольц В.А., Девяшин А.С., Лебедев В.А., Казаков С.В., Байрамов А.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.</i> | |
| Исследование роли грелина в механизмах игровой зависимости у крыс после воздействия психогенных стрессоров в раннем онтогенезе | 99 |
| <i>Лебедев А.А., Пюреев С.С., Дробленков А.В., Сексте Э.А., Рейхардт Б.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.</i> | |
| Изучение механизмов действия орексигенных пептидов в нехимических формах зависимости на животных моделях | 100 |
| <i>Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Тиенопиримидиновое производное, лиганд рецептора лютеинизирующего гормона, со свойствами инверсионного агониста в условиях <i>in vivo</i> | 101 |
| <i>Лебедев И.А., Бахтюков А.А., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н., Шапов А.О.</i> | |
| Роль белка теплового шока HSP70 в реализации комбинированного прекодиционирования при ишемии головного мозга | 102 |
| <i>Левченкова О.С., Новиков В.Е.</i> | |
| Эндогенные антимикробные белки и пептиды молока человека | 103 |
| <i>Леонова Л.Е., Курдюмова И.В., Гришина Т.В.</i> | |
| Эффект действия крамизола на захват оксЛПНП макрофагами человека культуры ТНР-1 | 104 |
| <i>Лизунов А.В., Орлов С.В., Иванова А.А., Дмитриева А.А., Косякова Г.П., Пиотровский Л.Б.</i> | |
| Исследование поведенческих реакций при интраназальном методе введения 6-гидроксидофамина | 105 |
| <i>Литвинова М.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Арсениев Н.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Влияние окситоцина при различных путях введения на центральную нервную систему мышей | 106 |
| <i>Литвинова М.В., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.</i> | |

| | |
|---|-----|
| Общие механизмы адаптации к гипоксии и острому стрессогенному воздействию | 108 |
| <i>Любимов А.В.</i> | |
| Фармакологистический подход при разработке церебропротекторных лекарственных средств на основе нейроактивных кислот | 109 |
| <i>Макарова Л.М., Погорелый В.Е.</i> | |
| Фармакологическая коррекция костного ремоделирования при экспериментальном остеопорозе | 110 |
| <i>Мамина Н.Ш., Байрамов А.А., Лисовский Д.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Метод синтеза алкил-бис-имидазол-4,5-дикарбоновых кислот | 111 |
| <i>Меньшиков М.А., Брусина М.А.</i> | |
| Влияние метеорологических параметров на поведение крыс в тесте «открытое поле» | 112 |
| <i>Морозова Е.А., Свиткин К.В., Крашенинникова А.А., Кардаш Е.В.</i> | |
| Агрелакс вызывает снижение потребления шоколадно-кормовой смеси у крыс с выработанной пищевой зависимостью на фоне острого стресса | 113 |
| <i>Нетеса М.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Лукашкова В.В., Шабанов П.Д.</i> | |
| Влияние агрелакса на импульсивный компонент игровой зависимости в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс | 114 |
| <i>Нетеса М.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Цикунов С.Г., Лебедев В.А., Лукашкова В.В., Шабанов П.Д.</i> | |
| Коррекция тауритманом сдвигов состава фосфолипидов полушарий мозга крыс, индуцированных иммобилизационным стрессом | 115 |
| <i>Новоселова Н.Ю.</i> | |
| Антистрессорное действие анксиолитических веществ: хронофармакологический аспект | 116 |
| <i>Ованесов К.Б., Бейер Э.В., Каминская О.В., Эльбекьян К.С., Скорняков А.А., Алексанова Е.М.</i> | |
| Регуляция лептином фенотипа натуральных киллеров <i>in vitro</i> | 117 |
| <i>Орлова Е.Г., Логинова О.А., Горбунова О.Л., Кирьянова В.Ю., Ширшев С.В.</i> | |
| Исследование свойств лигандов NMDA-рецепторов — производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты методом локальной фиксации потенциала (patch clamp) | 119 |
| <i>Потапкин А.М., Брусина М.А., Пиотровский Л.Б., Ганапольский В.П.</i> | |
| Оптимальные референсные гены для анализа методом ПЦР в вентральном гиппокампе крыс с депрессивно-подобным состоянием | 120 |
| <i>Прокопенко Е.С., Надей О.В., Агалакова Н.И.</i> | |
| Биоактивные унилатеральные пептиды — незамеченное открытие | 121 |
| <i>Птицына И.Б., Авалиани Т.В.</i> | |
| Изучение игрового поведения у животных, подвергшихся воздействию стрессоров на ранних этапах онтогенеза | 122 |
| <i>Пюреев С.С., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Нетеса М.А., Лебедев В.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Сигнальные пути грелина в мозге | 123 |
| <i>Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Участие протеинкиназы СК2 в механизмах эндоцитоза | 124 |
| <i>Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Изучение антигипоксической активности новых производных тиотетразолов | 125 |
| <i>Родионова О.М., Селина Е.Н., Мызников Л.В.</i> | |
| Пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, в патогенезе мигрени | 127 |
| <i>Соколов А.Ю., Потапенко А.В., Скиба Я.Б., Любашина О.А.</i> | |

| | |
|---|-----|
| Влияние рифампицина на состояние экспрессии генов TLR-сигнализации в височной доле переднего мозга крысят с пренатальным воздействием алкоголя | 128 |
| <i>Суханова Д.Д., Ереско С.О., Игнатова П.Д., Михайлова А.А., Ганьшина Д.А., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.</i> | |
| Подкрепляющие свойства агонистов меланокортиновых рецепторов и их взаимоотношение с опиоидной системой в модели условной реакции предпочтения места | 129 |
| <i>Тиссен И.Ю., Духницкая А.Д., Ксенофонтов К.А., Абхазава Ф., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.</i> | |
| Потенциальные средства для коррекции нарушений половой мотивации, вызванных длительным приемом нормотимика | 131 |
| <i>Тиссен И.Ю., Карпова И.В., Евдокимова Н.Р., Клименко Д.И., Ганапольский В.П., Шабанов П.Д.</i> | |
| Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота | 132 |
| <i>Торкунов П.А., Земляной А.В., Шабанов П.Д., Чепур С.В., Варлашова М.Б., Торкунова О.В.</i> | |
| Нейропептиды как факторы Интегративной регуляции: перспективы их фармакологического изучения и применения в целях повышения устойчивости бронхолегочной ткани к инфекционным (туберкулеза) поражениям | 133 |
| <i>Труфанова Е.Д., Хруцкий К.С., Гудзь П.А.</i> | |
| Редокс-регуляция метаболических процессов посредством глутатионирования/деглутатионирования у больных псориазом при использовании омега-3-ПНЖК-содержащих препаратов | 134 |
| <i>Тюнина Н.В., Гайковая Л.Б., Павлова Р.Н., Бурбелло А.Т., Антонова Ж.В.</i> | |
| Изменение физико-химических свойств лекарственных форм как технология перепрофилирования лекарств: история зарождения метода в России | 136 |
| <i>Ураков А.Л.</i> | |
| Нейропротекторный потенциал глипромата и его аналогов | 139 |
| <i>Усачева Н.Э., Новиков В.Е.</i> | |
| Терапевтические пептиды — поиск адекватных оценок фармакологических эффектов: анализ данных литературы | 140 |
| <i>Хохлов П.П.</i> | |
| Низкомолекулярные регуляторы активности рецептора тиреотропного гормона, производные 5-амино-4-(3-аминофенил)-N-(трет-бутил)-2-(метилтио)тиено[2,3-d]-пиримидин-6-карбоксамиды | 142 |
| <i>Фокина Е.А., Деркач К.В., Бахтюков А.А., Сорокоумов В.Н., Диденко Е.А., Лебедев И.А., Шпаков А.О.</i> | |
| Распределение нейромедиаторов и нейрогормонов в стенке кишечника млекопитающих | 143 |
| <i>Чумасов Е.И., Петрова Е.С.</i> | |
| Постстрессорные изменения уровня мРНК про- и противовоспалительных цитокинов в крови и мозге крыс с разным уровнем возбудимости нервной системы | 144 |
| <i>Шалагинова И.Г., Аурсалиди А., Зачепило Т.Г., Дюжикова Н.А.</i> | |
| Новые тенденции в фармакологической регуляции рецепторов, сопряженных с G-белками: от лигандов ортостерического к лигандам аллостерических сайтов | 145 |
| <i>Шпаков А.О.</i> | |
| Влияние азитромицина на содержание мРНК генов TLR4-сигнальных путей в прилежащем ядре головного мозга крыс в период отмены длительной алкоголизации | 147 |
| <i>Щукина А.А., Ереско С.О., Матвеев Н.М., Игнатова П.Д., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.</i> | |

ОТДЕЛ ФАРМАКОЛОГИИ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ НА СЛУЖБЕ НАУКЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЮ (К 100-ЛЕТИЮ ОТДЕЛА)

Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: pdshabanov@mail.ru

Настоящая статья посвящена 100-летию отдела фармакологии (в настоящее время — отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова) Института экспериментальной медицины. По времени основания он не был в числе первых отделов (Институт организован в 1890 году), поскольку задачами Института в первые десятилетия своего существования были профилактика и лечение в первую очередь заразных (инфекционных) болезней.

Отдел фармакологии Института был создан осенью 1923 г. по инициативе руководства Института, в то время возглавляемого профессором А.А. Владимировым (директор в 1918, 1922–1927), крупным специалистом в области патологии заразных болезней. В качестве предполагаемого руководителя отдела был приглашен наиболее авторитетный на тот момент отечественный фармаколог, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии, член-корреспондент Санкт-Петербургской (Российской) академии наук профессор Николай Павлович Кравков (1965–1924).

В научной деятельности Н.П. Кравкова и его школы следует выделить несколько направлений. Во-первых, это изучение реакции сосудов и различных органов на эндо- и экзогенные факторы в нормальных и патологических условиях. В содержание этой проблемы, которой Н.П. Кравков занимался на протяжении 20 лет, вошли вопросы действия ядов и лекарственных средств растительного и животного происхождения, синтетических препаратов, биогенных продуктов, рентгеновских лучей, микроконцентраций тяжелых металлов, бактериальных токсинов и микробов. На основе глубокого изучения данных вопросов у Н.П. Кравкова сформировались оригинальные взгляды о влиянии фармакологических средств и ядов на биологические процессы [1].

Огромная научная ценность идей и работ Н.П. Кравкова обусловлена, в первую очередь, широким использованием и усовершенствованием метода изолированных органов. Хотя этот метод зародился не в его лаборатории, простота, которую придумал ему Н.П. Кравков, сыграла решающую роль в ценности и точности полученных результатов. В качестве объекта в лаборатории Н.П. Кравкова использовали ухо кролика (первый объект, позволивший количественно оценить реакцию сосудов — артерий и вен — на перфузируемые вещества), матку *in situ*, семенники, яичники, надпочечники, щитовидную железу, поджелудочную железу, сердце и легкие, а также многие другие органы разных животных (кролика, собаки, лягушки, голубя).

Второе направление связано с изучением функции эндокринных желез в изолированном виде (динамика секреции, характеристика действующих начал, фармакология секреции и т. д.). Проведенные эндокринологические исследования явились блестящим вкладом в медицину и способствовали расцвету эндокринологии в России. Наибольший успех в серии выполненных эндокринологических работ был достигнут при изучении надпочечника и поджелудочной железы. В надпочечниковой жидкости было обнаружено наличие двух веществ: адреналиноподобного и мускариноподобного. Было показано, что первое продуцируется в мозговом слое надпочечника, а второе — в корковом его веществе. Большое значение имеют работы школы Н.П. Кравкова по исследованию реакции надпочечника на яды и фармакологические средства. Особенно плодотворными оказались наблюдения, установившие очень высокую чувствительность хромафинной ткани надпочечника к никотину и другим действующим на ганглии веществам. Удача с изоляцией надпочечника побудила

Н.П. Кравкова использовать этот метод при изучении других эндокринных органов: поджелудочной и щитовидной желез, семенников, яичников. Появилась возможность исследовать взаимодействие желез внутренней секреции.

Третье направление работ Н.П. Кравкова посвящено разработке проблемы неингаляционного наркоза. Он исследовал влияние нелетучих наркотизирующих агентов на изолированное сердце, ухо кролика и другие органы. Особое внимание его привлекли малотоксичные соединения типа уретана. По его предложению уретан был впервые испытан как наркотизирующее средство в клинике выдающегося хирурга лейб-медика профессора С.П. Федорова, однако вскоре пришлось отказаться от этого препарата ввиду его недостаточной наркотизирующей активности. Эта неудача не остановила Н.П. Кравкова, и он вскоре предложил той же клинике испытать сочетанное действие барбитурата гедонала с хлороформом. Гедонал давали больным внутрь в снотворной дозе до операции, и благодаря этому создавался базис, на котором хлороформ мог применяться, как обычно, ингаляционно, но в меньшей, а, следовательно, более безопасной дозе. Это был первый в России базисный наркоз. Однако желаемого результата и здесь не всегда удавалось добиться, поскольку эффект гедонала при приеме внутрь значительно варьировал. Тогда Н.П. Кравков предложил вводить только один гедонал, и притом внутривенно. Этот способ получил одобрительную оценку со стороны как русских (С.П. Федоров, А.П. Еремич, В.А. Оппель), так и зарубежных хирургов (Е. Пейдж и др.).

Таким образом, Н.П. Кравков, с одной стороны, содействовал распространению комбинированного наркоза, а с другой — положил начало новому (неингаляционному, внутривенному) способу наркотизирования. В настоящее время внутривенный наркоз широко распространен во всем мире, хотя используются более современные препараты.

Наконец, в качестве четвертого направления деятельности Н.П. Кравкова следует выделить эволюционную и сравнительную фармакологию, что стало приоритетом не только в России, но и в мировой науке. Эволюционный метод служил ему не только для констатации различий фармакологических эффектов у отдельных видов животных, стоящих на различных ступенях эволюционного развития, а также человека, но и для раскрытия механизма таких эффектов. Н.П. Кравков обнаружил различное действие адреналина на коронарные сосуды человека в зависимости от возраста. При исследовании фармакологического действия йохимбина он использовал лягушек, кроликов, голубей, собак и человека и подчеркнул, что реакция организма на этот алкалоид зависит от его эволюционного развития. В «Основах фармакологии», первое издание которой вышло в 1904–1905 гг. (всего же вышло 14 изданий, последнее в 1937 г.), Н.П. Кравков уделил достаточное место значению видов животных для понимания действия биологически активных веществ на организм и подчеркнул отличие их реакций от реакций человека [1].

Ожидалось, что такая личность, как проф. Н.П. Кравков, принесет оригинальное направление и оживит деятельность Института того периода в отношении использования новых лекарственных веществ в медицине. Однако преждевременная смерть Н.П. Кравкова в апреле 1924 г. не позволила развернуть широкие исследования по фармакологии в Отделе.

В 1924–1936 гг. Отдел возглавлял профессор Владимир Васильевич Савич (1874–1936), ученик И.П. Павлова, который основные исследования сосредоточил на изучении действия лекарственных веществ на нервную регуляцию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и водного обмена. Исследования проводились как с использованием изолированных органов, в частности эндокринных желез, для изучения механизма прямого действия лекарств и ядов на органы и ткани, так и классических условно-рефлекторных методик.

В 1932 г. Институт экспериментальной медицины был реорганизован во Всесоюзный, и в 1934 г. часть его отделов перевели в Москву; в Ленинграде научные подразделения стали называться Ленинградским филиалом ВИЭМ. В связи со смертью заведующего (В.В. Савич) и реорганизацией структуры Института в 1936 г. Отдел был расформирован.

Возрожден Отдел был в 1948 г. под руководством профессора С.В. Аничкова (1892–1981), впоследствии ставшим Героем Социалистического Труда, лауреатом Ленинской и Государственной премий СССР, академиком АМН СССР, который вплоть до своей кончины (в июле 1981 г.) оставался его бессменным заведующим. Бок о бок с ним в стенах Отдела работали такие известные исследователи как академик АМН СССР проф. В.М. Карасик, член-корреспондент АМН СССР проф. Н.В. Хромов-Борисов, член-корреспондент АМН СССР проф. И.С. Заводская (возглавляла Отдел в 1981–1984 гг.), заслуженный деятель науки РФ член-корреспондент РАМН проф. Н.С. Сапронов (возглавлял Отдел в 1992–2011 гг.), заслуженный деятель науки РСФСР проф. П.П. Денисенко, проф. Ю.С. Бородин (возглавлял Отдел в 1984–1992 гг.), проф. Н.А. Хараузов, проф. В.Е. Рыженков, заслуженный деятель науки РФ проф. Н.А. Лосев.

Основной тенденцией работы Отдела в период 1948–1984 гг. стало сочетание фундаментальных фармакологических разработок с внедрением лекарственных препаратов в практику здравоохранения. В качестве определяющего научного направления С.В. Аничковым была выбрана концепция нейрогенных повреждений внутренних органов (миокарда, печени, желудка, поджелудочной железы) в результате чрезмерных нагрузочных воздействий на них. Исходя из этого разрабатывались фармакологические средства защиты внутренних органов депримирующего типа, в частности блокаторы рецепторов нейромедиаторов, осуществляющих нейрогенную регуляцию данных органов. Приоритет отдавался М- и Н-холиноблокаторам (П.П. Денисенко, Н.А. Лосев), α - и β -адреноблокаторам (И.С. Заводская, Е.В. Морева), блокаторам гистаминовых рецепторов (Л.Л. Гречишкин), а также новой группе веществ, созданных по принципу структурного сходства с кофеином, но сохранивших только часть его свойств, — антифеинов (Ю.С. Бородин). Успеху фармакологов способствовало творческое содружество с химиками-синтетиками. Поэтому уже в 1950 г. в рамках Отдела была создана лаборатория синтеза лекарственных веществ. С 1953 г. руководителем лаборатории стал доктор химических наук Николай Васильевич Хромов-Борисов (с 1964 г. член-корреспондент АМН СССР). Лаборатория активно работала и при С.В. Аничкове и после его смерти (1981), но была закрыта в 1990 г. при реорганизации отдела фармакологии в отдел нейрофармакологии. И только в 2008 г., благодаря инициативе директора Института академика РАМН Б.И. Ткаченко, лаборатория была открыта вновь, но уже под названием «Лаборатория синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ».

По заказу фармакологов за годы существования лаборатории было синтезировано и передано для исследований более 2500 соединений. Творческое сотрудничество между фармакологами и химиками Отдела позволило создать, изучить и внедрить в промышленное производство такие лекарственные препараты, как метилурацил, пентоксил, бензогексоний, сигетин, парамиион, этимизол, и другие (С.В. Аничков, И.С. Заводская, Н.А. Хараузов, Е.В. Морева, Н.В. Хромов-Борисов, С.Ф. Торф, Н.Б. Виноградова, М.Л. Инденбом, Л.А. Давиденков и др.). Последним препаратом, доведенным до практики сотрудниками лаборатории вопреки всем сложностям, сопровождающим внедрение лекарственных препаратов в середине 1970-х — начале 1980-х гг., был теркуроний, подводящий итог теоретическим работам Н.В. Хромова-Борисова по исследованию холинергической передачи.

Нужно сказать, что С.В. Аничков видел в химических соединениях не только потенциальные лекарственные средства, но, прежде всего, тонкий инструмент для изучения механизмов воздействия на системные и молекулярные реакции в том или ином органе. Это задавало тон созданию новых химических молекул направленного типа действия, а в науку этот принцип вошел под названием «направленный синтез лекарственных веществ», имея в виду подражание строению биологически активных молекул (медиаторов, гормонов, интермедиатов). Поэтому для химиков-синтетиков открывалось широкое поле и для практических, и для теоретических исследований. Следует выделить среди теоретических достижений химической лаборатории в первую очередь совместные работы Н.В. Хромова-Борисова и М.Я. Михельсона (Институт эволюционной физиологии и биохимии АН СССР) по строению холинорецепторов (Н.В. Хромов-Борисов, В.Е. Гмиро), работы по зависимости

действия местных анестетиков от физико-химических свойств их молекул (Н.В. Хромов-Борисов, Н.И. Кудряшова), судьбе лекарственных препаратов в организме (Н.В. Хромов-Борисов, Г.М. Хейфиц, Л.Б. Пиотровский), разработку методов дизайна лекарственных веществ с помощью квантово-химических методов (Н.Б. Бровцына), дизайн лигандов гистаминовых рецепторов (В.Л. Гольдфарб). Большой цикл работ по фармакокинетике этимизола (Л.Б. Пиотровский, И.Я. Александрова) выполнен совместно с Институтом экспериментальной фармакологии Словацкой академии наук.

В настоящее время отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова является одним из крупнейших в России научно-исследовательских центров, занимающихся фундаментальными исследованиями в области фармакологии. С 2011 г. руководителем Отдела является доктор медицинских наук профессор П.Д. Шабанов.

Отдел состоит из 4 лабораторий: лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств (рук. — д-р мед. наук Е.Р. Бычков), лаборатории общей фармакологии (рук. — д-р биол. наук, проф. А.А. Лебедев), лаборатории биохимической фармакологии (рук. — д-р мед. наук, проф. П.Д. Шабанов) и лаборатории синтеза и нанотехнологии лекарственных веществ (рук. — д-р биол. наук, проф. Л.Б. Пиотровский).

С.В. Аничков нередко повторял, что фармакология — это, в конечном итоге, фармакология центральной нервной системы. Поэтому важнейшим направлением в работе Отдела является изыскание и изучение механизма действия новых нейротропных средств. Создание лекарственного вещества представляет собой сложный многостадийный процесс, который включает молекулярно-патогенетические исследования, выбор молекулярной мишени, конформационный анализ и синтез, скрининг, фармакологический анализ, изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма, токсикологические исследования, выяснение механизмов действия, доклинические и клинические испытания. Вот почему многопрофильность исследований является отличительной чертой Отдела нейрофармакологии. Совместные усилия химиков, фармакологов и биохимиков позволяют успешно осуществлять направленный поиск новых высокоэффективных лекарственных соединений на основе подражания существующим в природе и живом организме биологически активных веществ.

Важнейшим аспектом нейрофармакологии является фармакология нейромедиаторных систем. Нейромедиаторные системы находятся в постоянном взаимодействии друг с другом, при этом происходит их взаимная модуляция. Дизрегуляция функционирования этих систем часто приводит к дисбалансу медиаторов и может стать причиной заболеваний. Поэтому важной задачей является изучение внутри- и межсистемных взаимодействий нейромедиаторов. Так, комплексное воздействие через М- и Н-холинергические механизмы обеспечивает успешную корректировку дисбаланса серотонина, норадреналина и дофамина при заболеваниях мозга и нейрогенных поражениях висцеральных органов.

В 1990–2015 гг. в Отделе, в лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств под руководством засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф. Н.А. Лосева, на основе авторской концепции о реципрокности между М- и Н-холинорецептивными системами разработано и получено более 20 патентов на оригинальные способы лечения частичной атрофии зрительного нерва, неврита слухового нерва, бронхо-обструктивного синдрома, гипертонической болезни, паркинсонизма, детских церебральных параличей, обострений язвенной болезни, дислипидемий, апато-абулических состояний при шизофрении и т. п.

С использованием топографической модели связывающего сайта ионного канала Н-холинорецептора синтезированы высокоизбирательные Н-холиноблокаторы парасимпатических ганглиев, в 200 раз превосходящие препарат сравнения гексоний (канд. хим. наук В.Е. Гмиро). Применение последних позволяет снизить нежелательные центральные эффекты, сохранив при этом функции периферических М-холинорецепторов, что обеспечивает способность органа к саморегуляции. Данный аспект исследований подробно описан в монографии [2].

С 2019 г. лабораторию химии и фармакологии лекарственных средств возглавляет доктор медицинских наук Е.Р. Бычков. Лаборатория осуществляет химический синтез и доклинические испытания новых лекарственных препаратов — нейропротекторов, кардиопротекторов, антигипоксантов, анксиолитиков, анальгетиков, антидепрессантов и противосудорожных средств. В задачи лаборатории входит определение токсичности и безвредности новых соединений, выявление и изучение спектра специфической активности, а также механизмов их действия. В арсенале лаборатории — фармакологический и токсикологический анализ, электрофизиологические и электрокардиологические исследования, психофармакологические тесты, оценка физической работоспособности (тредбан, барокамера), а также изучение действия потенциальных лекарственных средств при моделировании различных патологических состояния (судороги, паркинсонизм, нарушения памяти и т. д.).

Так, совместными исследованиями химиков и фармакологов показано, что соли имидазол-4,5-дикарбоновых кислот с триэтаноламмонием при внутрибрюшинном введении оказывают выраженное центральное действие — предотвращают NMDA-индуцированные судороги и стимулируют условную реакцию предпочтения места у крыс, тогда как по отдельности компоненты этого комплекса не проявляют подобных эффектов. Показано также, что новые производные имидазолдикарбоновой кислоты (IEM-2258, IEM-2248, IEM-2247) при внутрижелудочковом введении снижают проявления дискинезии различного генеза (резерпинового паркинсонизма и галоперидоловой каталепсии).

В продолжение развития концепции Н.А. Лосева [2] в лаборатории продолжают изучение реципрокного взаимодействия между системами ацетилхолина и дофамина в механизмах регуляции эмоциональных и моторных функций, а также закономерностей структура-активность в ряду производных М-холиноблокатора амизила, что позволило выявить соединения (ИЭМ-1391, ИЭМ-1524), обладающие меньшей токсичностью и сниженным побочным периферическим действием по сравнению с прототипом (канд. мед. наук Е.Е. Яковлева, д-р биол. наук Л.К. Хныченко). Оба соединения стимулируют исследовательскую активность, корректируют вегетативный статус животных и улучшают сон. При этом у ИЭМ-1391 более выражено миорелаксирующее и анксиолитическое действие, а у ИЭМ-1524 — психоаналептическое и антидепрессивное.

Синтезирован новый класс фармакологически активных соединений, прототипом которых является избирательный блокатор парасимпатических ганглиев ИЭМ-1556 (канд. хим. наук В.Е. Гмиро). Эти соединения способны устранять эксайтоксическое действие глутамата (Glu), подавляя высвобождение Glu (путем блока пресинаптических nAChR $\alpha 3\beta 4$ в окончаниях Glu-нейронов) и угнетая активность самих Glu-нейронов вследствие стимуляции афферентного вагуса. ИЭМ-1556 и его нортропиновые аналоги (ИЭМ-2199, ИЭМ-2200) обладают высокой анальгетической активностью в тесте tail-flick и могут использоваться для лечения воспалительной, послеоперационной и нейропатической боли. При хроническом введении внутрь ИЭМ-1556 уменьшает тяжесть коразоловых судорог у крыс и предупреждает развитие киндлинг-эффекта, превосходя по эффективности эталонный противоэпилептический препарат вальпроат натрия. На модели ротенон-индуцированного паркинсонизма ИЭМ-1556, ИЭМ-2199 и ИЭМ-2200 уменьшают число животных с тяжелой олигокинезией и полностью предотвращает развитие каталепсии, превосходя эффект классического противоэпилептического препарата леводопы. На модели рассеянного склероза (аллергического энцефаломиелита) ИЭМ-1556 не уступает по нейропротекторной активности эталонному препарату копаксону. Преимуществом ИЭМ-1556 является существенно меньшая стоимость синтеза, а также наличие антидепрессивного и анальгезирующего действия.

Адамантаны (амантадин, мемантин, ремантадин) давно используются в медицине как противовирусные, противовоспалительные и противосудорожные средства. Синтезирован ряд производных адамантана (ИЭМ-1913, ИЭМ-1921, ИЭМ-2127, ИЭМ-2151, ИЭМ-2163), среди которых выявлен сильный антиэпилептик (ИЭМ-1913), оказывающий противосудорожное действие без седативного эффекта, терапевтический индекс которого в 800 раз выше, чем у мемантина и вальпроата; а также

соединения (ИЭМ-2151, ИЭМ-2163), существенно превосходящие по противопаркинсонической активности эталонные препараты леводопу и мемантин.

Природные соединения кумарины обладают противовоспалительными, спазмолитическими, и антикоагуляционными свойствами. Синтезирован ряд производных кумарина — 7-алкоксикумарины (ИЭМ-2262, ИЭМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЭМ-2263, ИЭМ-2267), среди которых выявлены соединения с антигипоксической, противосудорожной, и анксиолитической активностью (д-р хим. наук Л.В. Мызников, канд. биол. наук М.А. Брусина). В условиях острой гипоксической гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксии защитные эффекты, сопоставимые с действием мексидола, оказывали ИЭМ-2267 и ИЭМ-2266, а при гистотоксической гипоксии — ИЭМ-2266 и ИЭМ-2267. Все новые соединения защищают животных от гибели после введения LD₅₀ никотина, тогда как при коразоловых судорогах 7-алкоксикумарины проявляют защитное действие в дозе 20 мг/кг, а 4-аминокумарины — в дозе 200 мг/кг. В поведенческих тестах ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266 повышают локомоторную активность и снижают показатели негативной эмоциональности и страха, в целом оказывая мягкий анксиолитический эффект.

Продолжаются исследования механизмов действия и показаний к применению цитопротектора крамизола (канд. биол. наук И.В. Окуневич, канд. биол. наук А.В. Лизунов), и изучение кардиопротекторных свойств производных уридина (канд. биол. наук И.Б. Крылова, Е.Н. Селина).

Отдел нейрофармакологии традиционно занимается исследованиями памяти, поведения, системных и молекулярных механизмов действия психотропных веществ. В последние годы поведенческие исследования отдела сосредоточились в лаборатории общей фармакологии под руководством доктора биологических наук профессора А.А. Лебедева.

В лаборатории выполняются широкий набор классических поведенческих тестов (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, шатл-бюкс, принудительное плавание, условная реакция пассивного и активного избегания, условная реакция предпочтения места, камера Скиннера, и т. п.), а также оперативные вмешательства с вживлением электродов и хемотродов в головной мозг лабораторных животных.

Одним из новых направлений работы лаборатории является изучение роли пептидных систем головного мозга (грелин, орексин, кортиколиберин, кисспептины) в механизмах стресса и аддиктивного поведения (алкогольной, пищевой, и игровой зависимости). Исследованиями лаборатории охарактеризован спектр поведенческих нарушений у крыс, подвергнутых социальной изоляции, острому витальному стрессу и хронической алкоголизации; а также возможности коррекции этих нарушений с помощью селективных антагонистов рецептора грелина ([D-Lys3]-GHRP6), орексина (SB408124, TCSOX229), и кортиколиберина (астрессин) при интраназальном введении.

В условиях острого витального стресса у крыс, помещенных в клетку с тигровым питоном, формируется посттравматическая стрессорная реакция. У таких животных SB408124 и грелин снижали проявления страха и тревоги и восстанавливали коммуникационную активность, а [D-Lys3]-GHRP6 оказывал анксиогенный эффект [15]. Социальная изоляция формирует симптомокомплекс, включающий повышение эмоционально-исследовательской активности, снижение страха и агрессии. SB408124 и [D-Lys3]-GHRP6 усиливали этот тип поведения, тогда как грелин и орексин приближали поведение крыс-изолянтов к поведению крыс из сообщества. У крыс-изолянтов также была выявлена склонность к потреблению алкоголя.

У хронически алкоголизованных (6 месяцев) крыс, астрессин, SB408124, и [D-Lys3]-GHRP6 подавляли выработку и воспроизведение условной реакции предпочтения места в ответ на введение этанола. У таких животных астрессин и [D-Lys3]-GHRP6 оказывали мягкий анксиолитический и стабилизирующий поведение эффекты. Кроме того, введение SB408124 в структуры системы расширенной миндалины подавляло психоактивирующие и подкрепляющие эффекты наркогенов (β -фенилизопропиламина, МК801 и тримеперидина).

К болезням современного общества относятся патологическое переедание и игромания, представляющие собой формы несубстратных (нехимических) зависимостей. Игровое поведение включает обсессивно-компульсивный, импульсивный и аддиктивный компоненты. У грызунов обсессивно-компульсивное поведение оценивали в тесте закапывания шариков (разновидность грумिंगа). Закапывание шариков повышалось в результате витального стресса и, в меньшей мере у крыс-изолянтов; [D-Lys3]-GHRP6, SB408124, TCSOX229 и астрессин снижали последствия стресса, нормализуя компульсивный компонент игровой зависимости. Для изучения импульсивного компонента использовали метод обучения в ситуации выбора силы и вероятности пищевого подкрепления. В этом тесте грелин повышал число побегов в рукав с низкой вероятностью, но большей величиной подкрепления (повышал азартность), тогда как [D-Lys3]-GHRP6 увеличивал число побегов в рукав с вероятностью 100 %, но меньшей величиной подкрепления. Непрямой адреномиметик β -фенилизопропиламин увеличивал как компульсивный, так и импульсивный компонент игровой зависимости. Аддиктивное поведение у крыс индуцировали электростимуляцией латерального гипоталамуса, повышающей мотивацию к получению пищевой и непищевой награды. В результате сытые крысы начинали потреблять пищу сверх нормы. Наряду с гиперфагией такие животные демонстрировали снижение порога и повышение частоты реакции самостимуляции в камере Скиннера. В этих условиях [D-Lys3]-GHRP6 и SB408124 снижали потребление пищи и параметры самостимуляции, что указывает на участие грелина и орексина в механизмах переедания и гемблинга.

Полученные результаты представляют практический интерес для разработки методов фармакологической коррекции стресс-индуцированных заболеваний (депрессии, ожирения, алкоголизма, игромании), поскольку в лаборатории накоплен значительный материал о последствиях различных видов стресса на статус дофаминергической, грелиновой, орексиновой и кортиколибериновой систем мозга и их чувствительности к лекарственной терапии.

Новым объектом исследования является эндогенный пептид кисспептин, рецепторы которого вовлечены в механизмы продукции гонадотропин-рилизинг-гормона в клетках паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Показаны подкрепляющие и антидепрессивные свойства кисспептина. В последние годы в лаборатории развиваются исследования на рыбах *Danio rerio*, поведение которых в тестах новизны и предъявления хищника представляется перспективным для изучения тревожно-фобических реакций.

Современные представления о качестве жизни требуют значительного повышения эффективности лечения не только заболеваний центральной нервной системы, но и длительно текущих висцеральных расстройств нейрогенной природы (заболевания сердечно-сосудистой, гастро-дуоденальной систем и других). Поэтому в Отделе, в лаборатории фармакологии висцеральных систем (рук. — засл. деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, проф. Н.С. Сапронов с 1990 г. по 2016 г.), в настоящее время — лаборатории биохимической фармакологии (рук. — д-р мед. наук, проф. П.Д. Шабанов), ведется поиск веществ и изучаются возможности оптимизировать течение висцеральных патологий веществами, действующими в области синаптической передачи, и веществами метаболического типа действия (производные таурина, уридина, имидазолдикарбоновой кислоты). Задачей лаборатории является фармакологическая характеристика препарата: изучение специфической активности, токсичности и безвредности препарата, разработка технологического процесса получения лекарственной формы и подготовка нормативно-технической документации. За последние годы синтезированы новые производные серусодержащей аминокислоты таурина, среди которых обнаружены соединения, обладающие антигипоксическими, антиишемическими, антиатеросклеротическими, кардиопротекторными и нейропротекторными свойствами, разработан и запатентован стимулятор тканевого энергетического метаболизма крамизол, противомикробный препарат широкого спектра действия иксин, антиаритмик тауритман, репаративное средство таурепар, высокоэффективный антигельминтик гелъмилизин.

Нужно отметить, что в отделе фармакологии традиционно занимаются изучением механизмов действия лекарственных препаратов. При С.В. Аничкове (1948–1981) биохимические исследования проводились под руководством члена-корреспондента АМН СССР профессора И.С. Заводской, но лаборатория как самостоятельное научное подразделение не выделялась. Лаборатория биохимической фармакологии появилась только в 1979 г. и вошла в состав вновь организованного отдела фармакологии памяти и поведения (существовал в 1979–1984 гг.). Ее возглавила доктор биологических наук Н.И. Разумовская. В 1984 г., после объединения отдела фармакологии и отдела фармакологии памяти и поведения, заведовать лабораторией пригласили доктора медицинских наук Б.И. Клементьева, который ее возглавлял до 2003 г., вплоть до его отъезда за рубеж, в Данию. До 2016 г. лабораторию возглавлял член-корреспондент РАМН профессор Н.С. Сапронов, одновременно являясь руководителем отдела нейрофармакологии (1992–2011). В 2016 г. лаборатория была реорганизована по инициативе заведующего отделом профессора П.Д. Шабанова, который в настоящее время осуществляет ее руководство.

В арсенале лаборатории имеется широкий набор биохимических и молекулярно-биологических методов (хроматография, электрофорез, ферментативные реакции, ИФА, ПЦР, ВЭЖХ, иммуногистохимия и т. п.) для исследования молекулярных механизмов памяти, стресса, гипоксии, алкоголизма, а также механизмов действия нейропротекторов и антиалкогольных средств.

В последние годы ключевые компоненты системы регуляции экспрессии генов стали рассматриваться как перспективные фармакологические мишени. Разработки Отдела в этой области связаны с изучением протеинкиназы СК2 (казеинкиназы II). Благодаря множественности белков-мишеней СК2 находится «на перекрестке» многочисленных сигнальных путей и контролирует практически все стороны клеточного метаболизма. СК2 является проводником внешних сигналов в ядро. Путем фосфорилирования ядерных рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов СК2 регулирует экспрессию гормонозависимых генов. СК2 фосфорилирует компоненты транскрипционного комплекса и регулирует экспрессию генов на уровне структуры хроматина, т. е. является неспецифическим фактором генной экспрессии. В отделе разработаны новые избирательные активаторы и ингибиторы СК2 — 1-алкил-4,5-ди(Н-метилкарбамоил) имидазолы. Эти вещества используются как фармакологические зонды для изучения роли СК2 в механизмах синаптической пластичности. Учитывая, что ядерными мишенями СК2 являются архитектурные факторы хроматина (HMG, UBF, TBP), факторы сборки нуклеосом и молчания хроматина (NAP-1/2, HDAC1/2, HP-1), ферменты, осуществляющие АТФ-зависимые микро- и макроманипуляции ДНК (ДНК-лигаза, ДНК-топоизомераза II), компоненты протеасомного комплекса, играющие важную роль в ремоделировании хроматина, предполагается, что активаторы СК2 индуцируют «открытое» состояние хроматина, облегчают экспрессию генов при обучении и способствуют консолидации долговременной памяти. Регуляторные функции СК2 изменяются при долговременной адаптации, обучении, аномальном эмбриогенезе и старении. На этих моделях показан высокий нейропротекторный потенциал модуляторов СК2.

С помощью избирательных модуляторов СК2 1-алкил-4,5-ди(Н-метилкарбамоил) имидазолов был изучен сигнальный каскад СК2 (д-р биол. наук О.Г. Куликова, канд. мед. наук Б.А. Рейхардт). Показано, что этот процесс включает автофосфорилирование и активацию СК2, фосфорилирование транскрипционного фактора HMG14 и миозинподобных белков хроматина, изменение конформации и транскрипционной активности хроматина, синтез и фосфорилирование синаптосомальных белков. Сигнальный каскад СК2 изменяется при долговременной адаптации, обучении, аномальном эмбриогенезе и старении. Учитывая, что СК2 интегрирует внешние сигналы и передает их в ядро, предполагается, что модуляторы СК2 могут имитировать гормональную регуляцию экспрессии генов мозга и оптимизировать генетический контроль синаптической пластичности и долговременной памяти. Таким образом, применение модуляторов СК2 представляется новым подходом для фармакологической коррекции нарушений памяти, в основе которых лежит снижение экспрессии генов.

Активно развиваются исследования в области психонейроэндокринологии. Известно, что нарушения

гормонального статуса лежат в основе поведенческих и когнитивных дефицитов при старении, болезни Альцгеймера, климактерическом и предменструальном синдромах у женщин. В поведенческих тестах изучены особенности памяти и поведения у животных с дефицитом и дисбалансом тиреоидных гормонов и эстрогенов, а также в различные фазы эстрального цикла у крыс-самок. На основе изучения взаимодействия между эндокринной и нейромедиаторными системами в Отделе разрабатываются препараты, сочетающие в себе свойства гормонов (эстроген, андроген) и нейротропных агентов (агонист/антагонист M1 рецепторов ацетилхолина, 1A и 2A серотонина, D1 и D2 дофамина). Использование веществ такого рода позволит устранять нарушения как в эндокринной, так и в нейромедиаторной системах одновременно, не допуская формирования порочного круга. В молекулярно-патогенетических исследованиях показаны нарушения нейроэндокринной передачи (стероидные, тиреоидные гормоны, биогенные амины и их метаболиты), внутриядерной трансдукции сигнала (СК2-каскад) и экспрессии рецепторов (1A и 2A серотонина, 17 β -эстрадиола) при когнитивных расстройствах, связанных с дефицитом эстрогенов и старением (чл.-корр. РАН, проф. Н.С. Сапронов, д-р биол. наук Ю.О. Федотова).

Важным разделом психонейроэндокринологических исследований является изучение негормональных эффектов гормонов и гормоноподобных субстанций. Так, фармакологический анализ с использованием либеринов тропных гормонов гипофиза позволил выявить гормональные компоненты зависимости от алкоголя, опиатов, психостимуляторов и других наркотиков. Показана возможность блокады аддиктивного поведения у животных внутривенным введением антагонистов кортиколиберина, грелина, орексина и субстанции P, то есть пептидных гормонов, модулирующих эмоционально-мотивационные компоненты поведения. На этой основе сформулирована платформа для создания фармакологических средств с антинаркотическим действием (проф. П.Д. Шабанов). Получены первые оригинальные соединения этой группы веществ на основе генно-инженерных конструкций, изучены их свойства и перспективность применения в качестве антиалкогольных средств (д-р биол. наук, проф. А.А. Лебедев, канд. мед. наук Е.Р. Бычков, канд. биол. наук П.П. Хохлов).

Новым направлением работы лаборатории является изучение роли пептидных систем головного мозга (грелин, орексин, кортиколиберин, кисспептины) в механизмах стресса и алкогольной зависимости. Показано, что хроническая алкоголизация крыс-самок во время беременности стимулирует экспрессию D2-рецепторов дофамина (DA) снижение уровня DA и COMT (катехол-О-метилтрансферазы) у плодов. В постнатальный период происходит дальнейшее снижение активности DA-системы — уменьшение содержания DOPAC (3,4-диоксифенилуксусной кислоты) и отношения DOPAC/DA (д-р биол. наук И.В. Карпова). Алкоголизация приводит к снижению уровня дезацил-грелина (d-Ghr) в крови, и увеличению экспрессии рецептора грелина (GHSR1a). У взрослых животных, хроническая алкоголизация приводит к снижению периферического d-Ghr и увеличению экспрессии GHSR1a. Отмена алкоголя стимулирует подъем уровня d-Ghr в крови и экспрессии GHSR1a в префронтальной коре и вентральной области покрышки (VTA). В механизмы развития тяги к алкоголю вовлечены рецепторы кортиколиберина (CRFR2), регулирующие активность DA/GABA-нейронов. При отмене алкоголя происходит увеличение экспрессии CRFR2 в VTA. Кроме того, в эмоциогенных структурах мозга алкоголизация стимулирует экспрессию фактора роста фибробластов FGF2, контролирующего развитие DA-нейронов (канд. мед. наук М.И. Айрапетов).

Изучены спектры распределения d-Ghr и OXA в структурах мозга крыс на фоне стресса, алкоголизации, и отмены этанола (канд. биол. наук И.Ю. Тиссен, канд. биол. наук П.П. Хохлов). Сходные данные получены на рыбах *Danio rerio*, у которых нейрохимический профиль мозга более близок к человеческому, чем у грызунов. Содержание d-Ghr в переднем и среднем мозге *Danio rerio* увеличивалось после контакта с хищником и устранялось введением феназепам и [D-Lys3]-GHRP6 (А.А. Блаженко).

Хроническая алкоголизация активирует TLR-сигналинг в клетках микроглии мозга крыс, а отмена этанола приводит к дисрегуляции в системе врожденного иммунитета и провоспалительных цитокинов, что может стимулировать воспаление и гибель нейронов.

Алкоголизация (1–6 месяцев) приводит к повышению экспрессии TLR3/4 (Toll-подобных рецепторов) и его эндогенного лиганда HMGB1 (high-mobility group protein B1) в коре и гиппокампе, тогда как отмена этанола стимулирует значительный подъем уровней мРНК TLR3/4/7, HMGB1, MCP-1 (хемоаттрактантный белок моноцитов), TNF- α (фактора некроза опухолей) и интерлейкина IL-1 β в миндалевидном теле, гиппокампе, стриатуме, префронтальной и медиальной энторинальной коре, с последующим восстановлением до нормы в течение двух недель. Иммуногистохимические исследования подтверждают, что пренатальная алкоголизация у крыс вызывает уменьшение размеров и гибель значительной части нейронов в DA и орексиновых (OX) ядрах ствола мозга. Повреждение OX-нейронов сопровождается увеличением синтеза OXA и усилением влияния клеток макроглии на жизнеспособные нейроны (канд. мед. наук М.И. Айрапетов, С.Е. Ереско).

Продолжаются исследования нейрохимических основ асимметрии мозга (д-р биол. наук И.В. Карпова). Изучено содержание и динамика моноаминов (NE, DA, 5-HT, DOPAC, HVA, 5-HIAA) в симметричных структурах мозга (обонятельный бугорок, стриатум, гипоталамус, кора, гиппокамп) у мышей и крыс в условиях патологии (социальная изоляция, алкоголизация, гипоксия, гипертиреоз, унилатеральная корковая распространяющаяся депрессия), на фоне окситоцина, антагонистов GHSR1a ([D-Lys3]-GHRP6) и OX1R (SB408124), а также при действии психостимулятора фенамина и электростимуляции латерального гипоталамуса.

Также продолжают исследования многофункциональной протеинкиназы CK2. Обучение УРПИ стимулирует активность нейрональной CK2 в отношении синапсомальных и ядерных белков; сходный эффект оказывают стимуляторы CK2 из группы структурных аналогов этимизола (CAЭ) *in vitro* и *in vivo*. При действии CAЭ *in vivo*, наряду с активацией CK2, наблюдается динамический подъем PKA/PKC/CaMKII-зависимого фосфорилирования белков синаптических мембран. Обучение УРАИ стимулирует CK2 ядер и хроматина; при псевдообучении активность CK2 остается высокой на протяжении тренинга, тогда как у обучающихся крыс происходит динамическое повышение активности CK2 в коре и снижение в гиппокампе. Полученные результаты указывают на активное участие CK2 в механизмах нейропластичности и позволяют отнести CK2 к «киназам памяти».

Характерной чертой современной фармакологии является приоритет молекулярных исследований. Применение методов молекулярной механики и теоретического конформационного анализа дает возможность моделировать лиганд-рецепторное взаимодействие. В лаборатории синтеза и нанотехнологии лекарственных веществ (рук. — д-р биол. наук, проф. Л.Б. Пиотровский) осуществляется синтез лигандов различных подтипов рецепторов возбуждающих аминокислот. В частности, в последние годы созданы новые антагонисты (производные гетероциклических дикарбоновых кислот), «суперкислые» агонисты (производные N-фталамид L-глутаминовой кислоты) и частичные агонисты (производные N-замещенной аспарагиновой кислоты) NMDA рецепторов, обладающие в зависимости от дозы способностью ингибировать или блокировать NMDA-индуцированные судороги. С использованием этих веществ смоделирован активный центр NMDA-рецептора и взаимодействие рецептора с молекулами агонистов и антагонистов. Модель узнающего сайта NMDA-рецептора позволяет получить не только качественные, но и количественные характеристики взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью и в конечном итоге конструировать молекулы с заданным типом биологической активности. С нарушениями ВАКергической передачи связывают развитие эпилепсии, болезни Альцгеймера и хореи Геттингтона, психотических и депрессивных состояний [3]. Возможность вмешиваться в работу этой системы создает предпосылки для успешной коррекции ишемических состояний, судорожных и дегенеративных заболеваний мозга.

В Отделе продолжается поиск блокаторов протон-активируемых ионных каналов, которые могут представлять практический интерес в качестве анальгетиков. Осуществляется также поиск новых

веществ позитивного и негативного типа действия, влияющих на дофаминергическую систему. Оригинальные исследования выполнены в области изучения химии и фармакологии фуллеренов и их производных. Показана возможность использования фуллеренов C₆₀ в качестве носителей молекул биологически активных соединений, в том числе фармакологических агентов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер, впервые показана способность фуллерена C₆₀ к биodeградации под воздействием ферментов млекопитающих. Получены пионерские данные о возможности регресса амилоидного белка внутри клеток под влиянием химических соединений на основе фуллерена C₆₀.

В настоящее время Отдел динамично развивается, несмотря на некоторые структурные и кадровые перестройки. Для работы в науке в Отдел пришли молодые перспективные исследователи и аспиранты (канд. биол. наук И.Ю. Тиссен, канд. мед. наук М.И. Айрапетов, канд. мед. наук Н.Д. Надбитова (Якушина), канд. мед. наук А.В. Любимов, канд. биол. наук А.В. Лизунов, канд. биол. наук М.А. Брусина, А.А. Блаженко, С.Е. Ереско, С.С. Пюрвеев, В.А. Гольц). Осваиваются много новых методик, включая передовые молекулярно-биологические техники и приемы. Сотрудники получают научные гранты разного уровня, включая государственные контракты, гранты РФФИ, РГНФ, другие формы финансовой и интеллектуальной поддержки. Ежегодно сотрудники отдела публикуют десятки научных статей в рейтинговых журналах России и за рубежом. Только в последние 10 лет вышло несколько монографий по актуальным проблемам нейрофармакологии, психонейроэндокринологии и нейробиологии [2–14]. Сотрудники Отдела входят в состав редакционной коллегии/редакционного совета и активно сотрудничают с новыми журналами, выходящими под эгидой Санкт-Петербургского фармакологического общества, речь идет о журналах «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» (выходит с 2003 г., входит в базы данных РИНЦ, RSCI и Scopus) и «Психофармакология и биологическая наркология» (выходит с 2000 г., входит в базу данных РИНЦ, с 2006 по 2013 г. входил в базу данных Scopus, восстановлен в 2022 г.).

Заканчивая настоящий обзор, хочу подчеркнуть, что научный и кадровый потенциал Отдела сохранен, приумножается и адекватно реализуется. Это позволяет рассчитывать на решение в ближайшие годы актуальных направлений современной фармакологической науки.

Расширенный вариант статьи подготовлен и будет опубликован в т. 14, № 3 журнала «Психофармакология и биологическая наркология» за 2023 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования (1899–2000) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 113–138. DOI: 10.17816/phbn501756
2. Лосев Н.А., Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Шабанов П.Д. Фармакология новых холинергических средств (фармакология – клиника). Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2015. 368 с.
3. Пиотровский Л.Б. Очерки о наномедицине. Санкт-Петербург: Европейский дом, 2013. 204 с.
4. Сапронов Н.С. Гонадолиберины. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2012. 272 с.
5. Вислобоков А.И., Борисова В.А., Прошева В.И., Шабанов П.Д. Фармакология ионных каналов. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2012. 528 с.
6. Шабанов П.Д. Наркология. Москва: Гэотар-медиа, 2012. 832 с.
7. Глуценко В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга. Москва: Бином, 2013. 320 с.
8. Вислобоков А.И., Шабанов П.Д. Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2014. 624 с.
9. Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Морфология ишемизированного мозга. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2018. 208 с.
10. Талибов А.Х., Ноздрачев А.Д., Шабанов П.Д. Функциональная кардиология в спорте. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020. 240 с.
11. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Не-нейрональный ацетилхолин печени. Москва: РАН, 2020. 260 с.
12. Шабанов П.Д., Воробьева В.В. Клиническая фармакология. Академический курс. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020. 696 с.
13. Шабанов П.Д., Орлов Ф.А., Тутаяева В.В. и др. Лекарственные средства, применяемые в гематологии: классификация и описание препаратов // Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О.А. Рукавицына. Москва: Литтерра, 2021. С. 549–782.
14. Шабанов П.Д., Бузник Г.В., Байрамов А.А. Фармакотерапия астенического синдрома метаболическими средствами: рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2021. 76 с.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХОНЕЙРОПАТОЛОГИИ

Абдурасулова И.Н.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург 197022, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: i_abdurasulova@mail.ru

В последнее десятилетие расширилось понимание роли кишечной микробиоты в здоровье и заболеваниях человека, не только функциональных желудочно-кишечных расстройств, но и широкого спектра психических и неврологических расстройств, включая рассеянный склероз (РС), болезни Паркинсона и Альцгеймера, расстройства аутистического спектра, тревогу и депрессию. Получила развитие концепция оси «микробиота – кишечник – мозг» с двунаправленным взаимодействием. Через эту коммуникационную сеть кишечная микробиота влияет на функции мозга, а сигналы из мозга могут влиять на двигательную, сенсорную и секреторную деятельность кишечника и на микробиоту. Нейроактивные метаболиты, продуцируемые микробиотой кишечника, такие как нейромедиаторы, могут непосредственно активировать афферентные волокна блуждающего нерва для передачи информации в мозг либо активируют энтероэндокринные клетки к высвобождению гормонов кишечника (пептид YY, нейропептид Y, холецистокинин, глюкагон-подобные пептиды-1 и -2 и вещество P), либо всасываются через слой эпителиальных клеток и попадают в кровоток. Исследования на безмикробных мышах показали, что микробиота кишечника влияет на развитие и функционирование нервной системы, на поведение животных. С другой стороны, практически при всех заболеваниях ЦНС выявляется измененный состав (дисбиоз) кишечной микробиоты, причем при пересадке безмикробным мышам микробиоты от людей с каким-либо заболеванием у них воспроизводятся специфические симптомы, характерные для донора микробиоты. Это свидетельствует о вовлечении кишечной микробиоты в патогенез заболеваний ЦНС и позволяет рассматривать кишечную микробиоту в качестве мишени для воздействия.

Концепция манипулирования составом кишечной микробиоты с помощью полезных для хозяина бактерий, обнаруженных в йогурте, с целью принести пользу для здоровья была заложена более века назад И.И. Мечниковым, хотя о пользе от употребления ферментированных продуктов было известно задолго до того, как были обнаружены микроорганизмы. В настоящее время пробиотики в основном используются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако спектр заболеваний, при которых пробиотики могут быть полезными, расширяется. Пробиотики, способные влиять на психоэмоциональную сферу, предложено называть психобиотиками. Так, в исследовании Dinan et al. (2013) на модели депрессии показано антидепрессантное действие пробиотика *Bifidobacterium infantis* 35624, а в исследовании Wall et al. (2012) продемонстрировано, что употребление *Bifidobacterium breve* NCIMB702258, но не *B. breve* 6330, значительно влияло на состав жирных кислот в мозге мышей, повышая концентрацию арахидоновой кислоты (АК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК), играющих важную роль в когнитивных процессах, таких как память и обучение. Desbonnet et al. (2008) обнаружили, что применение пробиотика *B. infantis* нормализовало поведение, связанное со стрессом, но не снижало уровень кортикостерона. Используя аналогичную модель Gareau et al. (2011) обнаружили, что кормление мышей *Lactobacillus* spp. приводило к снижению уровня кортикостерона. Имеется несколько исследований применения пробиотиков на здоровых людях-добровольцах. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) Tillisch et al. (2013) продемонстрировали, что прием пробиотического коктейля способен изменить обработку эмоционально значимой информации. Все эти данные показывают, что психобиотики могут изменять психические процессы и снижать реакцию на стресс.

В связи с вышесказанным стоит вопрос как о разработке эффективных и безопасных пробиотиков для использования при психонейропатологии, протокола их применения, так и о выборе пробиотика(ов) из сотен препаратов/БАДов при конкретной патологии.

На основе многолетних исследований в эксперименте и клинике нами разработан алгоритм применения пробиотиков при рассеянном склерозе (РС) с учетом состава кишечной микробиоты пациента, совместимости получаемой пациентом иммуномодулирующей терапии с действием пробиотика, свойств пробиотического штамма и апробации его эффектов на экспериментальной модели РС у животных — экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ). Эти моменты необходимо учитывать при применении пробиотиков и при других заболеваниях.

Проведенные исследования на животных показали наличие нейропротективных свойств у пробиотических штаммов *Enterococcus faecium* L-3 и *Lactobacillus rhamnosus*, как при использовании отдельно, так и в комбинации. *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium bifidum* не обладали такой способностью и не снижали тяжесть заболевания у животных, а после добавления *B. longum* к комбинации *Enterococcus faecium* L-3 + *Lactobacillus rhamnosus* ее протективные свойства практически полностью были нивелированы. Не наблюдалось протективного действия и у других мультиштаммовых пробиотиков, содержащих лактобациллы в комплексе с бифидобактериями. Более того, отмечалась корреляция уровня бифидобактерий в составе кишечной микробиоты с тяжестью заболевания РС/ЭАЭ у людей и животных. Несмотря на то, что бифидобактерии традиционно используются как пробиотики при желудочно-кишечных расстройствах и показали эффективность в моделях депрессии и стресса, наши исследования на модели ЭАЭ и на пациентах с РС позволили сделать вывод о нецелесообразности использования бифидосодержащих пробиотиков при рассеянном склерозе (РС).

Кроме того, известно, что микроорганизмы в составе кишечной микробиоты и пробиотиков способны метаболизировать лекарства и влиять на их активность. В наших исследованиях совместное применение *E. faecium* L-3 с иммуномодуляторами имело разный эффект на течение ЭАЭ у крыс. Так, курсовое введение *E. faecium* L-3 с глатирамера ацетатом оказалось неэффективным, в отличие от их раздельного применения, показавшего сопоставимое протективное действие у иммуномодулятора и пробиотика. С учетом этих данных пациентам, получающим глатирамера ацетат, *E. faecium* L-3 не рекомендовался для коррекции дисбиоза. При совместном использовании *E. faecium* L-3 с финголимодом эффекта отмены протективных свойств препаратов не наблюдалось. Мы не обнаружили антагонизма с иммуномодуляторами у другого пробиотика — *Lactobacillus acidophilus*, но и протективный эффект у *L. acidophilus* на модели ЭАЭ был слабее, чем у *E. faecium* L-3. То есть необходимо проверять совместимость пробиотиков с основной терапией, чтобы не ослабить действие фармпрепарата.

При применении пробиотиков также необходимо учитывать состав кишечной микробиоты пациента, так как это может повлиять на действие пробиотика. На модели ЭАЭ нами показано, что введение *E. faecium* L-3 на фоне высокого уровня *Bacteroides* spp. негативно влияло на течение заболевания, тогда как на фоне низкого уровня *Bacteroides* spp. отмечался протективный эффект.

При использовании *E. faecium* L-3 для коррекции дисбиоза в группе пациентов с РС были учтены возможные риски нежелательных явлений, и при применении пробиотиков у пациентов не отмечалось обострений заболевания. *E. faecium* L-3 оказался эффективным для подавления роста выявленных у пациентов патобионтов *Clostridium perfringens*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp., частично — *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., однако, не влиял на численность энтеропатогенных *E. coli* и *Enterobacter* spp. Сокращение численности патобионтных видов в составе кишечной микробиоты сопровождалось улучшением деятельности ЖКТ, при этом отмечалось также позитивное влияние *E. faecium* L-3 на психоэмоциональное состояние пациентов. Дополнительные исследования эффектов *E. faecium* L-3 на поведение животных подтвердили наличие у этого пробиотического штамма психомодулирующей активности, что позволяет рассматривать этот пробиотический штамм не только как эффективный иммуномодулятор, но и как перспективный психобиотик.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ПРЕПАРАТОМ АКАРИЗАКС®

Аверченков В.М., Новиков В.Е.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, e-mail: aver-vm@mail.ru

Причиной аллергического ринита часто выступают бытовые аллергены. Применение противогистаминных препаратов и назальных кортикостероидов при аллергических ринитах дает временный эффект. Хорошие результаты показала гипосенсибилизирующая иммунотерапия препаратами, содержащими компоненты белково-полисахаридных комплексов предполагаемых аллергенов. К такого рода препаратам относится Акаризакс®.

Цель — оценить переносимость акаризакса при лечении пациентов с аллергическим ринитом в результате сенсibilизации к клещам домашней пыли.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 больных аллергическим ринитом в возрасте от 12 до 36 лет (15 женского и 13 мужского пола). Все больные предъявляли жалобы на зуд в носу, чихание, водянистые выделения из носа, заложенность носа круглогодично в жилом помещении. У всех пациентов была подтверждена сенсibilизация к клещам домашней пыли при постановке кожных Prick-тестов с *D. pteronissinus* и *D. farinae*.

После проведения комплекса мероприятий по элиминации аллергена из жилого помещения и в период сезонной ремиссии поллиноза (у 12 пациентов диагностирована и пыльцевая сенсibilизация) была назначена сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) препаратом Акаризакс® (АЛК-Абелло А/С, Дания). Таблетка-лиофилизат препарата содержит водно-солевые экстракты белково-полисахаридных комплексов, выделенных из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*. Препарат вводился сублингвально ежедневно в одинаковой дозе 1 таблетка утром натощак. В РФ препарат разрешен к применению (номер регистрационного удостоверения ЛП-005719 от 12.08.2019).

Результаты. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) регистрировали при наблюдении за пациентом в течение 2-х часов после первого приема препарата, а также при осмотре и сборе анамнеза на 28–30-е сутки лечения при повторном посещении врача аллерголога-иммунолога.

У 7 пациентов (25 %) сразу после первого приема препарата отмечено появление местных реакций, непосредственно связанных с приемом препарата, в виде незначительного (3 женского и 2 мужского пола) и умеренного (2 пациента мужского пола) зуда и дискомфорта в подъязычной области или в ротовой полости в целом. При осмотре и фотографировании подъязычной области у 4 пациентов обоего пола (14,3 %) отмечалась незначительная отечность без гиперемии слизистой в месте контакта с препаратом (у 1 пациента с субъективными проявлениями зуда и у 3 без таковых). Синдромальные (зуд, заложенность носа, ринорея) и системные реакции на применение препарата не отмечались пациентами и не регистрировались при объективном осмотре.

При повторном посещении врача в конце первого месяца лечения все пациенты отмечали полное отсутствие местных, синдромальных и системных НЛР. По данным анамнеза, в первую неделю лечения локальные реакции незначительной интенсивности возникали, но они не требовали дополнительной медицинской коррекции, купировались самостоятельно в течении 3–10 минут и полностью прекратились к 4–8 дню курса СЛИТ. Все пациенты выразили намерение продолжать лечение препаратом Акаризакс®.

Выводы. Больные аллергическим ринитом и сенсibilизацией к клещам домашней пыли хорошо переносят сублингвальную иммунотерапию препаратом Акаризакс®. При его применении не выявлено системных и синдромальных НЛР. Сразу после приема препарата (в течение 10 минут) у 25 % пациентов субъективно и у 14,3 % пациентов объективно отмечены легкие местные реакции в ротовой полости, которые купировались самостоятельно и полностью прекратились к 8-му дню лечения. COMPLAINTность пациентов к СЛИТ этим препаратом составила 100 %.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ НА ВИТАЛЬНЫЙ СТРЕСС У КРЫС ПОРОДЫ WISTAR

Авалиани Т.В., Ключева Н.Н., Абсалямова М.Т., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: tanaavaleeani@mail.ru

У крыс после психической травмы, вызванной угрозой жизни, длительно сохраняется нарушение поведения: изменяется двигательная активность и исследовательская деятельность, возрастает тревожность и агрессивность, а также изменяются показатели обмена липидов в сыворотке крови и печени. Данные отклонения рассматриваются как симптомы посттравматического стрессового расстройства. В литературе имеются многочисленные сведения об особенностях реакций человека и животных на стресс, связанных с полом. Нервно-психические и обменные нарушения, как известно, отличаются у мужчин и женщин.

Цель — определить особенности изменений липидного обмена и поведения у крыс на ранних сроках после однократного психогенного стресса в зависимости от пола.

Материалы и методы. Исследования проводили с 2-месячными самцами и самками крыс породы Wistar. В террариум к тигровому питону помещали животных, где одно из них становилось жертвой пищевых потребностей хищника. Острую психическую травму (ПТ) у крыс моделировали угрозой собственной жизни и обстоятельствами переживания гибели партнера от действий хищника. Животные, пережившие гибель партнера, находились в террариуме за прозрачной перегородкой еще в течение 20–30 минут. На 7-е сутки после стресса крыс тестировали в «открытом поле» и проводили биохимический анализ крови и печени.

Результаты. У самцов показатели активного двигательного поведения (акты локомоция) значительно понизились по сравнению с этими характеристиками до воздействия; помимо этого, уменьшилось и количество актов пассивного двигательного поведения. У самок достоверно увеличилось количество актов пассивного двигательного поведения «сидит» и «фризинг».

Наиболее выраженные изменения липидного обмена выявлены у самцов: снижение показателя (%) ХС ЛПВП, увеличение показателя (%) ХС ЛПНП более чем в 2 раза, а также увеличение коэффициента атерогенности. Для самок показано возрастание процента ХС ЛПВП и снижение коэффициента атерогенности.

Выводы. Таким образом, при однократной ПТ изменяется поведение и липидные показатели как у самцов, так и у самок. Однако самцы крыс реагируют на ПТ более выражено, чем самки. Это может быть обусловлено и более сильной защитной реакцией у самок благодаря их гормональному статусу, и более высокому содержанию антиатерогенных ЛП в крови. В нашей предыдущей работе было показано, что направленность отклонений в липидных показателях прямо зависит от эстрального цикла, а колебания уровней половых гормонов играют существенную роль в проявлении постстрессовых нарушений.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: interleukin1b@gmail.com

В нейроиммунологии сложилось так, что термин «нейровоспаление» имеет иной смысл, отличный от классического представления процесса воспаления. Под нейровоспалением нейроиммунологи понимают процесс активации нейроглиальных взаимодействий в ответ на длительное воздействие факторами различной природы, ведущее к изменению состояния гомеостаза в нервной ткани. В результате активации нейроглиальных клеток происходит высвобождение в экстраклеточное пространство ряда провоспалительных медиаторов (в том числе системы различных цитокинов, регуляторных микро-РНК, DAMPs, LAMPs), в задачи которых входит защита нервной ткани от воздействия неблагоприятных факторов, возвращая к состоянию гомеостаза.

За последние два десятилетия в мире появилось много новых сведений о сопутствии длительному поступлению алкоголя в организм развитию нейровоспалительных событий в тканях головного мозга, однако ключевые молекулярные механизмы активации этих событий еще предстоит выяснить. Существует гипотеза о том, что система toll-подобных рецепторов может представлять собой одно из таких звеньев в патогенезе алкогольного нейровоспаления. В связи с этим существует интерес в изучении данной системы на различных моделях длительной алкоголизации в различных отделах головного мозга, в первую очередь ассоциированных с развитием алкоголизма. Кроме того, существует необходимость в фармакологической коррекции наблюдаемых изменений в данной системе потенциальными фармакологическими агентами.

Цель работы заключалась в исследовании состояния системы toll-подобных рецепторов (TLR) в различных структурах головного мозга при моделировании длительной алкоголизации *in vivo* у крыс и *in vitro* на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, а также выполнении фармакологической коррекции молекулярных механизмов системы TLR потенциальными фармакологическими агентами, такими как налоксон (NA), рифампицин (RIF), азитромицин (AZM), гинзенозиды (GINZ).

По результатам исследований на различных моделях длительной алкоголизации нами были получены сведения о состоянии экспрессии генов системы TLR в таких структурах головного мозга, как медиальная префронтальная кора, энторинальная кора, гиппокамп, миндалина, стриатум, прилежащее ядро и гипоталамус. Получены сведения о состоянии данной системы у потомства с пренатальным воздействием алкоголя (ПВА) в лобных и височных отделах переднего мозга на ранних сроках постнатального развития. Были получены данные о том, что экспрессия генов системы TLR (*Tlr3*, *Tlr4*, *Tlr7*, *Hmgbl*, *Myd88*, *Ticam*, *Md2*, *Nfkb1*, *Irf3*, *Il1β*, *Ccl2*, *Il4*, *Il6*, *Tnfa*, *Ifny*, *Il10*, *Il11*, *Il13*) изменяется среди исследованных нами структур головного мозга при разных моделях длительной алкоголизации и при ПВА, хотя и разнонаправленно среди разных структур головного мозга. Данные, полученные на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, также показали наличие изменений в экспрессии генов системы TLR.

Исследования на возможность фармакологическую коррекцию молекулярных механизмов системы TLR такими соединениями, как NA, RIF, AZM и GINZ, показали, что они обладают возможностью вносить изменения в патогенетические механизмы, наблюдаемые в системе TLR на уровне мРНК, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данных соединений с целью коррекции ими нейровоспалительного процесса, наблюдаемого в тканях ЦНС, при длительном поступлении алкоголя в организм.

ПОВЕДЕНИЕ *DANIO RERIO* ИЗМЕНЯЕТСЯ ВСЛЕДСТВИИ ПОДРОСТКОВОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

¹ Айрапетов М.И., ^{1,2}Ереско С.О., ^{1,2}Мусатова С.А., ^{1,2}Пестряков А.Д., ¹Шамаева С.А.,
¹Ганьшина Д.А., ¹Игнатова П.Д., ¹Лебедев А.А., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: interleukin1b@gmail.com

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, e-mail: Sonchous8@gmail.com

Актуальность. Подростковый возраст является критическим этапом развития нервной системы, в этот период наиболее активно протекает развитие филогенетически наиболее молодых структур головного мозга. В последнее время повышен интерес к проблеме подросткового алкоголизма по причине увеличивающейся распространенности этой проблемы во всем мире. Представляется интересным изучение нейробиологических особенности воздействия алкоголя в этот период развития. Рыбы *Danio rerio* в последнее время все чаще используются как модельный организм в различных областях биологических исследований, в том числе в нейробиологии алкоголизма. Разработано много различных тестов для исследования поведения рыб при различных расстройствах нервной системы, однако воздействие алкоголя в подростковом возрасте на данном модельном объекте ранее не исследовалось, что и послужило целью нашей работы.

Методы. Исследование выполнено на 24 рыбах *Danio rerio*. Моделирование воздействия алкоголя в подростковом возрасте (подростковая алкоголизация, ПА) выполнялось путем содержания рыб в течение недели с 21 по 27 d.p.f. (days post fertilization, день после оплодотворения) в аквариуме с 1 % этанолом. Концентрацию этанола отслеживали ежедневно. В дальнейшем воздействие этанола отменялось. Поведение рыб измерялось дважды спустя 1 и 3 недели после воздействия алкоголя в двух поведенческих тестах, разработанных R. Gerlai, с некоторыми модификациями [1, 2]:

- 1) тест для оценки состояния двигательной активности;
- 2) тест для оценки уровня агрессии.

Полученные данные были статистически обработаны. Для сравнения групп использовали *U*-критерий Манна – Уитни для независимых малых выборок. Нормальность распределения проверяли тестом Д'Агостино – Пирсона. Различия считали статистически значимыми при значении $p \leq 0,05$.

Результаты. Оценка двигательной активности рыб в первом тесте осуществлялась путем подсчета числа пересечений рыбами секций в аквариуме (аквариум снаружи был поделен линиями на четыре вертикальные секции и три горизонтальные, всего 12 секций) и в измерении времени нахождения рыб в трех разных горизонтальных секциях аквариума (S1–S3, где S1 — верхняя секция), измерение проводится в двух временных точках (минута 1 и минута 10) [3]. Воздействие алкоголя в подростковом возрасте вызвало изменение в поведении рыб относительно группы контроля. Через 1 нед. ПА привела к повышению скорости пересечений секций на 10-й минуте на 14 % в сравнении с группой контроля ($p \leq 0,05$), увеличено время пребывания рыб в S1 (в 2,2 раза, $p \leq 0,05$) и S2 (в 2,2 раза, $p \leq 0,05$) на 1-й минуте, снижено в S1 (в 1,4 раза, $p \leq 0,05$) на 10- минуте. Через 3 нед. ПА вызвала снижение частоты пересечений секций на 1-й минуте на 23 % ($p \leq 0,05$), на 10-й минуте на 13 % ($p \leq 0,05$). Время пребывания в секциях через 3 нед. было без значимых изменений между группами.

Оценка результатов второго теста заключалась в измерении времени пребывания рыб в четырех вертикальных секция (S1–S4). К задней стенке аквариума под углом было расположено зеркало,

где S1 — секция с минимальным расстоянием до зеркала. Измерение проводится в двух временных точках (минута 1 и минута 10). Через 1 нед. ПА вызвала уменьшение времени пребывания рыб в S1 в 1,52 раза ($p \leq 0,05$) и увеличение пребывания в S3 в 2,16 раза ($p \leq 0,05$) на 1-й мин, на 10-й минуте уменьшение времени пребывания рыб в S1 в 1,39 раза ($p \leq 0,05$) и увеличение пребывания в S3 в 1,36 раза ($p \leq 0,05$). Некоторые изменения в поведении, оцененные этим тестом, были получены и через 3 нед. после ПА.

Заключение. Таким образом, используемые нами в исследовании тесты показали наличие поведенческих изменений по прошествии одной и трех недель от воздействия алкоголя в подростковом возрасте. Полученные результаты подтверждают наличие стойких нейрофизиологических изменений, связанных с подростковой алкоголизацией. Представляются интересными в будущем оценка поведения рыб в других тестах, а также проведение биохимических и молекулярно-генетических исследований с целью выяснения причин наблюдаемых изменений в поведении рыб. Кроме того, представляется важным проведение исследований с другими моделями подростковой алкоголизации, где будет необходимо оказывать воздействие на разных сроках подросткового развития организма, а также разное по продолжительности время содержания рыб в растворе этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gerlai R. Zebra fish: an uncharted behavior genetic model // *Behav. Genet.* 2003. Vol. 33, No. 5. P. 461–468.
2. Gerlai R. Embryonic alcohol exposure: towards the development of a zebrafish model of fetal alcohol spectrum disorders // *Developmental Psychobiology.* 2015. Vol. 57, No. 7. P. 787–798. DOI: 10.1002/dev.21318
3. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Галустян А.Н. и др. Влияние экстракта женьшеня настоящего (*Panax ginseng*) на поведение длительно алкоголизованных рыб *Danio rerio* в период отмены этанола // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2022. Т. 20, № 2. С. 219–224.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СИРИЙСКОГО ХОМЯКА (*MESOCRICETUS AURATUS*) В ФОТОПЕРИОДИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ

Антонова Е.П., Илюха В.А., Баишникова И.В., Кижина А.Г.,
Печорина Э.Ф., Калинина С.Н., Морозов А.В.

Институт биологии — обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», 185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11, e-mail: antonova88ep@mail.ru

Одним из активно исследуемых эндогенных пептидов пинеальной железы является мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), который, как было установлено, играет важную роль в реакции организма на изменение световых условий окружающей среды и, как следствие, участвует в регуляции метаболизма и поведения у млекопитающих. За последние годы проведено большое количество исследований, посвященных влиянию фотопериода на организм лабораторных животных. Как правило, доминирующее число исследований в этой области выполняется в условиях, не соответствующих естественному фотопериодизму. В то время как сведения о гомеостаз-поддерживающих механизмах в смоделированных условиях, учитывающих особенности годовой фотопериодичности северных районов, крайне малочисленны и фрагментарны.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение влияния экзогенного мелатонина на эмоционально-поведенческие реакции (ЭПР) сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) в фотопериодических условиях Северо-Запада России. Самки и самцы были рандомизированно разделены на 2 группы: контроль (LD: 12 ч свет: 12 ч темнота) и опыт (NL: снижение продолжительности световой фазы дня от 19:36 / 4:24 до 12/12, характерное для Республики Карелия в период с 25.06 до 25.09). Каждая группа была разделена на 2 подгруппы: хомяки 1-й подгруппы получали с питьевой водой в ночное время мелатонин, 2-й — питьевую воду без мелатонина. Исследование поведенческих реакций, уровня эмоционального и тревожно-фобического состояния животных проводили в установке «Открытое поле» в сочетании с тестом «Темная камера с отверстиями».

Содержание животных в NL режиме оказало негативное влияние на ЭПР сирийского хомяка — выявлено снижение количества обследований отверстий, горизонтальной и вертикальной двигательной активности, увеличение количества реакций фризинга и груминга, а также увеличение латентных периодов первого выглядывания из верхнего и бокового отверстий. Показано, что экзогенный мелатонин способствовал увеличению уровня исследовательского поведения в NL+mel до контрольных значений и уменьшению латентных периодов первого выглядывания из верхнего отверстия и первого полувыхода по сравнению с NL-животными, противоположный эффект гормона на данные показатели наблюдался в LD+mel. Полученные в ходе исследования результаты способствуют расширению научных знаний о механизмах участия мелатонина в физиологических адаптациях млекопитающих в период смещения сезонных биологических ритмов.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (FMEN-2022-0003).

НЕЙРОТРОФИНЫ И АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Базарный В.В., Копенкин М.А., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3,
e-mail: maximkopenkin@yandex.ru

Изменения, связанные со старением организма, находят отражение в развитии возрастной патологии. К возраст-ассоциированным стоматологическим заболеваниям относятся повышенная стираемость зубов, хронический генерализованный пародонтит (ХГП), изменения слизистой оболочки, а именно красный плоский лишай полости рта (КПЛ). Проявлениями этих заболеваний может быть изменение состава ротовой жидкости (РЖ). Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) экспрессируется в различных тканях, в том числе в пульпе зуба, парадонтальной связке, разрушающейся при ХГП. Кроме того, истончение связки может иметь связь со старением. Ангиогенез играет важную роль в развитии многих хронических воспалительных заболеваний. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) может существенно меняться при ХГП и КПЛ. Таким образом, интересна роль BDNF и VEGF-A в старении и развитии возраст-ассоциированных стоматологических заболеваний.

Цель — оценить содержание BDNF и VEGF-A в РЖ у пациентов пожилого возраста с повышенной стираемостью зубов, ХГП, КПЛ.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 50 человек молодого (18–44 лет) и пожилого возраста (60–74 лет). Контрольную группу составили здоровые добровольцы молодого возраста ($n = 10$). Основная группа представлена пациентами пожилого возраста. В нее вошли испытуемые с ХГП средней степени тяжести ($n = 10$) и с КПЛ ($n = 10$). Группа сравнения представлена пациентами пожилого возраста с повышенной стираемостью зубов. Исследование выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа. В РЖ определяли уровень BDNF и VEGF-A (Human BDNF ELISA Kit, VEGF-A Human ELISA Kit, Invitrogen, USA). Значения приводятся в пг/мл. Результаты исследований представлены как медиана, 25-й; 75-й квартиль — $Me [Q1; Q3]$. Статистическую значимость оценивали, используя критерий Манна – Уитни ($p = 0,05$). Для описания диагностических характеристик тестов использовали ROC-анализ, заключающийся в определении площади под ROC-кривой (AUC), оценке диагностической чувствительности и специфичности теста (ДЧ и ДС).

Результаты. Уровень BDNF не отличался в обследованных группах. Содержание VEGF-A в РЖ характеризовалось высоким уровнем в группе пациентов с КПЛ — 1353,5 [1130,4; 1434,5]. Полученные значения были существенно выше, чем в группе сравнения — 454,2 [207,5; 566,2] и в контрольной группе — 379,0 [175,4; 582,6]. Был проведен ROC-анализ. Установлено, что определение VEGF-A позволило отличать группу с КПЛ и группу сравнения с умеренной точностью. При значении cut-off «более 586,3» AUC составила 0,75, ДЧ — 66,6 %, ДС — 90,0 %. Вместе с тем пациенты с КПЛ и контрольная группа различались по уровню слюварного VEGF-A с более высокой диагностической эффективностью: AUC составила 0,88, ДЧ — 100,0 %, ДС — 83,3 % при cut-off «более 642,7».

Выводы. Содержание VEGF-A может иметь связь со старением и представляет интерес в диагностике КПЛ слизистой оболочки полости рта у пожилых людей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ КИССПЕПТИНА В ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА

^{1,2}Байрамов А.А., ¹Зеленер А.О., ¹Лисовский А.Д., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: alekber@mail.ru;

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 195000, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Актуальность заявляемого проекта обусловлена широкой распространенностью нарушений половой и репродуктивной функций. У мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии распространенность гипогонадизма составляет 6 %, при ожирении и некомпенсированном сахарном диабете может превышать 50 % (Hall et al, 2008). На этапах развития организма это может приводить к снижению фертильности, сексуальной дисфункции, нарушению метаболизма и когнитивной дисфункции, дисфункции многих органов и систем и ухудшению качества жизни мужчины. Проводимые в последние годы в мире исследования показали важность кисспептиновой регуляции активности гонадной оси, а также установили прямое влияние этих пептидов на половые железы в отношении индукции стероидогенеза и потенциала фертильности (Seminaro et al., 2003).

Цель — создание новых препаратов на основе нативной молекулы кисспептина-54 и оценка эффективности и безопасности применения его аналогов с разной молекулярной массой в эксперименте.

Материал и методы. У взрослых самцов крыс и у новорожденных детенышей крыс линии Вистар были созданы модели соответственно гипер- и гипогонадотропного гипогонадизма с применением операции односторонней гонадэктомии. Для коррекции гипогонадизма применяли коротко-пептидные аналоги кисспептина, синтезированные в отделе нейрофармакологии имени С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург). Препараты кисспептина вводили внутривентрикулярно в дозах 0,25; 0,5 и 1,0 мг/кг в течение 5 дней. Выведение из эксперимента и забор материала осуществляли на 3-й день после последней инъекции. Терапия гипогонадизма проводилась в сравнении с современными протоколами лечения данной патологии (с препаратами гонадотропинов и тестостерона) с оценкой их эффективности по данным общепринятых клинико-лабораторных исследований, а также определения показателей системы кисспептина и гонадной оси в стероид-зависимых биологических средах: мозг, кровь, гонады, мышцы. Определяли уровень гормонов гонадной оси и кисспептина в сыворотке крови, рецепторов AR и Kiss1R в крови и в гомогенатах гонад и мышц, иммуногистохимическое определение количества рецепторов AR и Kiss1R в гипоталамических ядрах мозга.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали сравнительно высокую эффективность коротко-пептидных аналогов кисспептина как регулятора синтеза гонадотропинов и тестостерона на модели гипогонадотропного гипогонадизма. В проведенных исследованиях была показана значимость кисспептиновых механизмов KISS1/KISS1R в коррекции нейроэндокринных нарушений гонадной оси. Периферическое введение аналогов KISS1 приводило к значимому повышению гонадотропинов и тестостерона в плазме крови, повышению концентрации рецепторов AR и Kiss1R в тестикулах и в ядрах гипоталамуса. Модификация структуры пептида приводила к повышению его биодоступности и улучшению физико-химических свойств. Введение исследованных аналогов Kiss1 экспериментальным животным приводило к ожидаемому восстановлению андрогенных функций при гипогонадотропном гипогонадизме, что предполагает разработку принципиально новых технологий лечения на основе заместительной терапии кисспептинами.

Выводы. Таким образом, данные экспериментальных исследований показали высокий терапевтический потенциал аналогов кисспептина Kiss1, что дает возможность рекомендовать их в качестве потенциально наиболее эффективного метода лечения гипогонадизма и терапии патологий, связанных с нарушениями репродуктивной функции.

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ СИСТЕМЫ KISS1/KISS1R В НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГОНАДНОЙ ОСИ

^{1,2}Байрамов А.А., ²Зеленер А.О., ²Юкина С.И., ²Маградзе Р.Н., ²Шабанов П.Д.

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 195000, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: alekber@mail.ru

Изучение закономерностей полового развития подростков, механизмов физиологической и патологической задержки реактивации гонадной оси, остается предметом активного научного исследования. Актуальность темы также обусловлена широкой распространенностью функциональной задержки пубертата, с последующим формированием нарушений репродуктивной функции в половозрелом возрасте.

Цель — изучение центрального и периферического сигналинга KISS1/KISS1R во взаимосвязи с коэкспрессией андрогеновых рецепторов AR1 при физиологическом половом развитии и индуцированном гипогонадотропном гипогонадизме.

Материалы и методы исследования. У детенышей крыс линии Вистар была создана модель гипогонадотропного гипогонадизма с применением операции гемигонадэктомии, а также в комбинации с гонадолибериновой супрессией (1). На этапах развития крысят в 2-месячном возрасте (окончание пубертата) и 4-месячном возрасте (половозрелые крысы) в структурах мозга, и биоптатах п/п мышц и гонад определяли динамику экспрессии рецепторов кисспептина KISS1 и AR1 методом иммуногистохимии и ИФА. В крови определяли уровень кисспептина.

Результаты исследования. В проведенных исследованиях была значимость кисспептиновых механизмов KISS1/KISS1R в нейроэндокринных нарушениях полового развития в пубертате. На экспериментальном материале установлены закономерности центрального и периферического сигналинга KISS1/KISS1R во взаимосвязи с коэкспрессией андрогеновых рецепторов AR1 при физиологическом половом развитии и индуцированном гипогонадотропном гипогонадизме. На клиническом материале определена роль кисспептина как диагностического предиктора нарушений полового развития, связанных с отсутствием старта пубертата. Сформулирована гипотеза о биологической неактивности собственно кисспептина либо рецепторной генетически детерминированной резистентности к данному субстрату. Исследованная в эксперименте эффективность стандартной заместительной терапии андрогенами не приводила к ожидаемому восстановлению регуляторных функций полового развития при гипогонадизме, что предполагает разработку принципиально новых технологий лечения на основе заместительной терапии кисспептинами.

Заключение. Установлено, что изменение гистомофологии нейросекреторных кисспептин-продуцирующих ядер гипоталамуса (аркуатных и перивентрикулярных ядер) на этапах постнатального развития в условиях задержки старта пубертата и патологии пубертатного развития; коррелирует с активностью лигандрецепторной KISS1/KISS1R системы и коэкспрессией андрогеновых рецепторов AR1 в андрогензависимых тканях и играет важную роль в механизмах инициации и регулирования полового созревания, и функционирования органов репродуктивной системы в постнатальном онтогенезе.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

^{1,2}Байрамов А.А., ²Мамина Н.Ш., ²Лисовский Д.А., ²Шабанов П.Д.

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: alekber@mail.ru

Актуальность. По данным ВОЗ (NOF, 2011), остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных заболеваний среди населения. Женщины в период постменопаузы наиболее уязвимы и чаще подвержены заболеванию остеопорозом по сравнению с мужчинами — 80 % из всех пациентов с ОП составляют женщины.

Цель — новым подходом в профилактике и лечении сенильного и постменопаузального остеопороза может являться применение в лекарственной терапии препаратов на основе комплекса солей янтарной кислоты, потенциально влияющей на усвоение макро- и микроэлементов костной ткани, биотрансформации витамина D_3 и повышающей биодоступность его активных форм в организме (Vasilieva A.A., et al, 2017; Байрамов А.А. и др., 2018).

Материалы и методы. В эксперимент использовали 32 половозрелых самки крыс линии Wistar, в возрасте 8–10 месяцев, которым была выполнена операция двусторонней овариэктомии с последующим 2-кратным введением преднизолона из расчета 25 мг/кг для усугубления явлений E_2 -дефицитного остеопороза. Для оценки развития остеопороза и эффективности терапии использовали метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Весовые характеристики и содержание Са и других макро- и микроэлементов измеряли методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Терапию остеопороза проводили новым комбинированным препаратом на основе кислых солей янтарной кислоты (Патент РФ №2582973 от 10.03.2015 г. «Антиостеопорозное средство». Авторы: Байрамов А.А., Шабанов П.Д. и др.). Длительность терапии составила 20 дней. Препаратом сравнения являлся Кальцецин® (ФРГ).

Результаты. Полученные данные показали специфическую антиостеопорозную активность комбинированного препарата на основе солей янтарной кислоты, а именно значительный рост минерального компонента, основных макроэлементов в костной ткани и существенное увеличение органического компонента, суммарного коллагена в костной ткани. Данные рентгеноденситометрии, элементного анализа, весовых характеристик и зольности показывают, что препарат способствует наращиванию не только массы минерального кальция, но и кальция, связанного с органическими компонентами. Рост содержания кальция в костной ткани происходит более плавно по сравнению с препаратом сравнения. Отмечали достоверный рост синтеза коллагена (>18,0 %), определяемого по содержанию оксипролина в гомогенате костной ткани.

Выводы. Таким образом, полученные данные дают основание считать, что благодаря новому комбинированному препарату разрабатываемая технология лечения остеопороза на его основе может оказаться более эффективной, чем принятые в настоящее время схемы, которые связаны с перегрузкой организма кальцием и довольно резким возрастанием минерализации костной ткани и, следовательно, увеличением хрупкости и ломкости костей.

ФАРМАКОДИНАМИКА И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ТКАНЯХ ТИЕНОПИРИМИДИНОВЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ

¹Бахтюков А.А., ¹Деркач К.В., ²Сорокоумов В.Н., ²Шпакова Е.А., ¹Кузнецова В.С., ¹Шпаков А.О.

¹ ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: bahtyukov@gmail.com;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии, 198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 26

Разрабатываемые нами тиено[2,3-d]-пиримидиновые производные (ТП) обладают способностью специфично взаимодействовать с аллостерическим сайтом, который локализован внутри трансмембранного тоннеля рецепторов гипофизарных гликопротеиновых гормонов — лютеинизирующего (ЛГ) и тиреотропного (ТТГ). Для того чтобы проникнуть в трансмембранный тоннель через образованное гидрофобными аминокислотами обращенное наружу преддверие этого тоннеля, ТП должны иметь липофильную природу, что накладывает ограничения на их растворимость. В связи с этим препараты ТП при внутрибрюшинном (в/б) введении используются в виде растворов в ДМСО, при пероральном введении — в виде масляной эмульсии. С помощью физико-химических методов изучали фармакокинетику трех ТП — ТПОЗ с активностью полного агониста рецептора ЛГ, ТПУ1 с активностью нейтрального антагониста рецептора ТТГ, а также ТПХ51 со сложным фармакологическим профилем. Так, ТПХ51 непосредственно после введения крысам (через 1 ч) проявляет свойства полного агониста рецептора ЛГ, а позднее (через 5 ч) функционирует уже как инверсионный агонист. В случае ТПОЗ оценивали в/б и пероральное введение препарата. С помощью аналитической обращенно-фазовой ВЭЖХ показано, что при в/б введении ТПОЗ самкам крыс его концентрация в крови выходит на плато через 180–270 мин и затем снижается, а при пероральном введении нарастание концентрации ТПОЗ продолжается до 360 мин, что обусловлено его постепенным всасыванием в желудочно-кишечном тракте. Оценка распределения ТПОЗ в тканях животных показала, что при пероральном введении содержание ТПОЗ нарастает более плавно, чем при в/б введении, достигая максимальных значений через 6 ч. Содержание ТПОЗ в яичниках при пероральном и в/б введении было сопоставимо с таковым в щитовидной железе (ЩЖ) и существенно меньше, чем в печени, многократно превосходя таковое в мозге. Таким образом, ТПОЗ обладает высокой биодоступностью для яичников, быстро поступает в печень, где утилизируется, и почти не поступает в мозг, что указывает на его низкую способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Максимум концентрации ТПУ1 в крови при его в/б введении крысам достигался через 60–120 мин и через 6 ч его содержание было очень низким (менее 6 % от максимальных значений). При пероральном введении ТПУ1 максимум его концентрации в крови достигался через 120–180 мин, через 6 ч содержание препарата составило 78 % от максимальных значений. Через 360 мин после введения ТПУ1 он накапливался в ЩЖ и печени и практически отсутствовал в мозге. Таким образом, ТПУ1 поступает в ЩЖ, где контролирует тиреоидогенез, и не поступает в мозг через ГЭБ. Соединение ТПХ51 имело низкую устойчивость в крови — через 5 ч после введения самцам крыс его концентрация снижалась в 5,4 раза. Это может указывать на его биodeградацию и конверсию в производное, наделенное свойствами инверсионного агониста рецептора ЛГ, что соответствует необычному профилю его фармакологической активности. Для установления структуры биологически активного деривата ТПХ51 необходимы дальнейшие исследования.

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

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИРИСТИЛИРОВАННОГО ФРАГМЕНТА ЛЕПТИНА 116–122 НА БАЗОВУЮ И СТИМУЛИРОВАННУЮ ГОНАДОТРОПИНОМ ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА У САМЦОВ КРЫС

Бахтюков А.А., Лебедев И.А., Кузнецова В.С., Деркач К.В., Шпаков А.О.

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: bahtyukov@gmail.com

В последние годы получены многочисленные свидетельства, что продуцируемые жировой тканью адипокины являются одними из ключевых регуляторов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и репродуктивных функций. Показано, что в мужском организме адипокин лептин при нормальных физиологических концентрациях повышает активность различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной (ГГТ) оси, опосредованно стимулируя нейроны, секретирующие гонадолиберин (GnRH), а также позитивно регулирует секреторную активность гонадотрофов гипофиза и стероидогенную функцию семенников. Все эти эффекты обусловлены присутствием в компонентах ГГТ оси рецепторов лептина и нижележащих звеньев лептиновых сигнальных каскадов. Применение препаратов полноразмерного лептина в клинике ограничено, что обусловлено его низкой стабильностью, проблемами с поступлением лептина в гипоталамус, основную мишень его действия, а также развитием лептиновой резистентности при длительной терапии. Альтернативой полноразмерному лептину является его фрагмент 116–122 (ФЛ), который содержит основные рецептор-связывающие детерминанты лептина и способен нормализовать метаболические показатели у животных с диетиндуцированным ожирением. Однако способность ФЛ влиять на стероидогенную функцию семенников, в том числе через посредство активации гипоталамических GnRH-секретирующих нейронов, не исследована. Целью работы было изучить эффекты однократного и трехдневного интраназального введения ФЛ (200 мкг/крысу) на уровень тестостерона в крови и экспрессию стероидогенных генов в семенниках у половозрелых самцов крыс Вистар, а также оценить стероидогенную активность ФЛ в условиях обработки животных хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ, 15 МЕ/крысу, п/к), стимулятором тестикулярного стероидогенеза, и антагонистом GnRH-рецептора цетрореликсом (75 мкг/кг, п/к), блокирующим функции гонадной оси. Показано, что при однократном введении ФЛ значительно повышает уровень тестостерона в крови. При трехдневном введении ФЛ усиливал стероидогенный эффект ХГЧ, хотя его собственный стероидогенный эффект затухал. При совместном применении ФЛ и ХГЧ повышали экспрессию гена *Star*, кодирующего ключевой белок стероидогенеза StAR, который отвечает за транспорт холестерина в митохондрии. Введение цетрореликса снижало уровень тестостерона и экспрессию гена *Star*, а также компенсаторно усиливало экспрессию гена рецептора лютеинизирующего гормона в семенниках. В условиях обработки GnRH-антагонистом потенцирующий эффект ФЛ на ХГЧ-индуцированную стимуляцию уровня тестостерона и экспрессию гена *Star* не проявлялся. Таким образом, ФЛ при однократном введении способен стимулировать стероидогенез в семенниках крыс, а при трехдневном введении вызывать потенцирование стероидогенного эффекта ХГЧ. Эффекты ФЛ, в том числе потенцирование эффекта гонадотропина, подавлялись в присутствии GnRH-антагониста, и это свидетельствует в пользу того, что действие ФЛ реализуется через посредство стимуляции гипоталамических GnRH-нейронов. Полученные данные указывают на перспективность разработки регуляторов гонадной оси на основе функционально активных фрагментов лептина и на эффективность их интраназального введения, позволяющего доставить препарат непосредственно к гипоталамическим нейронам.

Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 22-75-00130).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ БУСЕРИЛИНА НА СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА КИССПЕПТИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ *Danio rerio*

Блаженко А.А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: alexandrblazhenko@gmail.com

Гонадотропинрилизинг-гормон (ГнРГ) — эволюционно консервативный деканейропептид, который играет одну из ключевых ролей в регуляции репродуктивной функции млекопитающих. Молекулярная форма, известная как GnRH2 ([His5 Trp7 Tyr8], также известная как куриный GnRH II), широко распространена у позвоночных, в том числе и у *Danio rerio*. Однако влияние GnRH2 на содержание нейропептидов в головном мозге *Danio rerio* изучено не до конца. Таким образом, в настоящем исследовании нашей целью было изучить влияние аналога агониста ГнРГ (бусерилина) на концентрацию кисспептина в различных отделах головного мозга *Danio rerio*.

Материалы и методы. Все манипуляции с животными были проведены в соответствии с нормами Этического комитета Института экспериментальной медицины. В нашем эксперименте было использовано 176 экземпляров Данио рерио возрастом 6–8 месяцев (жизненный цикл до 5 лет) фирмы «Аква Питер» и выращенных в ФГБНУ «ИЭМ» — *Danio rerio*, дикий тип (wildtype), а также хищник (*Hypsophrys nicaraguensis*) фирмы «Аква Питер». Для тестирования использовали интактных животных после двухнедельного периода адаптации к помещению и аквариумам водоизмещением 40 л по 20–30 рыб в каждом. Температуру воды 23–25 °С поддерживали постоянно. Животных содержали в стандартных условиях светового режима (8.00–20.00) при температуре помещения 22 ± 2 °С, дважды в день стандартным кормом tetramin tropical flakes.

Способ анестезии модельного организма *Danio rerio* для проведения доклинических исследований включает: предварительно в отдельном резервуаре объемом 1 литр приготавливают анестезирующий раствор, состоящий из аквариумной воды и добавляют в нее 1 мл 2 % раствора лидокаина, после чего аквариумным сачком перенося особь *Danio rerio* в резервуар, где в течение 5–6 минут до потери ориентировочного рефлекса у рыбы и полного ее обездвиживания.

Фармакологические препараты. Были использованы агонист ГнРГ (бусерилин), который вводился двумя способами (интракраниально и внутрисосудистым методом), при каждом методе введения использовалось по 2 дозировки препарата (1 и 4 pmol, 2 и 8 pmol соответственно).

Проводили интракраниальное введение препарата бусерилина и внутрисосудистое. Анестезированных животных помещали на губку, смоченную водой, и производили инъекцию шприцем Гамильтона по средней линии на границе теленцефалон–диэнцефалон, а также ретроорбитально.

Образцы переднего и среднего мозга были гомогенизированы с помощью криомилла (Cryomill, Retsch, Германия). Гомогенизированный материал суспензировали в стандартном PBS, а затем анализировали с помощью набора для тестирования ELISA и считывающего устройства (Synergy 2, Biotec, США).

Результаты и обсуждение. В контрольной группе наибольшая концентрация нейропептида кисспептина определялась в переднем мозге после внутрисосудистого введения. Наименьшее содержание было зарегистрировано в переднем мозге после интракраниального введения раствора NaCl 0,9 %. После введения бусерилина в дозировке 1 pmol интракраниальным методом было отмечено наименьшее содержание кисспептина в переднем и среднем мозге *Danio rerio*, что примерно в половину меньше, чем в контрольной группе. При увеличении дозировки до 4 pmol

концентрация кисспептина при интракраниальном введении также увеличивалась. При увеличении первичных дозировок в 2 раза и внутрисосудистом введении концентрация кисспептина значимо в этих двух группах не отличалась. Данные результаты позволяют предположить наличие зависимости содержания кисспептина в головном мозге от способа введения бусерилина и от вводимой дозировки.

ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Брусина М.А., Кубарская Л.Г., Пиотровский Л.Б.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: mashasemen@gmail.com

NMDA-рецепторы обеспечивают физиологическое функционирование нервной системы и модулируют нейротрансмиссию. Слишком интенсивное воздействие глутамата или применение агонистов глутаматных рецепторов может привести к перевозбуждению нейронов и переходу в состояние эпилептиформной активности, сопровождающейся развитием судорог. При появлении конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов начала активно изучаться возможность их применения в качестве противосудорожных средств. И к настоящему моменту значительный объем экспериментальных данных свидетельствует о выраженном противосудорожном действии антагонистов NMDA-рецепторов, однако их применение остается ограниченным в связи с токсическими эффектами. Поэтому поиск новых селективных антагонистов глутаматных рецепторов остается актуальной задачей. Интерес к поиску новых антиконвульсантов на основе антагонистов NMDA-рецепторов объясняется также предположением об эффективности этих веществ при некоторых ранее резистентных к терапии формах судорожных расстройств.

Представлены результаты исследования противосудорожной активности одного из возможных пролекарств для лигандов NMDA-рецепторов на основе производных имидазол-4,5-дикарбонической кислоты (ИДК): N⁴,N⁵-(диметил)-2-пропилимидазол-4,5-карбоксамид (ИЭМ-2311) и N⁴,N⁵-(диметил)-2-изопропилимидазол-4,5-карбоксамид (ИЭМ-2334), на модели судорог, вызванных введением NMDA.

Экспериментальное исследование выполнено на 32 беспородных мышцах-самцах массой 25–30 г. ИЭМ-2311 вводили внутривентриально в дозах 20 и 50 (мг/кг), ИЭМ-2334 50 мг/кг за 10 мин до конвульсанта (NMDA 200 мг/кг (ЕД99), внутривентриально). Контрольной группе вводили только раствор NMDA. Фиксировали долю возникновения клонико-тонических судорог и наступления летальных исходов, оценивали латентный период, стереотипию, тремор, «дикий бег», парциальные судороги, регистрировали позу Штрауба. Показано, что исследованные производные ИДК проявляли противосудорожную активность различной степени выраженности. ИЭМ-2311 в дозе 20 мг/кг достоверно снижал долю животных, у которых развивались клонико-тонические судороги, не влияя при этом на величину латентного периода развития судорог. В дозе 50 мг/кг ИЭМ-2311, напротив, увеличивал латентный период наступления судорог в 11,5 раза по сравнению с контролем, не влияя при этом на долю животных, у которых развивались центральные судороги с летальным исходом. ИЭМ-2334 в дозе 50 мг/кг достоверно снижал долю животных, у которых развивались судороги, и увеличивал латентный период в 6,4 раза. Следует отметить, что ИЭМ-2311 и ИЭМ-2334 по своей химической структуре представляют собой изомеры, отличающиеся заместителем в положении 2 имидазольного цикла: неразветвленный и разветвленный пропильный радикал соответственно. При этом они проявляют различное противосудорожное действие. Так, в одинаковой дозе (50 мг/кг) латентный период наступления судорог при профилактическом применении данных веществ различается в 1,8 раза. Судороги нецентрального генеза и тремор статистически чаще были зафиксированы для ИЭМ-2311, а стереотипия для ИЭМ-2334.

Таким образом, на модели судорог, вызванных введением NMDA, показано, что производные ИДК обладают противосудорожным действием различной степени. На противосудорожный эффект оказывает влияние заместитель в положении 2 имидазольного цикла.

Работа выполнена по ГЗ FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022–2025.

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Брусина М.А., Кубарская Л.Г., Пиотровский Л.Б.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: mashasemen@gmail.com

Поиск веществ, обладающих высокой анальгетической активностью, является одной из основных проблем современной медицины.

Не последнюю роль в формировании болевых реакций играют глутаматные рецепторы, в частности NMDA-подтип. Исследование активности лигандов NMDA-рецепторов в контексте антиноцицептивной системы может привести к созданию новых анальгетических препаратов с отличным от многих других анальгетиков механизмом действия.

Ряд производных имидазол-4,5-дикарбоневой кислоты проявили свойства лигандов NMDA-рецепторов в *in vitro* и *in vivo* исследованиях. Представленная работа посвящена изучению анальгетической активности производных имидазол-4,5-дикарбоневой кислоты: N⁴,N⁵-(диметил)-2-пропилимидазол-4,5-карбоксамид (ИЭМ-2311) и N⁴,N⁵-(диметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]-имидазол-2,3-карбоксамид (ИЭМ-2312) в тесте тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду.

Экспериментальное исследование выполнено на 56 беспородных мышах-самцах массой 25–30 г. Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозах 20 (ИЭМ-2311), 20, 50 и 100 мг/кг (ИЭМ-2312). Контрольная группа получала физиологический раствор. В качестве препаратов сравнения были использованы анальгетики неизбирательного действия — анальгин (100 мг/кг, внутримышечно) и кеторолак (1,5 мг/кг внутримышечно). Тест тепловой иммерсии хвоста проводили через 20 минут после инъекции. Болевое раздражение моделировали погружением хвоста в горячую воду температурой 47 °С (45–50 °С). Регистрировали латентный период отдергивания хвоста. Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Тест тепловой иммерсии хвоста основан на спинальном флексорном рефлексе в ответ на погружение хвоста в горячую воду. Вследствие того, что площадь раздражения большая и нагревание кожной поверхности протекает стремительно, не происходит активации терморецепторов, а сразу активируются С-волокна полимодальных ноцицепторов, Аб-волокна полимодальных ноцицепторов, полимодальные ноцицепторы и высокопороговые механорецепторы. Таким образом, в отличие от других болевых тестов, данный метод чувствителен к действию слабых анальгетиков.

На вышеописанной модели исследованные вещества проявляли анальгетическую активность различной степени выраженности. Достоверное увеличение латентного периода реакции на термическое раздражение отмечено для ИЭМ-2311 в дозе 20 мг/кг и для ИЭМ-2312 в дозах 50 и 100 мг/кг. Наиболее выраженный эффект, превосходящий в 2 раза эффект анальгина и сравнимый с эффектом кеторолака, отмечен для соединения ИЭМ-2312 в дозе 100 мг/кг. Введение препарата в данной дозе позволяет увеличить латентный период реакции в 2,9 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, на модели тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду показано, что производные имидазол-4,5-дикарбоневой кислоты обладают выраженным анальгетическим действием.

Работа выполнена по ГЗ FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022–2025.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАПРОТА В ТЕРАПИИ АСТЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОСТДЕТОКСИКАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Востриков В.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: 79211807410@yandex.ru

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании изучалась эффективность препарата Метапрот в качестве антиастенического средства у 40 пациентов в возрасте от 40 до 43 лет ($41,2 \pm 1,7$) с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде, перенесших синдром отмены алкоголя средней степени тяжести. Верификация алкогольной зависимости основывалась на клинической картине, анамнестических сведениях и психологических тестах (тест МПА, методика Холмса и Раге). Динамику психологического состояния пациентов оценивали с использованием батареи стандартных психологических тестов: уровень невротизации (тест Л.И. Вассермана), уровень тревожности (тест Спилбергера), шкала депрессии Гамильтона (HDRS), самооценки самочувствия по тесту САН (самочувствие, активность, настроение), степени выраженности влечения к алкоголю.

При курсовом приеме препарата к концу исследования отмечено снижение уровня невротизации на 30,3 % (в группе плацебо — на 23,1 %); незначительное снижение ситуативной тревожности на 8,6 % (в группе плацебо — на 7,3 %) и личностной тревожности на 23,9 % (в группе плацебо — на 8,6 %); нивелирование депрессивного состояния (в группе плацебо — малый депрессивный эпизод); выраженное улучшение на 10,5 % самочувствия (в группе плацебо — на 1,8 %), на 15,5 % активности (в группе плацебо — на 10,7 %) и снижение настроения на 3,8 % (в группе плацебо — повышение на 2,1 %); снижение влечения к алкоголю на 19,9 % (в группе плацебо — на 15 %).

Проведенное исследование Метапрота показало своеобразную эффективность препарата: значимое, на 35,9 %, снижение невротизации к 7-у дню с сохранением динамики снижения к концу курса до 30,3 %; снижение ситуативной тревожности на протяжении всего курса на 8,6 %, а личностной тревожности к концу исследования — на 23,9 %; нивелирование депрессивного состояния к концу курса на 33,7 %; улучшение самочувствия и возрастание активности уже к 7-у дню и снижение настроения к концу курса; снижение влечения к алкоголю к 7-у дню на 15,1 % и к концу курса — на 19,9 %.

На основании полученных данных, курс приема Метапрота, учитывая его выраженное анксиолитическое действие, целесообразно начинать непосредственно с момента окончания детоксикации. Рекомендуемый курс применения препарата в постабстинентный период 15–20 дней. Следует отметить, что использование Метапрота должно быть индивидуально и дозозависимо.

МЕСТО ГИПОКСЕНА В ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Востриков В.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: 79211807410@yandex.ru

В открытом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании проводилось изучение эффективности препарата Гипоксен® в качестве антиастенического средства у 40 пациентов в возрасте от 40 до 43 лет ($41,2 \pm 1,7$) с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде, перенесших синдром отмены алкоголя средней степени тяжести. Верификация алкогольной зависимости основывалась на характерной клинической картине, анамнестических сведениях, психологических тестах (тест мотивации потребления алкоголя, методика Холмса и Раге на определение стрессоустойчивости и социальной адаптации). Психологическое состояние пациентов в динамике оценивали с использованием пакета стандартных психологических тестов: тест Л.И. Вассермана (уровень невротизации), тест Спилбергера (уровень тревожности), шкала депрессии Гамильтона (HDRS), самооценки самочувствия по тесту САИ (самочувствие, активность, настроение), степени выраженности влечения к алкоголю.

Первичные критерии эффективности Гипоксена верифицировались статистически значимым снижением и/или редукцией аффективных расстройств. Достоверность различий оценивалась по *t*-критерию Стьюдента для попарно сопряженных вариантов. Гипоксен вводили внутрь, 2 раза в сутки (утро-день) в дозе 0,25 г, курсом в 14 дней. Частота, дозировка и временные условия введения плацебо (идентичная желатиновая капсула с крахмалом) соблюдались те же, что и в исследуемой группе.

Проведенное исследование показало в целом положительное и эффективное действие Гипоксена на динамику изменения психологических показателей у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в постабстинентном периоде. При этом отмечены значимое снижение уровня тревожности, выраженное, в 2–4 раза, повышение уровней самочувствия и настроения, выраженное, до 41 %, снижение влечения к алкоголю.

Снижение выраженности аффективных расстройств, симптомов астения и влечения к алкоголю, значительное улучшение самочувствия и повышение активности позволяют предполагать в дальнейшем положительную динамику этих показателей, что может способствовать формированию у пациентов стойких положительных эмоций. Учитывая полученные результаты, высокую степень переносимости и безопасности препарата, готовность и заинтересованность пациентов принимать его в качестве компонента комбинированной терапии данного заболевания и достаточно быстрое наступление тимолептического и анксиолитического эффектов, препарат Гипоксен может иметь высокую перспективу применения в наркологии как компонент комплексной терапевтической программы постабстинентного состояния при синдроме зависимости от алкоголя.

СЛУЧАИ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ КОРТЕКСИНА У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В ПОСТАБСТИНЕНТНОМ ПЕРИОДЕ

Востриков В.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: 79211807410@yandex.ru

Пациент, 38 лет, поступил в стационар ГУЗ Ленинградский областной наркологический диспансер с диагнозом: синдром зависимости от алкоголя II стадии, синдром отмены алкоголя средней степени.

Анамнез жизни. Наследственность отягощена алкоголизмом отца, раннее развитие без особенностей, в школу пошел с 7 лет, окончил 8 кл., далее проходил обучение в ГПТУ, получил специальность электрослесаря. В армии служил с 1985 по 1987 г. На момент госпитализации не работал. В медицинский вытрезвитель доставлялся неоднократно, не судим. Холост, детей нет.

Перенесенные заболевания. Простудные заболевания, хронический бронхит курильщика, перенес в детстве пневмонию. Неоднократно отмечались ЧМТ легкой степени без потери сознания. Впервые в январе 2005 г. в состоянии абстиненции испытывал слуховые галлюцинации — шум в ушах, невнятные голоса и музыку, появляющиеся вечером и усиливающиеся по интенсивности к ночи.

Анамнез заболевания. Алкоголизируется с 14 лет, злоупотребляет с 1987 г., псевдозапой с 1993 г. до 2–3 дней. Запой с 1997 г., длительностью до 14 дней, светлые промежутки до 30 дней. Обсессивно-компульсивное влечение сформировано к 1997 г. Синдром отмены представлен психосоматической формой и выраженным компульсивным влечением. Утрата количественного контроля с 1998 г., ситуационного — с 2001 г. Палимпсесты и амнезии отмечаются с 2000 г. Толерантность до 1,0 л водки. Форма опьянения — эйфорическая. Употребляет алкогольные суррогаты (технические спирты, самогон, денатураты). Спонтанные ремиссии до 2–3 мес., редкие. На учете нарколога состоит с 2002 г., ранее лечился в стационаре ЛОНД 5 раз, ремиссии короткие. Длительность последнего запоя перед поступлением в стационар составляет 14 дней.

На 4-й день купирования синдрома отмены алкоголя больной отметил появление шума в ушах, шепот женского голоса, слабо звучащую музыку. Галлюцинаторные переживания появлялись к вечеру и усиливались ночью. С 5-го дня лечения назначен кортексин (монотерапия, в/м по 2 мл раствора один раз в день курсом в 15 дней). На 3-й день введения кортексина больной отметил значительное снижение слуховых галлюцинаторных эпизодов, которые полностью купированы к 4-му дню введения кортексина. Выписан в удовлетворительном состоянии через 3 нед. по окончании курса лечения.

Пациент, 54 года, поступил в стационар ГУЗ Ленинградский областной наркологический диспансер с диагнозом: синдром зависимости от алкоголя II стадии, синдром отмены средней степени.

Анамнез жизни. Наследственность отягощена алкоголизмом деда по линии матери, раннее развитие без особенностей, в школу пошел с 7 лет, окончил 8 кл., далее проходил обучение в ПТУ, получил специальность тракториста. В армии служил с 1969 по 1972 г. На момент госпитализации не работал. В медицинский вытрезвитель доставлялся дважды, не судим. В разводе, имеет взрослого сына.

Перенесенные заболевания. Простудные заболевания, хронический бронхит курильщика. Дважды отмечались ЧМТ без потери сознания, по поводу которых за медицинской помощью не обращался. С 1999 г. стал отмечать шум в ушах, который не изменялся по интенсивности в течение суток и не зависел от приема спиртного. По поводу патологии слуха никуда не обращался и нигде

не обследовался. Шум в ушах со временем усилился, но больной научился отстраняться от шума и не обращать на него внимания.

Анамнез заболевания. Алкоголизируется с 12 лет, злоупотребляет с 1974 г., псевдозапой с 1977 г. до 3–4 дней. Запой с 1980 г., длительностью до 15 дней, светлые промежутки до 30 дней. Обсессивно-компульсивное влечение сформировано к 1980 г. Синдром отмены представлен сомато-неврологической формой. Утрата количественного контроля с 1980 г., ситуационного — с 1987 г. Палимпсесты и амнезии отмечаются с 1985 г. Суточная толерантность снизилась за последние 5–6 лет с 1 л водки до 0,5 л. Форма опьянения — амнестическая. Употребляет алкогольные суррогаты (технические спирты, самогон). Спонтанные ремиссии до 1–1,5 мес., редкие. На учете у нарколога состоит с 2004 г., ранее не лечился. Длительность последнего запоя перед поступлением составляет 14 дней.

После купирования синдрома отмены алкоголя, на 6-й день введения Кортексина® (монотерапия, в/м по 2 мл раствора 1 раз в день, курсом 15 дней) неожиданно для себя отметил значительное снижение шума в ушах, стал более отчетливо слышать. По окончании приема препарата шум в ушах снизился до легкого «шелеста». Выписан в удовлетворительном состоянии через 4 нед. по окончании курса лечения с рекомендацией наблюдения у отоларинголога по месту жительства.

МЕСТО ЦИТОФЛАВИНА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

¹Востриков В.В., ²Павленко В.П.

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: 79211807410@yandex.ru;

² Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, 030019, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 70, e-mail: pavlenko@zkgmu.kz

Дизайн исследования представлен открытым двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным сравнительным клиническим исследованием. Изучалась эффективность препарата Цитофлавин® в качестве антиастенического средства у 30 больных мужского пола в возрасте от 39 до 42 года ($40,3 \pm 1,2$) с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде, перенесших синдром отмены алкоголя средней степени тяжести и в период ремиссии (не менее 1 мес.). Верификацию алкогольной зависимости проводили на основе клинической картины, анамнестических сведений и психологических тестах (тест мотивации потребления алкоголя, методика Холмса и Раге на определение стрессоустойчивости и социальной адаптации). Психологическое состояние больных в динамике оценивали с использованием пакета стандартных психологических тестов: тест Л.И. Вассермана (уровень невротизации), тест Спилбергера (уровень тревожности), шкала депрессии Гамильтона (HDRS), самооценки самочувствия по тесту САН (самочувствие, активность, настроение), степени выраженности влечения к алкоголю.

Первичные критерии эффективности Цитофлавина верифицировались статистически значимым снижением и/или редукцией аффективных расстройств. Достоверность различий оценивалась по *t*-критерию Стьюдента для попарно сопряженных вариантов. Цитофлавин вводили в/в капельно в течение 40–60 мин, 1 раз в сутки в дозе 10 мл в 250 мл 0,9 % раствора NaCl, курсом 5 дней. Частота, дозировка и временные условия введения плацебо (250 мл 0,9 % раствора NaCl) соблюдались те же, что и в исследуемой группе.

Проведенное исследование показало неоднозначное действие Цитофлавина в исследуемых группах на динамику изменения психологических показателей в постабстинентном и ремиссионном периодах:

- снижение невротизации, ситуативной тревожности и влечения к алкоголю в постдетоксикационной и возрастание в ремиссионной группах;
- выраженное снижение личностной тревожности и депрессивного состояния;
- выраженные улучшение самочувствия, повышение активности;
- повышение настроения в постдетоксикационной и снижение в ремиссионной группах.

Неоднозначное влияние Цитофлавина в выделенных группах позволяет предположить, что положительное действие препарата в постабстинентной группе может объясняться достаточно выраженными нарушениями гомеостаза обменно-энергетических процессов в организме после длительной алкоголизации и составом препарата, позволяющим быстро восстанавливать данные нарушения. Отрицательное действие препарата в ремиссионной группе — наличием стабильного (сбалансированного) состояния гомеостаза, когда введение достаточно энергетически активного препарата вызывает нарушения в регулирующих системах.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТАУКАРДИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННЫЙ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Гаврилов Н.А., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: alekber@mail.ru

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

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

Материал и методы. В исследовании использовали модель неонатального стрептозотоцинового сахарного диабета 2-го типа у крыс [20]. Индукция СД2 проводилась путем однократного интраперитонеального введения стрептозотоцина, растворенного в цитратном буфере (рН 5,5), в дозе 65 мг/кг новорожденным крысам-самцам линии Wistar в возрасте 4–5 дней. Глобальная ишемия-реперфузия сердца была воспроизведена у взрослых крыс-самцов (8 особей) на аппарате Лангендорфа для исследования изолированного сердца. Крысам опытной группы за 10 дней до операции внутривенно вводили таукардин (ИЭМ-1660) в дозе 5 мг/кг 1 раз в день. После фиксации в формалине и стандартной парафиновой проводки сердца готовили парафиновые срезы задней стенки левого желудочка, которые затем окрашивали гематоксилином-эозином. Реактивные изменения тканей определяли при анализе продольных срезов миокарда, что необходимо для установления поперечной исчерченности миофибрилл, расположенных в цитоплазме мышечных клеток при помощи программы Imagescope («Электронный анализ», Россия)

Результаты. Признаков лизиса цитоплазматических структур кардиомиоцитов у интактных крыс ($n = 5$) не отмечали. После острой экспериментальной ишемии площадь цитоплазмы с признаками лизиса составила $24137,0 \pm 2001,2$ мкм², или $83,8 \pm 5,1$ %. После терапии препаратом таукардин (ИЭМ-1660) площадь цитоплазмы с признаками лизиса уменьшилась до $3165,8 \pm 721,0$ мкм², что составило $8,5 \pm 1,9$ % ($p < 0,05$). Выявленное значительное уменьшение площади лизиса цитоплазмы мышечных клеток сердца можно объяснить сохранением (или повышением) у препарата таукардина ряда свойств его прекурсора — таурина. Механизм действия последнего обычно связывают с участием в обмене ферментов, влияющих на образование митохондриальных цитохромов и стабилизацией мембран клеток. Предварительное исследование эффектов таукардина выявило его гипогликемическое действие.

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

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ И ЦИТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЭСТРОГЕНОВ

¹Галкина О.В., ²Зорина И.И., ¹Ещенко Н.Д.

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, e-mail: o.v.galkina@spbu.ru

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

К настоящему времени накоплено огромное количество данных о широком спектре биологических свойств эстрогенов. Они участвуют в работе мочеполовой, сердечно-сосудистой, опорной и нервной систем. Хорошо известно, что эстрогены влияют на многие когнитивные процессы, снижают риск развития неврологических заболеваний, уменьшают гибель клеток при различных инсультах или нейротравмах, вызванных в том числе и развитием окислительного стресса. Нейропротекторный эффект эстрогенов и их аналогов в диапазоне концентраций 0,1 нМ до 50 мкМ частично может осуществляться через активацию их рецепторов, которые экспрессируются в различных отделах головного мозга. В дополнение к этому показано альтернативное действие, вовлекающее также и антиоксидантный эффект эстрогенов. Как известно, в основе патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний лежит интенсификация свободнорадикальных процессов (СРП). Поэтому поиск соединений, обладающих антирадикальной активностью и способных проникать через гематоэнцефалический барьер, представляется весьма актуальным.

В данной работе проведено исследование соединений — производных стероидных эстрогенов (группы 6 α -, 8 α -, 13 α - и др. аналогов эстрадиола), синтезированных на кафедре химии природных соединений химического факультета СПбГУ. Для выявления среди них веществ, способных тормозить процессы свободнорадикального окисления, нами использованы различные экспериментальные подходы. Антирадикальную и антиоксидантную активность определяли *in vitro* в различных модельных системах (в системе, генерирующей супероксид, с использованием стабильного радикала ДФПГ, хемилюминесценции рибофлавина, на культурах клеток, при стимуляции СРП в цельной крови и гомогенатах коры головного мозга). В экспериментах *in vivo* влияние синтетических аналогов эстрадиола на интенсивность СРП определяли по изменению количества продуктов перекисного окисления липидов в головном мозге и других тканях крыс. В качестве препаратов сравнения использовали ряд классических антиоксидантов и 17 α -этинилэстрадиол.

Выявленные в ходе работы антиоксидантные и цитопротекторные свойства аналогов эстрогенов представляют особый интерес для поиска терапевтических подходов при лечении различных нейродегенеративных заболеваний, что открывает дальнейшие перспективы для их исследования. В дальнейшем эти соединения могут послужить основой для структурных модификаций стероидов с целью создания на их базе лекарственных препаратов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ АНАЛОГОВ КИССПЕПТИНА МЛЕКОПИТАЮЩИХ И КИССПЕПТИНА-10 НА *DANIO RERIO*

Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А., Лебедев В.А., Казаков С.В., Байрамов А.А.,
Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Пюрвеев С.С., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Цель — изучить действие аналогов кисспептина млекопитающих и Kiss 10 на тревожно-фобические состояния в тесте новизны у *Danio rerio*.

Методы. Тест стресса новизны. Для экспериментов оценки новизны применяли стандартный просмотровый аквариум, который используется для изучения тревожно-фобических реакций у *Danio rerio*. Рыбка помещалась сначала в мерный стакан с растворенным фармакологическим веществом (или водой) на 5 минут, затем в предстартовый аквариум с водой на 5 минут и далее в просмотровый аквариум на 6 минут, где регистрировали двигательную активность за опыт (длина трека рыбы), число переходов в верхнюю и нижнюю половины аквариума и время нахождения в них. Автоматически регистрировали число и время паттернов «фризинг» (обездвиживание или «примерзание») за опыт, которые обычно наблюдаются при стрессе новизны и отражают уровень тревожности животного.

Результаты. В процессе проведения экспериментов были установлены типичные поведенческие реакции на новизну (то есть на помещение животного в просмотровый аквариум). Как правило, рыба находилась в это время в нижней части просмотрового аквариума и совершала небольшие перемещения вдоль него). На фоне действия аналогов кисспептина Kiss1 мы получили следующие данные: В сравнении с контролем у KS4 в дозе 0,1 мг/л отмечались снижение числа фризингов в 1,4 раза, времени фризинга в 1,4 раза, длины траектории в 1,4 раза. Число переходов в верхнюю часть аквариума увеличивалось в 1,5 раза. В дозе 0,01 мг/л уменьшались число фризингов в 1,5 раза, время фризинга в 1,5 раза, длина траектории в 3 раза. У KS5 в дозе 0,1 мг/л уменьшались число фризингов в 1,6 раза, время фризинга в 1,6 раза, длина траектории в 1,17 раза. Увеличивалось число переходов в верхнюю часть аквариума в 1,5 раза. В дозе 0,01 мг/л уменьшались число фризингов в 3 раза, время фризинга в 2,8 раза, длина траектории в 2,8 раза. У KS6 в дозе 0,1 мг/л уменьшались число фризингов в 2,7 раза, время фризинга в 2 раза, длина траектории в 2,5 раза. Увеличивалось число переходов в верхнюю часть аквариума в 2,5 раза. В дозе 0,01 мг/мл снижались число фризингов в 2,6 раза, время фризинга в 2,6 раза, длина траектории в 1,7 раза. У KS7 в дозе 0,1 мг/л уменьшались число фризингов в 1,7 раза, время фризинга в 1,4 раза, длина траектории в 1,3 раза. Увеличивалось число перемещений в верхнюю часть аквариума в 1,6 раза. В дозе 0,01 мг/л снижались число фризингов в 1,7 раза, время фризинга в 1,4 раза, длина траектории в 1,6 раза. У KS8 в дозе 0,1 мг/л снижались число фризингов в 1,6 раза, время фризинга в 1,7 раза, длина траектории в 1,6 раза. В дозе 0,01 мг/л снижались число фризингов в 2,3 раза, время фризинга в 2,2 раза, длина траектории в 1,8 раза. У KS9 в дозе 0,1 мг/л снижались число фризингов в 2 раза, время фризинга в 2 раза, длина траектории в 1,2 раза. В дозе 0,01 мг/л снижались число фризингов в 1,5 раза, время фризинга в 1,5 раза, длина траектории в 1,6 раза. У KISS10 в дозе 0,1 мг/л наблюдали снижение числа фризингов в 1,6 раза, время фризинга в 1,5 раза, длины траектории в 1,4 раза. Наблюдалось увеличение переходов в верхнюю часть аквариума в 2,7 раза. В дозе 0,01 мг/л снижались число фризингов в 1,7 раза, время фризинга в 1,6 раза, длина траектории в 1,3 раза. Наблюдалось увеличение числа траектории в 1,3 раза. Аналоги кисспептина млекопитающих Cloud Clone (США) в дозе 0,01–1 мг

на 1 л воды вызывали сходную картину поведения у рыб в ответ на новизну. В то же время мы не обнаружили особой разницы в сравнении с феназепамом (0,5–1 мг на 1000 мл воды).

Вывод. Резюмируя полученные показатели, мы пришли к выводу, что аналоги кисспептина KISS1 млекопитающих снижают тревожно-фобические реакции на новизну у *Danio rerio*. Судя по всему, кисспептин участвует не только в модуляции 5-HT-зависимого поведения у *Danio rerio*, но и ГАМК-ергической системы, как и транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Наиболее показательные результаты продемонстрировал KS6 в дозе 0,1 мг/л.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Губарева Л.И., Бочкарева К.С., Бочкарев И.А., Водолажская М.Г., Агаркова М.К.

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», 355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1,
e-mail: l-gubareva@mail.ru

Актуальность темы обусловлена ростом распространенности головной боли напряжения (ГБН) как в России, так и за рубежом. В российской популяции удельный вес головных болей напряжения в структуре всех видов головной боли достигает 70–78 %; среди лиц, страдающих ГБН, 65–80 % составляют женщины (Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С., 2005; Сорокина Н.Д. и соавт., 2018). Не менее важно то, что пик распространенности ГБН приходится на трудоспособный возраст, поэтому изучение этого вопроса является социально значимым. Стоит отметить, что достаточно часто ГБН сочетается с тревожно-депрессивным расстройством (ТДР). Учитывая тот факт, что и в генезе, и в хронизации ГБН предполагается активное вовлечение центральных структур, целью исследования было изучение функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) больных, страдающих головной болью напряжения и тревожно-депрессивным расстройством.

Обследовано 172 пациента, обратившихся к врачу неврологу, в том числе 55 мужчин и 117 женщин. 114 пациентов, предъявляющих жалобы на головную боль напряжения, составили основную (опытную) группу. Контрольную группу составили 58 человека, которые соматически и неврологически были практически здоровы. Возраст обследуемых — 22–55 лет. Критериями включения больных в исследование были: подтвержденный клинический диагноз эпизодической или хронической ГБН — G44,2 и тревожно-депрессивное расстройство — F41.3, длительность анамнеза более 6 месяцев; отсутствие тяжелых текущих соматических и/или психических заболеваний; среднее и/или высшее образование. Функциональное состояние центральной нервной системы определяли методом компьютерной хронорефлексометрии с помощью прибора УПФТ-1/30 «Психофизиолог», используя методику СЗМР — сложную зрительно-моторную реакцию. Достоверность различий определяли по Стьюденту, используя программу Statistica for Windows 6.0.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что ГБН в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством приводит к снижению уровня сенсомоторных реакций, особенно у мужчин ($p < 0,05$). У женщин отмечали повышение возбудимости ЦНС, судя по возрастанию по сравнению с контрольной группой числа упреждающих стимулов ($p < 0,05$). Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает тот факт, что хронизация ГБН в сочетании с ТДР вызывает диаметрально противоположные реакции со стороны ЦНС: у женщин преобладают процессы возбуждения, о чем свидетельствуют повышение скорости реакции на зрительный сенсорный раздражитель, снижение среднеквадратичного отклонения, моды и повышение стабильности выполнения СЗМР ($p < 0,05$). У мужчин значимо снижается число упреждающих стимулов, время зрительно-моторной реакции возрастает, уровень бысродействия снижается, что приводит к снижению интегрального показателя надежности функционирования ЦНС. Разнонаправленность временных параметров реакции ЦНС на ГБН в сочетании с ТДР требует проводить коррекцию и лечение с учетом гендерного, персонифицированного подхода.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА У КРЫС

¹Далиев Б.Б., ^{1–3}Лебедев А.А., ¹Бычков Е.Р., ¹Мызников Л.В., ^{1,3}Лебедев В.А., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: bahodirdaliev@gmail.com

² Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы,
199178, Россия, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А;

³ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики,
190103, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А

Актуальность. Поиск новых соединений, обладающих антиаддиктивной активностью, является важной задачей современной психофармакологии. Одним из перспективных классов химических соединений, обладающих нейротропными эффектами, являются производные кумарина. В настоящее время нами проводится фармакологический анализ действия новых синтетических производных кумарина на центральную нервную систему.

Цель — изучение антиаддиктивной и противотревожной активности новых синтетических соединений кумарина.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар весом 280–320 г. Использовали методы «Открытое поле», «Marble-test» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Изучено действие 12 производных кумарина — LVM-077, LVM-078, LVM-091, LVM-092, LVM-096, LVM-099, LVM-S144, LVM-318, LVM-319, LVM-321, ИЗМ-2885, ИЗМ-2886. Препараты вводили внутрибрюшинно крысам в дозах 10 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 ИЗМ-2886, LVM-092, LVM-S144, вызывали 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 ИЗМ-2886, LVM-092, LVM-S144 наблюдался выраженный эффект в обеих дозировках, в 2 раза больше по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» препараты в дозе 10 мг/кг не вызывали достоверных изменений, однако после введения LVM-S144 и ИЗМ-2886 в дозе 25 мг/кг животные на 25–30 % больше времени проводили в закрытых рукавах лабиринта, по сравнению с контрольной группой 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, ИЗМ-2886, LVM-S144 в дозе 10 мг/кг с достоверным эффектом. Препараты ИЗМ-2885, LVM-318, LVM-091, LVM-092, LVM-096 достоверного эффекта 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, ИЗМ-2886 ($p \leq 0,05$). Полученные 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 данного фармакологического класса.

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ (LID)

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

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: archegurrez@yandex.com;

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

Актуальность. Изучение синдрома паркинсонизма и болезни Паркинсона (БП) является важной задачей, направленной на разработку более эффективных методов лечения и улучшение качества жизни пациентов. Наиболее часто используемым средством для лечения (БП) является леводопа, назначаемая в сочетании с карбидопой. Несмотря на то, что леводопа является золотым стандартом в лечении БП при длительном приеме она сопровождается побочными эффектами.

Исследуемые вещества — производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК), относятся к принципиально новому классу NMDA-лигандов, не являющихся каналоблокаторами. Их эффект реализуется за счет взаимодействия с узнающим сайтом NMDA-рецептора, что позволяет предполагать их более высокую безопасность по сравнению с ранее существующими лекарственными средствами данной фармакологической группы. В России для терапии БП зарегистрирован только один неконкурентный NMDA-блокатор — амантадин. В настоящее время амантадин и другие исследуемые лиганды NMDA-рецепторов являются наиболее актуальными способами избавления от индуцированной леводопой дискинезии (Levodopa-induced dyskinesia, LID).

Цель — изучение антидискинетического действия ИДК ИЭМ2295 и ИЭМ2296.

Методы. Экспериментальная модель основывается на токсическом действии 6-гидроксидофамин на мозговую ткань крыс. Каждая группа оценивалась по 3 критериям, нарушениям двигательных функций: дискинезия конечностей, осевая дискинезия и жевательная дискинезия. Оценка выраженности двигательных функций проводилась по шкале от 0 до 4 баллов на 35-й, 70-й, 105-й и 140-й минутах после введения вышеперечисленных веществ, где 0 — отсутствие патологических движений, а 4 — наиболее выраженная степень патологических движений.

Результаты. По результатам эксперимента можно сделать вывод, что ИЭМ2295 и ИЭМ2296 обладают противопаркинсонической и антидискинетической активностью, т. к. снижают выраженность нарушений двигательных функций у крыс с LID в условиях экспериментальной модели паркинсонизма. Анализ результатов показал, что наибольший эффект на снижение выраженности дискинезий у крыс наблюдался на 105-й и 140-й минутах после введения исследуемых веществ. Статистически значимые различия между группой контроля и группой крыс с введением исследуемых веществ были выявлены на всех временных точках для дискинезии конечностей, на 35-й, 105-й и 140-й минутах для осевой дискинезии, а также на 105-й и 140-й минутах для жевательной дискинезии.

Заключение. Основная гипотеза заключается в том, что ИЭМ2295 и ИЭМ2296 обладают антидискинетической активностью благодаря своей способности неконкурентного антагонизма, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с гиперактивными глутаматными рецепторами полосатого тела помогает избавиться от дискинезий пика дозы.

РАЗЛИЧНЫЕ СТРАТЕГИИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ У ВЗРОСЛЫХ САМЦОВ КРЫС НАРУШЕНИЕМ ИХ ВСКАРМЛИВАНИЯ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ

¹Деркач К.В., ¹Басова Н.Е., ^{1,2}Шпаков А.О.

¹ ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: derkatch_k@list.ru;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Метаболический синдром (МС) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляют одну из острейших медицинских и социальных проблем, а их распространение приобрело характер пандемии. Эффективность лечения и профилактики МС и СД2 в значительной степени определяются их этиологией и патогенезом. Среди факторов, ведущих к развитию этих заболеваний, важное место занимает нарушение грудного вскармливания, как его дефицит, так и замена грудного молока искусственными смесями. Ранее нами было показано, что кратковременное, в течение 3 дней (P19–P21), лишение крысят грудного вскармливания в дальнейшем, в возрасте 4–6 месяцев, приводит к развитию признаков МС и СД2, включая повышение массы тела и жировой ткани, нарушенную толерантность к глюкозе, инсулиновую и лептиновую резистентность, гипертриглицеридемию, повышение индекса атерогенности. У животных нарушается инсулиновая и лептиновая сигнализация в гипоталамусе, что ведет к усилению орексигенных влияний, ослаблению гипоталамических звеньев гонадной и тиреоидной осей. Одним из подходов для нормализации инсулиновых и зависимых от них лептиновых путей в ЦНС является применение интраназально вводимого инсулина (ИВИ). Наряду с этим может быть использован метформин (МФ) — препарат, улучшающий инсулиновую чувствительность и энергетический обмен при СД2 и МС. Целью работы было изучить эффективность монотерапии ИВИ и МФ и их комбинацией на различных стадиях онтогенеза у самцов крыс с ограничением грудного вскармливания. Для 4-недельного лечения использовали 2 суточные дозы ИВИ: для крысят возраста P28–P55 — 0,25 МЕ/крысу; для взрослых крыс (P273–P301) — 0,5 МЕ/крысу. Лечение МФ взрослых животных, в том числе в комбинации с ИВИ, проводили в суточной дозе 120 мг/кг. Лечение животных с помощью ИВИ в раннем возрасте предотвращало развитие выраженных метаболических расстройств во взрослом возрасте, что указывает на существенный профилактический эффект такой терапии. У взрослых самцов крыс не было значимого повышения массы тела, признаков нарушения толерантности к глюкозе и снижения чувствительности к инсулину и лептину. Применение ИВИ в зрелом возрасте, уже на фоне развития признаков МС и СД2, несмотря на 2-кратное повышение дозы препарата было мало эффективным. В то же время метформиновая терапия в этом случае оказывала выраженный восстанавливающий эффект на метаболические и гормональные показатели, нормализовала площадь панкреатических островков, а также снижала массу тела до ее уровня у контрольных крыс. Совместное использование метформина и ИВИ усиливало, хотя и в небольшой степени, некоторые восстанавливающие эффекты метформина. Таким образом, применение ИВИ целесообразно в раннем постнатальном периоде, непосредственно после нарушения грудного вскармливания, позволяя предотвратить развитие метаболических расстройств во взрослом возрасте, в то время как метформиновая терапия, в том числе в комбинации с ИВИ, эффективна для нормализации метаболических и гормональных показателей у взрослых животных с явными признаками МС и СД2.

Работа поддержана Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2022-296, на создание и развитие научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология — медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Деркач К.В., Шпаков А.О.

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: derkatch_k@list.ru

В условиях сахарного диабета 2-го типа (СД2) и метаболического синдрома (МС) развивается резистентность тканей к инсулину, а также нарушается транспорт инсулина из кровотока к структурам мозга через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). При СД1 инсулиновый сигналинг в мозге ослабляется в связи с системным дефицитом инсулина. Поскольку инсулин в мозге контролирует как функционирование нейронов, так и синаптическую пластичность, а также через центральные механизмы регулирует энергетический обмен на периферии и функции эндокринной системы, то в основе многих осложнений СД1 и СД2 типа и МС лежит ослабление инсулиновой сигнализации в гипоталамусе, гиппокампе и других отделах мозга. Одним из путей восстановления сигнальных путей инсулина в ЦНС является применение интраназально вводимого инсулина (ИВИ), который путем аксонального транспорта, минуя ГЭБ, поступает непосредственно к структурам мозга и нормализует инсулиновую сигнализацию в нейронах и глиальных клетках. В клинике ИВИ уже используется для коррекции когнитивного дефицита и предотвращения развития нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера) у пациентов с СД2. Поскольку при интраназальном введении инсулин лишь в незначительных количествах поступает в кровоток, даже его длительное применение не приводит к развитию гипогликемических эпизодов, крайне опасных для жизни пациентов. Однако в настоящее время использование ИВИ при СД и МС ограничивается почти исключительно восстановлением функций ЦНС и предотвращением когнитивных расстройств, в то время как периферические эффекты ИВИ изучены слабо или вовсе не принимаются во внимание. Нами предпринят комплекс исследований по изучению эффективности ИВИ у крыс с различными моделями СД и МС, включая СД2 и МС, индуцированные длительной высокожировой диетой или диетой, включающей насыщенные жиры и быстрые углеводы; МС, вызванный нарушением грудного вскармливания; СД2, индуцированный высокожировой диетой и низкой дозой стрептозотоцина (СТЗ), СД2, вызванный обработкой пятисуточных крысят высокой дозой СТЗ, а также различные по степени тяжести формы СД1, индуцированные различными дозами СТЗ. С учетом существенных различий в эффективности ИВИ при изученных экспериментальных патологиях, на основе полученных результатов сделаны следующие основные выводы: 1) ИВИ восстанавливает функциональную активность инсулиновых сигнальных путей в мозге, что иллюстрируется повышением активности одной из основных мишеней инсулина — Akt-киназы, и сопровождается снижением экспрессии инсулиновых рецепторов; 2) при СД2 и МС ИВИ улучшает толерантность к глюкозе и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и лептину, на что указывают нормализация утилизации глюкозы и стимулированных уровней инсулина и лептина в глюкозотолерантном тесте, а также ослабление гиперинсулинемии и гиперлептинемии; 3) ИВИ, в наибольшей степени при СД1, приводит к частичному восстановлению уровней тестостерона и тиреоидных гормонов у самцов крыс, оказывая положительное влияние на сперматогенез; 4) при СД2 и МС с ожирением ИВИ ослабляет аппетит, снижает массу тела, улучшает глюкозный гомеостаз и показатели липидного обмена; 5) при СД 1 типа восстанавливающие эффекты ИВИ потенцируются при его совместном введении с С-пептидом проинсулина.

Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10А, КОМПЕНСИРУЮЩЕЕ НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВЫРАЖЕННОЙ ГИПОДОФАМИНЕРГИЕЙ (ГЕНЕТИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ)

Доротенко А.Р., Суханов И.М., Савченко А.А., Белозерцева И.В., Драволина О.А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика
И.П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: a.r.dorotenko@gmail.com

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся существенным снижением качества жизни пациентов. Терапия БП, представленная главным образом дофаминимитическими средствами, зачастую приводит к развитию серьезных нежелательных реакций и, более того, недостаточно клинически эффективна на поздних стадиях заболевания, что делает актуальным поиск новых противопаркинсонических средств, не влияющих на дофаминергическую нейротрансмиссию. Одной из многообещающих фармакологических мишеней терапии БП является фосфодиэстераза 10А (ФДЭ10А), относящаяся к большой группе ФДЭ, ферментов, катализирующих гидролиз циклических нуклеотидов и характеризующихся тканеспецифичным паттерном экспрессии. В ЦНС ФДЭ10А главным образом обнаруживаются в среднеразмерных шипиковых нейронах полосатого тела. Существуют отдельные свидетельства, что ингибиторы ФДЭ10А могут обладать противопаркинсоническим действием на экспериментальных моделях БП, основанных на частичном угнетении дофаминергической нейротрансмиссии. В данном исследовании была предпринята попытка ответить на вопрос, может ли фармакологическое выключение ФДЭ10А восстановить двигательную активность в условиях почти полного отсутствия дофамина в полосатом теле. С этой целью мы (1) разработали и апробировали новую экспериментальную модель выраженной гиподофаминергии и (2) оценили стимулирующее действие ингибиторов ФДЭ10А.

Эксперименты выполнены на самках генетически модифицированных крыс, нокаутных по гену дофаминового транспортера (DAT-KO). Вследствие выключения обратного захвата дофамина пополнение его депо в дофаминовых нейронах черного вещества происходит только за счет синтеза *de novo*, который был подавлен введением ингибитора тирозингидроксилазы α -метил-пара-тирозина (α МПТ; 250 мг/кг, в/б). Далее выполняли (1) тест «перекладина» (оценка каталепсии по времени нахождения в позе «лектора») и (2) тест «двигательная активность» в установке «Актометр» (длительность — 3 ч при постановке модели, 5 ч при оценке эффектов ингибиторов ФДЭ10А). Для фармакологической валидации предложенной модели использовали широко применяемую для терапии БП комбинацию предшественника дофамина леводопы в дозе (0, 10, 20 и 40 мг/кг, в/б) и ингибитора периферической дофадекарбоксилазы карбидопы в дозе (10 мг/кг, в/б). Для выключения ФДЭ10А использовали ингибиторы МР-10 в дозе (0, 1, 3 и 5 мг/кг, в/б) и R05545965 в дозе (0 и 0,3 мг/кг, в/ж). Эксперименты выполняли на независимых группах крыс.

Действие α МПТ сопровождалось быстрым развитием у крыс каталепсии и выраженной имобильности, которые эффективно обращало введение комбинации леводопы и карбидопы. Введение МР-10 и R05545965 также приводило к восстановлению двигательных функций у крыс с выраженной гиподофаминергией.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что ФДЭ10А является перспективной мишенью для разработки новых противопаркинсонических средств, механизм действия которых не связан с дофаминергической нейротрансмиссией.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К СТИМУЛИРУЮЩЕМУ ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЮ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10А У КРЫС

Доротенко А.Р., Суханов И.М., Савченко А.А., Белозерцева И.В., Драволина О.А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: a.r.dorotenko@gmail.com

Фосфодиэстераза 10А (ФДЭ10А) регулирует уровни циклических нуклеотидов, цАМФ и цГМФ в ответ на активацию рецепторов различных нейромедиаторов (например, дофамина). Экспрессия данного фермента в основном происходит в стриатуме, что позволяет, изменяя его активность, специфично влиять на нейрональные процессы в данной области мозга.

Недавние экспериментальные исследования показали, что ингибиторы ФДЭ10А потенциально способны ослабить симптомы, связанные с гибелью дофаминергических нейронов и/или снижением уровня дофамина в стриатуме, характерные для ряда нейропсихических расстройств (например, болезни Паркинсона). Однако клинические исследования с использованием веществ данной группы не смогли доказать эффективность ингибиторов ФДЭ10А. Одной из гипотез расхождения результатов экспериментальных и клинических исследований является возможность формирования фармакодинамической толерантности.

Настоящее *in vivo* исследование было задумано с целью получения экспериментального подтверждения развития толерантности к стимулирующим эффектам ингибиторов ФДЭ10А при повторном введении на модели паркинсонизма.

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar (>200 г в начале исследования) из локальной колонии отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана. Крыс содержали в группах (3–6 особей) со свободным доступом к пище и воде. При моделировании паркинсонизма использовали ингибитор везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа — тетрабеназин (в дозе 3 мг/кг, в/б), который вводили за 30 мин до помещения животных в экспериментальную установку «Актометр» для оценки двигательной активности (длительность теста — 60 мин). Все эксперименты выполнены на независимых группах крыс.

Тетрабеназин вызывал выраженное снижение двигательной активности крыс. Однократное введение ингибиторов ФДЭ10А, МР-10 (в дозе 0, 0,3, 1, 3 и 5 мг/кг, в/б) и R05545965 (в дозе 0, 0,1, 0,3 и 0,9 мг/кг, в/ж), дозозависимо ослабляло гипокинетическое действие тетрабеназина. Эффект достигал статистической значимости при применении МР-10 (в дозе 3 и 5 мг/кг) и R05545965 (в дозе 0,9 мг/кг). Выявленное стимулирующее действие ингибиторов ФДЭ10А значительно снижалось уже при введении в течение 5 дней.

В целом, результаты исследования подтверждают ранее полученные данные о том, что ингибирование ФДЭ10А вызывает парадоксальное увеличение двигательной активности у животных с низким уровнем дофамина. Однако после повторного введения ингибиторов ФДЭ10А эти эффекты исчезали, что указывает на развитие толерантности, аналогичной той, которую наблюдают при введении агонистов дофаминовых D1-рецепторов. Целесообразно проведение исследований молекулярных механизмов толерантности к действию ингибиторов ФДЭ10А.

СОДЕРЖАЩИЕ АЛМИД МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ПРОТЕКТОРЫ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

¹Евсеев А.В., ¹Сурменёв Д.В., ¹Сосин Д.В., ²Переверзев В.А., ³Беленький А.Э.,
¹Евсеева М.А., ¹Мосин О.А., ¹Степанов Д.В., ¹Алексашкин С.В., ¹Павлюченкова О.В.

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, e-mail: hypoxia@yandex.ru;

² УО «Белорусский государственный медицинский университет» МЗ РБ, Республика Беларусь, 220116, Минск,
р. Дзержинского, 83;

³ ГАУЗ «Брянская городская больница № 2», 241047, Брянск, ул. Чернышевского, 52а

Актуальность. Поиск эффективных антигипоксических средств с конца 60-х годов прошлого века является актуальной и перспективной проблемой. Наиболее «богатой» на антигипоксанты оказалась группа химических соединений на основе аминотиолов, синтезированных в ВМедА (Санкт-Петербург), — гутимин, алмид, амтизол, бемитил и др. (Шабанов П.Д. и соавт., 2010). В начале 2000-х годов на базе СмолГМУ возникло новое направление поиска, с фокусе которого оказались соединения металлов с биологически активными лигандами — металлокомплексы. Мысль включить в состав металлокомплексного соединения вещество из группы аминотиолов с доказанным антигипоксическим эффектом принадлежит Э.А. Парфёнову (2000), но на практике полученные в ходе синтеза соединения были изучены лишь в 2023 г. в лаборатории научно-исследовательского центра СмолГМУ.

Цель исследования — в условиях формирования острой гипоксии сравнить в эксперименте защитные эффекты пяти новых металлокомплексных соединений, содержащих в качестве лиганда антигипоксант алмид.

Методика. Опыты выполнены на белых мышах линии СBF1 массой 20–25 г ($n = 256$). На первом этапе исследования животных, получавших в/б за 60 мин до помещения в условия острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк) инъекции веществ пQ2456 (железо), пQ2465 (магний), пQ2458 (кальций), пQ2460 (титан), пQ2461 (ванадий) в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, с доведением до предагонального состояния. По прошествии суток тех же мышей подвергали новому гипоксическому испытанию в виде «подъема на высоту» — острой гипобарической гипоксии (ОГ + Гб), с доведением до гибели (Лукьянова Л.Д., 1990).

Результаты. Как было установлено, все изученные соединения в той или иной мере оказывали защитное действие при формировании у животных ОГ + Гк. Однако наибольший антигипоксический эффект был обнаружен у соединения пQ2460 на основе титана (Ti(II)) после его введения в дозе 25 мг/кг — продолжительности жизни мышей при ОГ + Гк увеличивалась почти в 2 раза (94,6 %). Следует отметить, что в отличие от прочих изученных соединений, эффект металлокомплекса пQ2460 сохранялся на следующие сутки, что нашло подтверждение в ходе его испытаний на модели ОГ + Гб. Так, в дозе 25 мг/кг вещество пQ2460 пролонгировало «резервное время» в 5,2 раза в сравнении с группой контроля. Тем не менее увеличение дозировки до 50 и 100 мг/кг не только не повышало протективный эффект, но, напротив, приводило к дозозависимому его снижению не зависимо от модели острой гипоксии.

Заключение. Содержащее алмид металлокомплексное соединение титана (II) является перспективным антигипоксантом и нуждается в углубленном изучении для установления механизмов защитного действия при формировании у животных острой экзогенной гипоксии.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРО-РНК В ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС

^{1,2}Ереско С.О., ^{1,2}Шамаева С.А., ²Матвеев Н.М., ²Айрапетов М.И., ²Шабанов П.Д.

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: shamaevasofy@gmail.com

Введение. Хроническое употребление алкоголя служит причиной структурных и функциональных изменений в нервной ткани среди различных отделов головного мозга. Ряд исследователей отмечают изменения в содержании молекул микро-РНК в плазме крови и в ряде структур головного мозга при длительном и остром поступлении алкоголя в организм. Микро-РНК (miR) — класс малых некодирующих РНК, которые, нацеливаясь на матричные РНК (мРНК), могут участвовать в механизмах синтеза белка в клетке. Данные нейровизуализации и исследования *in vitro* свидетельствуют о развитии нейровоспалительного процесса в прилежащем ядре мозга (nucleus accumbens, NAc) при длительном употреблении алкоголя. Имеются сведения, что многие из молекул miR, например, miR-let7b, miR-96, miR-182, miR-155, потенциально могут контролировать ключевые механизмы, определяющие развитие нейровоспаления и нейродегенерации в результате длительного употребления алкоголя. Однако их содержание не оценивалось ранее в NAc, что и послужило целью текущего исследования.

Материалы и методы. Моделирование хронической алкоголизации осуществлялось посредством внутрижелудочного введения 20 % раствора этанола (2 г/кг, ежедневно) в течение 1 мес. Контрольной группе крыс было выполнено введение воды на протяжении всего эксперимента. Образцы мозга изымали на последние сутки алкоголизации, мгновенно замораживали. Суммарная РНК получена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). Полиаденилирование было выполнено с помощью поли(А)-полимеразы *E. coli* (New England Biolabs Inc., США). Обратная транскрипция выполнена посредством «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). В реальном времени ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, РФ), смесь праймеров (BioBeagle, РФ). Данные были посчитаны методом $2^{-\Delta\Delta CT}$ и статистически обработаны. В качестве критерия достоверности использовали критерий Манна – Уитни.

Результаты. Длительная алкоголизация крыс в течение 1 мес. привела к снижению уровня miR-let7b в 1,71 раза, уровень miR-96 снизился в 3,87 раза, уровень miR-182 снизился в 2,29 раза. Напротив, содержание miR-155 повысилось в 1,41 раза. Из литературных данных известно, что исследуемые нами цитокины могут иметь взаимосвязь с сигнальными путями toll-подобных рецепторов (TLR7 и TLR4). Так, miR-let7b является эндогенным агонистом TLR7. При активации TLR4 наблюдается повышение miR-155 в мышинной микроглии и снижение уровня miR-96 в коре мозга, тогда как у мышей, нокаутных по гену *Tlr4* (TLR4-KO), этого не наблюдается. Механизм взаимодействия кластера микро-РНК miR-183C (в него входят miR-96 и miR-182) с TLR4 не до конца изучен, однако есть работы, в которых сообщается о наличии возможных таких взаимосвязей.

Выводы. Хроническая алкоголизация изменяет уровень исследуемых нами молекул микро-РНК (miR-let7b, miR-96, miR-182, miR-155) в NAc головного мозга крыс. Предполагаем, что изменения в содержании микро-РНК могут иметь функциональную взаимосвязь с системой TLR.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ НА *DANIO RERIO* ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПТСР

¹Жданов А.В., Нагуманова С.И., ¹Горбунова М.А., ¹Слободчикова А.С.,
¹Хацко С.Л., ¹⁻⁵Калуев А.В.

¹ ФГБОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина»,
620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19, e-mail: Maria951g@yandex.ru;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская
наб., 7–9;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-
Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургической технологии им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ,
197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70;

⁵ АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус», 354340, Краснодарский край, пгт. Сириус,
Олимпийский пр-т., 1

Среди тревожных расстройств одним из самых распространенных и трудноизлечимых является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), затрагивающее около 10 % всего населения Земли. Несмотря на высокую степень изученности расстройства на грызунах и человеке, сравнительное исследование на других организмах может дать новое и более целостное понимание нейробиологических систем, связанных с данным заболеванием. Одним из таких организмов может стать *Danio rerio*, имеющая большое сходство в строении и механизме работы гипоталамо-гипофизарной оси по сравнению с человеком. В нашей работе мы измерили уровень кортизола у зебрданио с устойчивым и чувствительным фенотипами после витального стресса хищника.

Витальный стресс представлял собой прямой контакт хищника (*Cichlasoma nigrofasciatum*) и опытных рыб в отдельном аквариуме в течение 2 ч. В эксперименте участвовало 114 взрослых (3–5 месяцев) коротко-плавниковых рыб данио дикого штамма. Все рыбы были экспериментально наивными и содержались в 65-литровом аквариуме, наполненном фильтрованной водой в соответствии со стандартами ухода за рыбами. Экспериментальные рыбы случайным образом были разделены на 3 группы и размещены в отдельные аквариумы: контроль ($n = 21$), опытная группа 1 день после стресса ($n = 24$) и опытная группа 7 дней после стресса ($n = 69$). Разделение животных по фенотипам проводилось в тесте новым аквариумом только в группе 7 дней после стресса с применением пороговых поведенческих критериев: число, суммарная длительность и латентный период выхода наверх, число эрратических движений и число актов замирания. Для статистического анализа данных поведенческого теста использовался критерий Стьюдента с попарным сравнением апостериорным критерием Тьюки, а для данных кортизола критерий Краскела — Уоллиса с попарным сравнением критерием Манна – Уитни. Во всех анализах значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

По результатам поведенческого анализа опытная группа 7 дней была разделена на подгруппы с устойчивым и чувствительным фенотипами. Рыбы с устойчивым фенотипом активно посещали верхнюю часть аквариума и не проявляли признаков беспокойства. Рыбы из группы 1 день и рыбы с чувствительным фенотипом показали слабое посещение верха аквариума и частое демонстрацию беспорядочных движений и замираний, свидетельствующие о их высоком уровне

тревожности. Дальнейший анализ концентрации кортизола показал достоверное повышение гормона в устойчивой подгруппе и группе 1 день после витального стресса, а также отсутствие различий в уровне кортизола у особей из уязвимой подгруппы по сравнению с контролем. Отсутствие различий в концентрации кортизола у рыб из уязвимой группы указывает на высокую чувствительность глюкокортикоидных рецепторов и гипокортицизм, что коррелирует со многими клиническими данными на людях. Результаты в резистентной подгруппе и группе 1 день показывают проявление острой фазы стресса, что является нормальной реакцией организма и проявлением общего адаптационного синдрома. Таким образом, разработанная методика стрессирования хищником на рыбах с последующим их профилированием модулирует некоторые особенности ПТСР-подобного состояния в уязвимой подгруппе, а именно дисрегуляцию в работе гипоталамо-гипофизарной оси.

РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ КАК СРЕДСТВО АНАЛИЗА УЧАСТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТОРАКАЛЬНЫХ И АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

Забродин О.Н., Страшнов В.И.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: ozabrodin@yandex.ru

Исследованиями С.В. Аничкова и сотрудников показано, что раздражение у крыс и кроликов аортальной и пилорoduоденальной рефлексогенных зон приводит к развитию дистрофических изменений в сердце, желудке, печени и поджелудочной железе. Такие патологические изменения в органах предупреждались введением перед указанным раздражением средств, обладающих антиадренергическим действием, — ганглио- и симпатолитиков, адреноблокаторов. Это позволило сделать вывод о ведущей роли гиперактивации симпатической нервной системы и последующего истощения резервов ее медиатора норадреналина (НА) в развитии дистрофических изменений органов [Аничков и др., 1969; Заводская, Морева, 1981]. Торакальные и абдоминальные операции сопровождаются интенсивным раздражением рефлексогенных зон и интерорецепторов и избыточной афферентной и эфферентной импульсацией, связанной с операционной травмой в условиях неадекватной анестезии. Проявлением ее являются, в частности, гиперактивация симпатико-адреналовой системы (САС) и возбуждение гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы.

Регионарная анестезия (РА) — эпидуральная анестезия (ЭА) и спинальная анестезия (СА) осуществляют афферентную и эфферентную (в частности — симпатическую) нервные блокады и защищают центральную нервную систему от избыточной афферентной импульсации [Страшнов и др., 2006, 2015], повышенного возбуждения симпатического отдела гипоталамуса и связанной с ним гиперактивации САС во время и после операции. Уже вводный наркоз и интубация являются у пациентов, особенно преклонного возраста, источником нежелательных кардиоваскулярных рефлексов, связанных с активацией САС, так как они предупреждаются торакальной ЭА [Licker et al., 1994].

Важно подчеркнуть, что возникновение дистрофических изменений отмечено в оперируемых органах уже во время операции. Так, биохимические и гистохимические признаки (значительное уменьшение содержания катехоламинов — НА и адреналина) и электронномикроскопические признаки дистрофии в биопсированном миокарде и легких отмечены в уже в конце основного оперативного вмешательства на этих органах. Такие изменения предупреждались у пациентов в сердце применением в качестве основного компонента анестезии при проведении митральной комиссуротомии высокой продленной эпидуральной анестезии (ВПЭА) [Забродин О.Н., Страшнов В.И., 2001] и в легких — введением перед операциями на них симпатолитика орнида [Заводская И.С., Морева Е.В., 1981].

При митральной комиссуротомии — ВПЭА в сочетании с послеоперационной эпидуральной анальгезией оказала защитное действие в отношении развития послеоперационных осложнений. Было отмечено уменьшение их общего числа — сердечной недостаточности (СН) — в 5,5 раза, нарушений сердечного ритма, легочных осложнений. Не было выявлено летальных исходов у больных, и в 2 раза уменьшилось время их пребывания в стационаре [Страшнов В.И., и др., 2015].

Также в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях отмечено предупреждающее влияние ЭА и СА или их сочетания с общей анестезией (ОА) на развитие послеоперационных осложнений у пациентов высокого риска: в случае больших торакальных, абдоминальных

и сосудистых операций. При этом отмечено уменьшение сердечнососудистых, легочных, почечно-печеночных, тромбоэмболических, инфекционных осложнений и когнитивных расстройств [Rodgers et al., 2000; Забродин О.Н., Страшнов В.И., 2017–2021].

ЗА, СА и сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия оказывают защитное действие от последствий операционного стресса несколькими путями: на уровне спинномозговых сегментов осуществляют подавление афферентной импульсации на уровне задних рогов спинного мозга, на уровне передних и боковых рогов спинного мозга — эфферентной, а в последнем случае — симпатической импульсации. Таким образом, РА обеспечивает основные компоненты анестезии: аналгезию, нейровегетативную стабилизацию, а также способствует миорелаксации и углублению седации [Страшнов В.И., 2022].

Таким образом, в развитии операционных и послеоперационных дистрофических изменений в органах и тканях принимают участие все три звена нервной импульсации, возникающей во время операции: афферентное, центральное и эфферентное.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСТИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЕПТИДНЫМИ БИОРЕГУЛЯТОРАМИ

Зарубина И.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6, e-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru

При хронической ишемии головного мозга каскад патобиохимических расстройств обусловлен снижением уровня кислорода артериальной крови и воздействием свободнорадикальных процессов. Степень восстановления метаболизма и функций высшей нервной деятельности при ишемии мозга зависит, в частности, от индивидуальной устойчивости организма к гипоксии. В связи с этим возрастает значение вторичной нейропротекции, одним из перспективных направлений которой является применение нейроспецифических пептидов. В клинической практике используется пептидный препарат Кортексин® (фирма «Герофарм», Санкт-Петербург), разработанный в Военно-медицинской академии. Кортексин является вытяжкой из коры головного мозга животных и представляет собой комплекс сбалансированных нейропептидов из аминокислот (глутаминовая, аспарагиновая, глицин и др.), витаминов (токоферол, тиамин, рибофлавин, ретинол) и микроэлементов (цинк, марганец, селен, медь, магний и др.). Механизм действия Кортексина связан с его метаболической активностью, заключающейся в регуляции соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот, уровня серотонина, дофамина и ГАМК, а также в антиоксидантном действии. Целью работы явилось изучение коррекции кортексином функционально-метаболических нарушений головного мозга у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных при хронической ишемии головного мозга. Введение животным на протяжении 7 сут. Кортексина (в дозе 1 мг/кг) сопровождалось в постишемическом периоде снижением выраженности неврологических нарушений. У всех животных отсутствовали параличи конечностей, парезы зарегистрированы в 10 % случаев. У высокоустойчивых (ВУ) к гипоксии крыс, получавших Кортексин, на 7-е сутки ослабление мышечного тонуса наблюдалось у 42 % особей и у 65 % низкоустойчивых животных (НУ). На фоне кортексина восстанавливались показатели исследовательской активности, регистрируемые по числу заглядываний животными в отверстия — норки «поля». Показатели, характеризующие уровень тревожности и эмоциональной компоненты поведенческих реакций, у крыс обеих групп достоверно не отличались от контрольной группы ложноперирированных животных. Введение Кортексина улучшало способность животных к обучению, оцениваемую по выработке условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), и сохраняло памятный след. Кортексин оказывал антидепрессивное действие у ВУ и НУ животных, восстанавливая значения времени плавания и неподвижности до уровня контрольных животных. Различные по устойчивости к гипоксии животные исходно отличались по метаболическим показателям в головном мозге: у НУ крыс уровень продуктов липопероксидации (ПОЛ) был выше, а показатели антиоксидантной системы (АОС) ниже, чем у ВУ. На фоне действия кортексина уровень продуктов ПОЛ и активность АОС достоверно не отличалась от значений в группе ложноперирированных животных с соответствующей индивидуальной устойчивостью к гипоксии. Таким образом, при выборе средств фармакологической коррекции последствий хронической ишемии головного мозга необходимо учитывать индивидуальную чувствительность организма к гипоксии, которая определяет степень тяжести постишемических функционально-метаболических изменений. Уменьшение степени выраженности неврологических, нейропсихологических последствий и метаболических нарушений на фоне действия Кортексина определяет его использование для повышения эффективности нейропротективной терапии хронического ишемического повреждения головного мозга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ИНСУЛИНА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ, У ЗДОРОВЫХ И ДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС

Зорина И.И., Шпаков А.О.

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: zorina.inna.spb@gmail.com

В большинстве развитых стран мира, в том числе в России, инсульт входит в первую тройку причин смертности населения. Наличие сахарного диабета 2-го типа (СД2) значительно увеличивает риск цереброваскулярных нарушений, в том числе ишемического инсульта, и повышает вероятность летального исхода и инвалидизации. Для обеих патологий характерно поражение кровеносных сосудов, и они тесно ассоциированы с такими факторами риска для функционирования сосудов, как гипертония, дислипидемия и липотоксичность. До сих пор не сложилось комплексного подхода для ведения пациентов с СД2 в сочетании с церебральной ишемией. Для коррекции такой сочетанной патологии обычно используют нормализацию глюкозного гомеостаза и снижение вариабельности уровня гликемии с помощью инъекционного инсулина или его комбинаций с другими антидиабетическими препаратами. Не оптимизирована последующая терапия пациентов с СД2 и не определены подходы к вторичной профилактике инсульта. Одним из таких подходов может быть применение нейропротекторов, которые действуют непосредственно на нервную ткань и оказывают плеiotропное воздействие на мозг и периферические системы организма. Стоит отметить, что нейродегенеративные процессы, развивающиеся как после ишемии, так и при диабетической патологии, усугубляют исходы инсульта при СД2. Перспективным может быть использование интраназально вводимого инсулина (ИВИ), который в настоящее время в клинике применяется только для лечения болезни Альцгеймера и мягкого когнитивного дефицита. Интраназальное введение обеспечивает доставку инсулина непосредственно к структурам мозга, где он реализует свое регуляторное и нейропротективное действие, активируя инсулиновые сигнальные каскады в нейронах и глиальных клетках. У крыс с моделью двухсосудистой ишемии переднего мозга с последующей реперфузией нами впервые показана способность ИВИ подавлять процессы перекисного окисления липидов, предотвращать снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы и улучшать метаболическое состояние нервной ткани. Наряду с этим при обработке ИВИ крыс с ишемией продемонстрировано повышение экспрессии генов ферментов антиоксидантной защиты и снижение экспрессии генов белков, вовлеченных в регуляцию ответа на стресс эндоплазматического ретикулума и индукцию апоптоза. По нашим данным обработка ИВИ ишемизированных крыс с СД2 оказывает противовоспалительное действие, что выражается в снижении уровня С-реактивного белка и провоспалительного фактора TNF α в крови на 7-й день реперфузии. Кроме того, ИВИ улучшает метаболический, гормональный и нейроэндокринный статус при СД2, что может положительно влиять на исходы инсульта. Таким образом, применение ИВИ может стать одним из многообещающих подходов для коррекции церебральной ишемии, в том числе при ее сочетании с СД2.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

¹Зубченко В.В., ²Губарева Л.И., ¹Себер В.О.

¹ Центр охраны здоровья семьи и репродукции, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», 355017, Ставрополь, ул. Ленина, 304,
e-mail: posokhinavictory@yandex.ru

² ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», 355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1,
e-mail: l-gubareva@mail.ru

Актуальность темы обусловлена тем, что более миллиарда человек на планете страдают избыточным весом, в России распространенность ожирения составляет около 30 %. С ростом ожирения в популяции растет число напрямую связанных с избыточной массой тела угрожающих жизни заболеваний: сахарный диабет, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз, онкологические заболевания, нарушение менструального цикла, бесплодие и др. Общие затраты на лечение ожирения в развитой стране составляют 10 % всех затрат на здравоохранение.

Цель — изучение роли эндокринных и психологических факторов в формировании аддиктивного поведения при ожирении.

Исследования проводились в условиях натурального эксперимента. Были обследованы женщины 21–63 лет с ожирением. Контрольную группу составили здоровые женщины с нормальным весом. Уровень кортикотропина (АКТГ), пролактина (PRL), кортизола (К) и тестостерона (Т) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Тип темперамента определяли, используя тест Айзенка, уровень личностной и ситуативной тревожности — тест Спилбергера, тип пищевого поведения — опросник пищевого поведения (DEBQ) (Татьяна ван Стриен), выявление ограниченного пищевого поведения определяли с помощью анкет на выявление эмоциогенного и экстернального пищевого поведения (Вознесенская Т.Г., Вейн А.М.). Результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу.

Исследование психологического статуса показало, что половина женщин экспериментальной группы до формирования пищевой зависимости испытывала сильное эмоциональное напряжение. Об этом свидетельствует повышенный уровень личностной тревожности у женщин с ожирением по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,05$). Установлено, что у 46 % женщин, страдающих ожирением, преобладает эмоциогенно-экстернальный, эмоциогенный или эмоциогенно-ограничительный тип пищевого поведения, у 31 % выявлен экстернальный тип пищевого поведения, у 15 % — экстернально-ограничительный, у 8 % — ограничительный тип. Следует отметить, что среди женщин с пищевой аддикцией в 2,6 раза больше женщин с холерическим и меланхолическим типом темперамента, для которых характерен более высокий уровень нейротизма по сравнению со здоровыми женщинами. У женщин с ожирением зарегистрирован более высокий уровень гормона стресса — кортизола. Секреция АКТГ у женщин детородного возраста с ожирением не имеет достоверно выраженных различий по сравнению с женщинами без ожирения в период менопаузы, а в период перименопаузы уровень АКТГ у женщин с ожирением возрастает в 2,0 раза ($p < 0,05$), обуславливая дальнейшее повышение кортизола в крови — с $379,2 \pm 24,0$ до $425,6 \pm 15,2$ нмоль/л. Уровень PRL имеет диаметрально противоположную возрастную динамику по сравнению с уровнем АКТГ. Значимые изменения выявлены и в содержании тестостерона.

Таким образом, сочетанное воздействие психологических и эндокринных факторов детерминируют развитие ожирения у женщин. По данным Л.И. Губаревой (2001), изменения эндокринного статуса в значительной мере определяют нарушение внутреннего торможения в центральной нервной системе и, следовательно, ограничительного пищевого поведения. Исходя из этого, уровень АКТГ, пролактина, кортизола и тестостерона, нейротизма, личностной и ситуативной тревожности могут быть маркерами для формирования групп людей с риском ожирения на ранней стадии онтогенеза и широко использоваться в превентивной медицине.

НЕЙРОПЕПТИДЫ КАК АНТИМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ

Иванова В.П.

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Топова, 44, e-mail: valet@iephb.ru

В последнее время все большее внимание уделяется анализу противомикробной активности нейропептидов. Практически все клетки иммунной системы синтезируют какие-либо нейропептиды. Например, моноциты и макрофаги продуцируют нейропептид Y (NPY), вещество P (SP); пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), а эозинофилы и нейтрофилы — SP и вазоинтестинальный пептид (VIP). Для лимфоцитов характерен синтез CGRP (у В-лимфоцитов) и SP (у Т-лимфоцитов).

Установлено, что вышеперечисленные нейропептиды обладают бактерицидной активностью в отношении Gr⁺- и Gr⁻-бактерий. Так, SP и NPY наиболее эффективны в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, относящихся к Gr⁻-бактериям. Нейропептиды SP, NPY, CGRP и VIP ингибируют рост *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, относящихся к Gr⁺-бактериям. Антимикробное действие нейропептидов обусловлено разрушением бактериальной мембраны за счет дестабилизации фосфолипидного бислоя, которая приводит к нарушению функций бактериальной мембраны, увеличению ее проницаемости и в конечном итоге к лизису бактерий.

Кроме прямого эффекта на бактерии нейропептиды могут воздействовать на бактериальные клетки опосредованно через регуляцию функций клеток иммунной системы. При этом нейропептиды могут влиять на неспецифический иммунный ответ, регулируя воспалительные реакции. В этом случае нейропептиды могут или индуцировать секрецию цитокинов, хемокинов и метаболитов арахидоновой кислоты (SP, NPY и CGRP) или ингибировать эти процессы (VIP) у лейкоцитов. Как известно, хемокины и цитокины включены в процесс трансмиграции лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов), а также лимфоцитов в зону воспаления. Установлено, что нейропептиды NPY и CGRP регулируют экстравазальную миграцию Т-лимфоцитов посредством активации Т-клеточной адгезии к фибронектину (компоненту внеклеточного матрикса), модулируя активность β_1 -субъединиц интегриновых рецепторов, вовлеченных в процесс адгезии лимфоцитов. Прямое воздействие нейропептидов NPY, CGRP, SP на макрофаги усиливает продукцию активных форм кислорода этими клетками.

Влияние нейропептидов на клеточный и гуморальный иммунные ответы в основном сводятся к регулированию генерации определенных субпопуляций Т-лимфоцитов (VIP) и синтеза антител В-лимфоцитами (VIP и SP).

Основным преимуществом нейропептидов является их способность легко проникать к месту поражения тканей и связываться со специфическими клеточными рецепторами, обуславливая развитие специфического ответа клеток. Нейропептиды можно использовать в качестве исходной структурной платформы для получения новых лекарственных препаратов, которые могут ингибировать или блокировать действие факторов, инициирующих воспалительные реакции или бактериальную инвазию, которые приводят к развитию инфекционных заболеваний. Для уменьшения чувствительности нейропептидов к действию пептидаз в процессе их циркуляции необходимо трансформировать/модифицировать аминокислотные остатки, входящие в состав нейропептидов. В частности, возможна циклизация отдельных участков молекулы нейропептида для стабилизации структуры молекулы в целом.

Противобактериальные и иммуномодулирующие свойства нейропептидов создают условия для использования этих соединений в качестве дополнительных средств защиты в борьбе с различными инфекциями.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ мРНК ГЕНОВ СИСТЕМЫ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КОРЕ МОЗГА КРЫСЯТ С ПРЕНАТАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЯ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ РИФАМПИЦИНОМ

Игнатова П.Д., Ереско С.О., Михайлова А.А., Ганьшина Д.А., Айрапетов М.И.,
Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.

ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: ignatova.polly@yandex.ru

Актуальность. Потребление алкоголя во время беременности приводит к развитию у плода нейровоспалительного процесса, который в свою очередь может приводить к развитию симптомов фетального алкогольного спектра нарушений. Этанол вызывает длительные изменения в системе toll-подобных рецепторов (TLR), что вносит вклад в активацию путей нейровоспаления. Рифампицин (Rif) имеет способность снижать уровень провоспалительных медиаторов при различных патологических состояниях нервной системы.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на крысах линии Wistar (самки $n = 12$, самцы $n = 12$). Каждый самец был спарен с двумя крысами-самками в клетке, начало беременности определяли по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке. Беременные крысы были разделены на 2 группы: группа полупринудительной алкоголизации 15 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости ($n = 6$) и контрольная группа, получающая воду ($n = 6$). Полученному потомству крысят ($n = 6$) на протяжении первых 7 суток неонатального развития были выполнены внутривентрикулярные инъекции рифампицина (50 мг/кг). Второй группе крысят ($n = 4$) на протяжении первых 7 суток неонатального развития были выполнены внутривентрикулярные инъекции физиологического раствора в эквивалентном объеме. Далее были выполнены выделение РНК, ОТ, реал-тайм ПЦР и статистическая обработка полученных данных.

Результаты. Уровень экспрессии генов TLR-сигнальных путей на 8-е сутки в передней коре головного мозга крысят при пренатальном воздействии алкоголя (ПВА + физ р-р) послужило причиной повышенного уровня мРНК TLR3 (в 1,46 раза) и TLR4 (в 1,75 раза), уровень мРНК TLR7 остался без статистически значимых изменений, выявлено повышение мРНК адаптерного белка Ticam (в 1,73 раза) и мРНК транскрипционного фактора IRF3 (в 1,38 раза), отмечен повышенный уровень мРНК следующих цитокинов: IL1 β (в 1,38 раза), TNF α (в 1,54 раза), IFN γ (в 1,94 раза), CCL2 (в 1,29 раза), TGF β (в 1,79 раза), IL13 (в 1,88 раза), IL10 (в 3,64 раза), IL11 (в 2,24 раза), IL4 (в 1,71 раза).

Введение Rif крысятам с ПВА вызвали снижение уровня мРНК TLR3 (в 2,23 раза) и TLR4 (в 3,02 раза), IRF3 (в 1,55 раз). Кроме того, рифампицин нормализовал уровень мРНК провоспалительных цитокинов IL1 β и TNF α до уровня контрольных значений.

Заключение. Результаты эксперимента показали способность Rif корректировать наблюдаемые долгосрочные патологические изменения в коре головного мозга при ПВА в системе TLR. Было выявлено снижение повышенного уровня мРНК TLR3, TLR4, IL1 β и TNF α в коре головного мозга крысят с ПВА. Таким образом, Rif представляется перспективным соединением для коррекции патофизиологических механизмов, развивающихся в мозге при ПВА.

НЕЙРОБИОЛОГИЯ И НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ СТРЕССА В МОДЕЛЯХ НА ЗЕБРАДАНИО

¹⁻⁶Калуев А.В., ⁵Котова М.М., ⁵Колесникова Т.О., ^{1,2}Галстян Д.С.

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: avkalueff@gmail.com;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ,

197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

³ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургической технологии им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ,

197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70;

⁴ ФГБ НУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4;

⁵ АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус»», 354340, Краснодарский край, пгт. Сириус,

Олимпийский пр-т., 1;

⁶ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет», 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

Зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*) — пресноводная костная рыба, которая активно применяется нейро- и нейропсихофармакологии. В докладе будут сформулированы принципы применения зебраданио в исследованиях стресса и его молекулярных механизмов. Будут рассмотрены существующие поведенческие модели для изучения патогенеза стресса, его эндокринные (кортизол), нейроиммунные, нейрохимические, геномные и эпигеномные ответы, а также приведены данные о фармакологической модуляции стрессорного ответа у зебраданио. В частности, при хроническом стрессе отмечаются изменения в нейрохимии (метаболизме моноаминов), а также экспрессии генов рецепторов нейротрансмиттеров, глиальных биомаркеров, цитоскелетных генов и ряда генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины. Хроническое действие психотропных препаратов на зебраданио также сопровождаются данными изменениями, а также изменениями в экспрессии апоптотических и эпигенетических генов в мозге рыб. В целом, зебраданио является перспективным модельным организмом для исследований в области изучения патогенеза стресса и поиска новых лекарственных средств для его терапии.

МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОПЕПТИДОВ У КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ РАННЕЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Карпова И.В., Евдокимова Н.Р., Тиссен И.Ю., Пальчикова С.А., Москалев А.Р.,
Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: inessa.karpova@gmail.com

На 30 половозрелых самцах крыс (6,5 мес., 350–400 г), выращенных в условиях ранней социальной изоляции, исследовали действие синтетических непептидных соединений: ML-00253764 — антагониста меланоцитостимулирующего гормона, SNAP-94847 — антагониста меланинконцентрирующего гормона и BMS-193885 — антагониста нейропептида Y (Sigma-Aldrich, США). Препараты вводили по 20 мкг в 20 мкл в каждую ноздрю. Контрольные животные получали эквивалентный объем физиологического раствора. Через 20 минут после инстилляции крыс декапитировали. Методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией в гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме левой и правой сторон головного мозга определяли содержание дофамина (ДА) и его метаболитов — гомованилиновой (ГВК) и диоксифенилуксусной (ДОФУК) кислот, а также серотонина (5-ГТ) и его метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК). Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 6.0. Различия между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

У крыс, не получавших препаратов, была отмечена асимметрия обмена моноаминов: в гиппокампе уровень ДА был выше слева ($p < 0,05$), а соотношение ГВК/ДА — справа ($p < 0,05$); в обонятельном бугорке уровень 5-ГТ ($p < 0,05$) и ДА преобладал справа ($p = 0,05$), а соотношение ГВК/ДА — слева ($p = 0,05$); в стриатуме содержание ГВК было выше слева ($p < 0,01$). Введение всех исследованных веществ приводило к исчезновению исходной асимметрии.

При введении ML-00253764 в левом гиппокампе в 3 раза возрастало содержание 5-ГИУК ($p < 0,05$) и возникала асимметрия с преобладанием ДОФУК/ДА слева ($p < 0,05$); в правом обонятельном бугорке снижался уровень 5-ГТ ($p < 0,05$) и возрастало соотношение ДОФУК/ДА; в стриатуме слева повышалось содержание 5-ГТ ($p < 0,05$), а справа — снижался уровень 5-ГИУК ($p < 0,05$).

SNAP-94847 вызывал в обонятельном бугорке повышение содержания ДА слева ($p < 0,01$) и отношения ДОФУК/ДА справа ($p < 0,01$), в стриатуме — появление асимметрии с правосторонним преобладанием 5-ГИУК ($p < 0,05$).

Введение BMS-193885 приводило в гиппокампе — к появлению левосторонней асимметрии по содержанию ГВК ($p < 0,01$); в обонятельном бугорке — к правостороннему снижению уровня 5-ГТ ($p < 0,05$) и левостороннему уменьшению соотношения 5-ГИУК/5-ГТ ($p < 0,05$); в стриатуме — к правостороннему снижению 5-ГТ ($p < 0,05$) и 5-ГИУК ($p < 0,05$).

Таким образом, в правом обонятельном бугорке и ML-00253764, и BMS-193885 приводят к снижению уровня 5-ГТ. Вместе с тем и ML-00253764, и SNAP-94847 вызывают возрастание ДОФУК/ДА. Следовательно, обнаруженные моноаминергические эффекты нельзя связать с потенциальным орексигенным действием ML-00253764 и анорексигенным влиянием SNAP-94847 и BMS-193885.

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ ГРЕЛИНА НА ОБМЕН МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Карпова И.В., Тиссен И.Ю., Евдокимова Н.Р., Пальчикова С.А., Ефимов Н.С.,
Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Антагонисты грелина рассматриваются как перспективные препараты в терапии состояний, возникающих на фоне хронического стресса, которым, в частности, является ранняя социальная изоляция. Исследование выполнено на самцах крыс линии Вистар ($n = 21$), которых, начиная с 3-недельного возраста, содержали в индивидуальных жилых клетках. На момент проведения эксперимента возраст крыс составил 6,5 мес., масса — 380–450 г.

Цель — изучить изменения обмена моноаминов под действием антагонистов грелина: обестатина крыс (Tocris, Великобритания) и нового рекомбинантного пептидного аналога грелина с молекулярной массой 3,5 кДа, который был разработан в ФГБНУ «ИЭМ» (агрелакс). Препараты вводили по 20 мкг в 20 мкл в каждую ноздрю. Контрольные животные получали эквивалентный объем физиологического раствора. Через 20 минут после инстилляций крыс декапитировали. Методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией в гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме левой и правой сторон головного мозга определяли содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА) и его метаболитов — гомованилиновой (ГВК) и диоксифенилуксусной (ДОФУК) кислот, а также серотонина (5-ГТ) и его метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК). Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 6.0. Различия между группами оценивали по t -критерию Стьюдента.

При введении обестатина в гиппокампе билатерально снижалось соотношение ГВК/ДА ($p < 0,05$) — показателя экстраклеточного обмена ДА. Под влиянием препарата также возрастало соотношение ДОФУК/ДА в стриатуме, причем слева эффект был статистически достоверным ($p < 0,05$), а справа проявлялся как выраженная тенденция ($p = 0,058$). Остальные эффекты обестатина проявлялись только с левой стороны: в гиппокампе снижались соотношения ДОФУК/ДА ($p < 0,05$) и 5-ГИУК/5-ГТ ($p < 0,05$), а также возрастал уровень 5-ГТ ($p < 0,05$); в стриатуме повышалось содержание НА ($p < 0,05$), 5-ГТ ($p < 0,05$), ДА ($p < 0,01$) и его метаболитов — ГВК ($p < 0,0001$) и ДОФУК ($p < 0,0001$). Показатели обмена моноаминов в обонятельном бугорке под влиянием обестатина не изменялись.

Агрелакс вызывал только унилатеральные эффекты: в левом гиппокампе повышался уровень НА ($p < 0,05$); в левом обонятельном бугорке возрастал индекс обмена серотонина (5-ГИУК/5-ГТ, $p < 0,05$), а в правом — дофамина (ДОФУК/ДА, $p < 0,05$); в левом стриатуме — повышалось содержание ДОФУК ($p < 0,01$).

Увеличение соотношения ДОФУК/ДА или уровня ДОФУК в стриатуме, которое наблюдалось под воздействием обоих препаратов, позволяет предположить, что возрастание внутриклеточного обмена ДА в данной структуре мозга является ведущим звеном в механизмах действия антагонистов грелина.

МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОПЕПТИДОВ У КРЫС НА ФОНЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРОГО ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА

Карпова И.В., Тиссен И.Ю., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А.,
Пальчикова С.А., Бычков Е.Р., Цикунов С.Г., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Поиск новых препаратов для коррекции посттравматического стрессорного расстройства — актуальная задача экспериментальной нейрофармакологии.

На 29 половозрелых самцах крыс (4,5 мес., 300–350 г) моделировали острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс помещали в террариум к тигровому питону. Одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, а остальные — переживали ситуацию гибели партнера. Через 1,5 мес. после стрессорного воздействия исследовали влияние синтетических непептидных соединений: ML-00253764 — антагониста меланоцитостимулирующего гормона, SNAP-94847 — антагониста меланинконцентрирующего гормона и BMS-193885 — антагониста нейрпептида Y (Sigma-Aldrich, США). Препараты вводили интраназально (по 20 мкг в 20 мкл в каждую ноздрю). Контрольные животные получали эквивалентный объем физиологического раствора. Через 20 минут после инстилляций крыс декапитировали. В обонятельном бугорке и стриатуме методом ВЭЖХ определяли содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ), гомованилиновой (ГВК), диоксифенилуксусной (ДОФУК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот. Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 6.0. Различия между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

У крыс, перенесших острое стрессорное воздействие, не получавших препаратов, была отмечена асимметрия: уровень ДОФУК в левом стриатуме был выше, чем в правом ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция проявлялась в отношении ГВК ($p = 0,0699$).

При введении ML-00253764 содержание ДОФУК в правом стриатуме возрастало в 3 раза ($p < 0,0001$), но оставалось более низким, чем в левом стриатуме ($p < 0,05$). При этом уровень ДА возрастал ($p < 0,05$ — слева и $p < 0,001$ — справа), что приводило к билатеральному снижению соотношения ДОФУК/ДА ($p < 0,05$). Содержание НА повышалось только в правом стриатуме ($p < 0,05$). В обонятельном бугорке под действием ML-00253764 билатерально возрастало соотношение ДОФУК/ДА ($p = 0,05$ — слева и $p < 0,01$ — справа) и только справа повышался уровень ДОФУК ($p < 0,05$), 5-ГТ ($p < 0,05$) и снижалось соотношение 5-ГИУК/5-ГТ ($p < 0,05$). Таким образом, в действии препарата преобладают правосторонние эффекты.

SNAP-94847 вызывал повышение содержания ГВК в правом обонятельном бугорке ($p < 0,05$) и снижение уровня ДОФУК в левом стриатуме ($p < 0,05$).

Введение BMS-193885 приводило только к билатеральному возрастанию уровня ГВК ($p < 0,05$ — слева и $p < 0,01$ справа) в обонятельном бугорке.

Таким образом, на фоне последствий острого стрессорного воздействия наиболее выраженные моноаминергические эффекты оказывает потенциально орексигенный препарат ML-00253764. Ведущим моноаминергическим компонентом в механизмах действия анорексигенных SNAP-94847 и BMS-193885 на животных, перенесших острый витальный стресс, можно считать повышение уровня ГВК в правом обонятельном бугорке, что косвенно свидетельствует об усилении синаптического выброса ДА в данной структуре мозга.

ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ЦИТРАТА ЛИТИЯ

^{1,2}Карпова И.В., ^{1,3}Тиссен И.Ю., ¹Евдокимова Н.Р., ^{1,3}Клименко Д.И.,
^{2,3}Ганапольский В.П., ^{1,2}Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: inessa.karpova@gmail.com;

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Актуальность. Одним из последствий длительного приема нормотимиков является снижение либидо. В качестве потенциального средства коррекции данного побочного эффекта может быть предложен окситоцин, поскольку он обладает анксиолитическим действием, снижает внутривидовую агрессию и повышает привязанность в парах животных. В связи с этим представляется важным изучить способность данного нейропептида корректировать нарушение половой мотивации, вызванное действием психотропных средств.

Цель — изучить влияние окситоцина на изменения показателей половой мотивации, вызванные длительным приемом лития цитрата, у лабораторных животных.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 36 половозрелых самцах мышей линии СНЗ-А массой 25–38 г. Животных разделили на 3 группы по 12 особей. На протяжении 7,5 месяцев мышей первой группы поили чистой водопроводной водой, а животных второй и третьей группы — водопроводной водой с добавлением трехзамещенного 4-водного лития (Li) (АО ВЕКТОН, Россия) в концентрации 250 и 125 мг/л, что соответствует дозам 1 и 0,5 мг/сут на каждое животное. В день эксперимента за 10–15 минут до тестирования 6 мышам из каждой группы интраназально вводили по 20 мкл официального раствора окситоцина (Ox) (5 МЕ/мл, ООО «Эллара») остальные животные получали эквивалентный объем физиологического раствора. Самца на 10 минут помещали в камеру, отделенную сетчатой перегородкой от бокса, в котором располагалась самка в фазе эструса. Регистрировали латентный период узнавания самки (ЛП), время, проведенное вблизи перегородки (ВП), количество подходов к перегородке, число актов общего и генитального груминга.

Результаты. ЛП изменялся только под хроническим воздействием Li в дозе 1 мг/сут ($p = 0,0455$). Применение Ox без фонового воздействия Li по сравнению с данным показателем у мышей контрольной группы не изменялось. ЛП у мышей, получавших Ox на фоне Li, не отличался от уровня контроля. ВП и количество подходов к перегородке при хроническом воздействии Li и после введения Ox достоверно не изменялось. Общий груминг на фоне хронического применения Li в двух дозах не изменялся по сравнению с контрольными. Интраназальное введение Ox на фоне хронического воздействия Li в дозе 0,5 и 1 мг/сут не приводило к изменениям в количестве актов общего груминга. Введение Ox мышам, не подвергавшимся хроническому воздействию Li, не привело к изменению актов общего груминга. При исследовании генитального груминга было обнаружено, что хроническое влияние Li в дозе 0,5 и 1 мг/сут не изменяло количество актов генитального груминга по сравнению с контрольными группами. Аналогично не изменялось количество актов генитального груминга в группах, получавших только Ox. Однако введение Ox

на фоне Li в дозе 0,5 мг/сут повышает количество актов генитального груминга по сравнению с контролем ($p = 0,0303$). Аналогичная тенденция была обнаружена при введении Oх на фоне Li 1 мг/сут ($p = 0,0931$).

Вывод. Таким образом, окситоцин снижает негативное влияние нормотимика на мотивационный компонент полового поведения.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ФУМАРОВОЙ СОЛИ ЯНТАРНОГО ЭФИРА ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ

Ким А.Е.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: alexpann@mail.ru

Актуальность. Новое производное диметиламиноэтанола, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (фумаровая соль янтарного эфира диметиламиноэтанола), синтезированное на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, представляет собой соединение с выявленными ноотропными, нейропротективными и противоастеническими свойствами, планируемое к применению в виде пероральной лекарственной формы. Поскольку ранее фармакокинетические исследования в отношении данного соединения не проводились, целью нашей работы стало получение его расчетных фармакокинетических показателей и выявление возможных путей биотрансформации.

Материалы и методы. Для проведения исследований фармакокинетики данного препарата была разработана и валидизирована методика измерений с пределом обнаружения в биосредах в диапазоне от 10^{-6} до 10^{-3} мг/мл. Количественное определение проводили с использованием жидкостного хроматографа Ultimate 3000 с масс-селективным детектором Q-Exactive с электрораспылительной ионизацией в соответствии с ОФС 1.2.1.100015 (Хроматография) методом ультраэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (УЭЖХ-МС). Аналитические характеристики для определения целевого соединения следующие: время удерживания 5,5 мин, массовое число регистрируемого дочернего иона (m/z) 145,04960.

В качестве тест-системы были использованы кролики породы советская шиншилла с массой тела 2,7–3,3 кг. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

Тестируемую субстанцию вводили однократно в зависимости от выбора пути введения в ушную вену или перорально с помощью зонда в дозе 10 мг/кг. В качестве биологического материала для оценки фармакокинетических параметров использовали плазму крови. Отбор образцов крови производился перед началом эксперимента и через 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 24,0 и 48,0 часов после введения исследуемой субстанции. Взятие проб мочи осуществлялось через 4, 24, 48, 72 и 96 часов. Анализ результатов проводили с использованием пакетов Statistica 13.0 и пакета SimBiology в составе программного комплекса MATLAB-2021b.

Результаты. Сравнительная оценка качества моделей показала сопоставимость двух- и трехкамерных моделей с более высоким качеством для двухкомпарментного способа аппроксимации данных.

Поиск метаболитов любого экзогенного соединения выполнялся в 2 этапа: теоретических исследований с использованием пакетов прикладных программ по возможным путям биотрансформации целевых компонентов; и экспериментальных исследований при введении лабораторным животным анализируемых веществ. Для теоретического моделирования возможных метаболических реакций с участием широкого круга семейств ферментов использовали программу Metabolizer ChemAxon Ver 14.12.15. Установлено, что при метаболической трансформации исследуемый препарат может образовывать четыре возможных основных метаболитов: метаболит 1 — продукт гидролиза по эфирной

связи, метаболит 2 — продукт деметилирования, метаболит 3 — продукт гидроксирования, метаболит 4 — продукт гидроксирования и окисления.

При анализе фактических масс-хроматограмм выявлено наличие как катионной (непротонированной или протонированной) и анионной части препарата, так и низкоамплитудных пиков предсказанных метаболитов. Катионная часть молекулы присутствует в плазме крови и моче практически в неизменном виде. Метаболит, представляющий собой продукт гидролиза эфирной части, определяется в плазме крови на грани чувствительности методик.

Заключение. На основании полученных данных были вычислены основные фармакокинетические параметры фумаровой соли янтарного эфира диметиламиноэтанола при пероральном пути введения. Всасывание действующего вещества в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта происходит со средней скоростью, максимум концентрации в плазме крови кроликов наблюдался между 60–90-й минутами. Объем распределения составил 50 л/кг, что свидетельствует об эффективном перераспределении соединения из кровяного русла в ткани. Период полувыведения из системного кровотока составляет 4,3 часа. Клиренс соединения 0,23 мл/мин. Экскреция соединения с мочой в первые 4 часа идет с большой скоростью, препарат в это время в основном элиминирует с мочой в неизменном виде. Следовое количество препарата определяется в крови в течение 2 суток с момента введения, в моче — в течение 3 суток.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ВВЕДЕНИЯ ГОРМОНОВ (АДРЕНАЛИНА, НОРАДРЕНАЛИНА И КОРТИКОСТЕРОИДОВ) НА ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Клюева Н.Н., Пшеничная А.Г., Калашникова Н.М.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: nnklyueva@gmail.com

Экспериментальное исследование на животных, направленное на выявление механизмов развития психосоматических заболеваний у людей, которые были подвержены витальному стрессу, является актуальным в настоящее время. При любом стрессе в организме животного выделяется адреналин, норадреналин и глюкокортикоиды.

Исследования проводили на уже хорошо известной модели, разработанной проф. С.Г. Цикуновым, модели угрозы жизни у животных, которая в большой степени соответствует психотравматическому стрессу у людей. Учитывая разный гормональный фон и физиологию, развитие нервно-психических и обменных процессов, отличающихся у мужчин и женщин, исследования проводили на самцах и самках крыс.

Было установлено снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов в сыворотке крови после однократной психогенной травмы, вызванной угрозой жизни, как у самцов, так и у самок, с небольшим различием по времени. Эти изменения сохранялись в течение 6 месяцев. Происходило волнообразное изменение липидов и липопротеидов сыворотки крови и печени. Определяли выброс кортикостероидных гормонов и обнаружили их увеличение в сыворотке крови при таком стрессе. Известно, что нарушения процессов гормональной регуляции в период стрессовых состояний приводят к изменению обмена веществ на клеточном уровне и сопровождаются развитием ряда патологических процессов.

Изучая механизм действия психогенной травмы на липиды, мы исследовали влияние внутрибрюшинного введения этих гормонов на липиды сыворотки крови. Работа проводилась только на крысах-самцах. Через 30 минут после введения адреналина и норадреналина происходило увеличение общего холестерина, холестерина ЛПВП, а также триглицеридов в сыворотке крови. В печени уменьшались и холестерин, и триглицериды только при введении норадреналина. При введении синтетических кортикоидов — дексаметазона и преднизалона происходило снижение общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПВП. Значительное снижение холестерина ЛПВП наблюдали только при введении преднизалона. В наших исследованиях при остром психогенном стрессе у крыс (взятие крови через 30 минут после однократного стресса) мы не наблюдали изменения общего холестерина, однако снижение холестерина ЛПВП было значительным, триглицериды также были снижены. Состояние центральной и симпатической нервной систем и связанных с ними гормонов (в частности, катехоламинов и кортикоидов) в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы расширяет наши представления о приспособительных механизмах сердечно-сосудистой системы.

ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА ГТС-201, МИМЕТИКА 2-Й ПЕТЛИ BDNF, ПРИ СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МОРФИН-ЗАВИСИМЫХ КРЫС

Константинопольский М.А., Колик Л.Г., Чернякова И.В., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8,
e-mail: makonstant.24@mail.ru

Введение. Ранее в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова были созданы дипептидные димерные миметики 1-й, 2-й и 4-й петли BDNF — ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-моносукцинил-метионил-серина), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-моносукцинил-серил-лизина) соответственно. Было показано, что соединение ГТС-201, миметик 2-й петли BDNF, активирует специфический рецептор TrkB и MAPK/Erk-киназный путь, не влияет на сигнальный путь PI3K/Akt и обладает нейропротекторной активностью, аналогично BDNF в опытах *in vitro*, на модели окислительного стресса, в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 [1, 2].

Впервые в данном исследовании изучалось влияние дипептида ГТС-201 на различные показатели поведения лабораторных белых крыс в процессе формирования у них состояния зависимости и синдрома отмены (СО) морфина. Полученные данные сравнивались с соответствующими показателями для дипептида ГСБ-106, одного из перспективных и ранее изученных пептидных соединений, в аспекте возможной коррекции состояния зависимости от опиатов [3, 4].

Методы исследования. Эксперименты были выполнены на 80 беспородных крысах-самцах с массой 240–260 г. Животные были получены из питомника «Столбовая» и содержались 1 неделю до начала эксперимента в условиях вивария, при естественном освещении и температуре воздуха 21–23 °С, в стандартных пластиковых клетках, по 8 особей в каждой, при потреблении гранулированного корма и воды *ad libitum*.

Эксперименты выполняли в соответствии с требованиями, содержащимися в Приказе Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Решениями Совета ЕЭК № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Европейского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Все манипуляции с животными были одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

С целью снижения уровня стресса и адаптации к условиям эксперимента с животными проводили процедуру хэндлинга в течение 3–4 дней до начала исследований. Крыс помещали в экспериментальную комнату с естественной сменой освещенности за 1 сутки до начала эксперимента, температура воздуха в помещении поддерживалась в пределах $23 \pm 1,0$ °С. Взвешивание животных проводили через день в течение 12 дней, начиная с 1-го дня введения морфина и ГТС-201. Рассчитывали средние значения изменений массы тела крыс в группах по дням эксперимента.

Применяли следующие препараты: морфина гидрохлорид в дозах 10–20 мг/кг, хронически, агонист μ -опиоидных рецепторов (Чимкентский завод фармпрепаратов); налоксона гидрохлорид, антагонист μ -опиоидных рецепторов (DuPont DeNemours Int. S.A., Швейцария) в дозе 1 мг/кг, однократно, для провокации СО морфина; ГТС-201, гексаметилендиамид бис(-N-гексаноил-L-серил-L-лизина), миметик 2-й петли BDNF (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), в дозах 1 и 5 мг/кг. Вещества растворяли в дистиллированной воде и вводили *extempore*, внутривентриально, в объеме 1 мл/1 кг массы тела животного.

Были сформированы 4 экспериментальные группы: 1 — «морфин хр. + налоксон» (группа «активного контроля»); 2 — «морфин хр + ГТС-201 (1) + налоксон»; 3 — «морфин хр. + ГТС-201 (5) + налоксон»; 4 — «морфин хр. + ГТС-201 (1×5) + налоксон». Обозначения: хр. — введение морфина в течение 5 дней; (1) и (5) — дозы веществ в мг/кг, (1×5) — хроническое введение пептида в течение 5 дней.

Зависимость от морфина у крыс вырабатывали по ранее разработанной схеме, в соответствии с которой его вводили в возрастающих дозах, от 10 до 20 мг/кг 2 раза в день, с интервалом 8 ч в течение 5 суток [5]. ГТС-201, гексаметилендиамид-бис(N-гексаноил-L-серил-L-лизина) в дозах 1 или 5 мг/кг однократно за 30 минут до морфина на 5-й день эксперимента или ежедневно, в одной из групп в течение 5 дней утром за 30 мин до введения морфина. Тестирование животных на наличие специфических признаков синдрома отмены (СО) морфина проводили на 5-й день опыта в течение 5 мин в «открытом поле» (освещенная круглая арена) через 15 мин после введения антагониста опиатных рецепторов налоксона (DuPont DeNemours Int. S.A., Швейцария). Контрольные животные, ежедневно, в течение 5 дней, получали инъекции дистиллированной воды по той же схеме, что и животные из экспериментальных групп, на 5-й день опыта перед тестированием — налоксон в дозе 1 мг/кг. У животных всех групп регистрировали поведенческие реакции: двигательную активность (ДА), стойки, груминг, дефекации и специфические признаки СО морфина (до 18 показателей). Дискретные признаки абстиненции (диарею — в баллах, отряхивания и скрежет зубами — по числу актов) оценивали количественно и альтернативно, остальные — в альтернативной форме, по принципу «да/нет». Суммарный индекс (СИ) выраженности СО для каждого животного и средние значения для опытных и контрольной групп рассчитывали на основании альтернативных признаков при максимально возможной величине СИ, равной 18 баллам. Среднее значение выраженности СО в группе 1 «морфин хр. + налоксон» (активный контроль) принимали за 100 %.

Для оценки влияния дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) его использовали в стандартной конфигурации: длина рукавов была 50 см, ширина — 14 см, центральная площадка — 14×14 см, высота бортиков закрытых рукавов — 15 см. Через 24 часа после отмены инъекций морфина в течение 5 мин, регистрировали стандартные показатели поведения: число заходов в открытые рукава, время нахождения в открытых рукавах (секунды) и число заходов в закрытые рукава.

Оценку тактильных порогов у крыс проводили в тесте фон Фрея, использовали стандартный набор филаментов фирмы Ugo Basile (Италия), способных оказывать градуированное давление на подошвенную поверхность задних лап крыс, каждое измерение с отдельным филаментом выполняли не менее 3 раз, оценивали реакцию животных на давление, силу которого выражали в граммах. Для каждой группы животных проводили исходные измерения тактильных порогов до применения веществ и финальные измерения через 24 часа после отмены морфина и последнего введения дипептида ГТС-201. Статистический анализ: тест ANOVA, U-тест Манна — Уитни и тест Дункана для сравнения различий между группами. Данные представляли как средние значения \pm ошибка среднего ($m \pm S.E.M.$), а также в % относительно исходного уровня значений в каждом тесте. Данные оценивали как статистически значимые при величинах $p < 0,05$.

Результаты исследования. Изменения массы тела животных по группам регистрировали в течение 12 дней. Статистически значимые изменения этого показателя отмечались с 5-го дня от начала введения морфина, в группах 1 и 2 к этому дню среднее значение снижения массы тела составило 11 % ($p < 0,05$) от исходного уровня. После отмены морфина, на 7-й день эксперимента, отмечали максимальное падение массы тела в группах 1, 2, 3, соответственно, на 17,8; 16,9 и 14,6 % ($p < 0,01$). При хроническом введении ГТС-201 блокировал падение массы тела у морфин-зависимых животных в группе 4.

Тактильные пороги у крыс были заметно снижены во всех группах после отмены морфина. Однако после введения дипептида ГТС-201 отмечалось частичное восстановление тактильных порогов, наиболее выраженное для группы 2, до уровня 25,6 % ($p < 0,05$) и для группы 3, до уровня 20,1 % ($p < 0,01$), в меньшей степени для группы 4, до уровня 12,5 % ($p < 0,05$) от исходных значений. Указанные величины статистически значимо отличались от средних значений порогов в контрольной группе, группе 1 «морфин хр. + налоксон».

При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте ПКЛ не было отмечено значимых различий между группой 1 «активного контроля» и группой 2 по показателям числа заходов в открытые рукава и временем пребывания в них. Наблюдалась умеренно выраженная тенденция к снижению указанных показателей при сравнении групп 1 и 3 ($p = 0,1$).

При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведенческие, соматические и неврологические показатели поведения животных после отмены морфина были отмечены значимые изменения выраженности отдельных признаков СО. Проявления диареи существенно уменьшались во всех группах животных, которым вводили пептид. У животных из группы 3 «морфин хр. + ГТС-201(5) + налоксон» был отмечен максимальный эффект: диарея снижалась на 71,0 % ($p < 0,001$), судороги — на 83,3 % ($p < 0,05$), бегство — на 71,4 % ($p < 0,01$), вокализация — на 62,5 % ($p < 0,05$). В группе 2 ГТС-201, вводимый в дозе 1 мг/кг, однократно, полностью устранял появление попыток бегства, в то время как в группе 4, при хроническом введении, пептид в той же дозе полностью блокировал судорожные реакции у крыс. Несмотря на значимые изменения отдельных показателей, суммарный индекс (СИ) СО морфина для групп, которым хронически вводили морфин, не изменялся статистически значимо в сравнении с группой 1 «активного контроля». В контрольной группе его значение в баллах составило $7,3 \pm 0,36$ (100 %), тогда как в группах 2, 3, 4 — от 6,2 (84,9 %) до 6,5 (89,0 %), $p > 0,05$.

Заключение. ГТС-201, гексаметилендиамид бис(-N-гексаноил-L-серил-L-лизина), миметик 2-й петли BDNF, был изучен на лабораторных крысах в отношении способности воздействовать на различные соматические, поведенческие и неврологические признаки состояния зависимости от морфина. В тесте ПКЛ ГТС-201, вводимый в дозе 5 мг/кг, показал умеренную тенденцию ($p = 0,1$) снижать число заходов и время пребывания в открытых рукавах лабиринта. Была показана способность ГТС-201 устранять или снижать выраженность отдельных проявлений СО морфина у крыс, таких как диарея, вокализация, попытки бегства и судороги. Пептид, используемый однократно, в дозах 1 или 5 мг/кг, частично восстанавливал уровень тактильных порогов у крыс, сниженный после отмены морфина. ГТС-201, вводимый животным хронически в дозе 1 мг/кг, устранял падение массы тела, вызванное отменой морфина. Несмотря на отмеченные изменения в отдельных показателях, суммарные индексы СО морфина для разных экспериментальных групп не различались статистически значимо в сравнении с группой «активного контроля». Сравнение результатов, полученных при изучении дипептида ГТС-201, с соответствующими, ранее представленными данными для миметика 4-й петли BDNF, ГСБ-106, показали заметное преимущество последнего как средства снижающего выраженность поведенческих проявлений СО морфина у крыс. Предполагается, что обнаруженная антиаддиктивная активность дипептида ГТС-201 может быть опосредована активацией TrkB рецепторов и MAPK/Erk-киназного сигнального пути, что не исключает участия опиоидных рецепторных механизмов в реализации отмеченных поведенческих феноменов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Логвинов И.О., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М. и др. Сравнение нейропротекторных свойств дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора на модели окислительного стресса *in vitro* // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. № 3. С. 37–41. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10022
2. Логвинов И.О., Тарасюк А.В., Круглов С.В. и др. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГТС-201 обладает нейропротекторной активностью и селективно активирует MAPK/ERK сигнальный путь // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81, № 5. С. 145–146. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5S-145-146
3. Konstantinopolsky M.A., Gudasheva T.A., Kolik L.G. The BDNF mimetic, GSB-106, produces long-term analgesia and significant reduction of opiate withdrawal signs: comparison with dipeptide anxiolytic GB-115 effects in rats // Eur. Neuropsychopharmacology. 2016. Vol. 26, No. Suppl 2. P. S680–S681. DOI: 10.1016/S0924-977X(16)31801-6
4. Konstantinopolsky M.A., Gudasheva T.A., Kolik L.G. New types of activity of the BDNF dipeptide mimetic: A psychostimulant, anti-opioid and anti-craving effects in opiate dependent rodents // Eur. Neuropsychopharmacology. 2019. Vol. 29, No. Suppl 6. P. S502. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.782
5. Константинопольский М.А., Чернякова И.В. Афобазол снижает выраженность синдрома отмены морфина в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74, № 10. С. 12–16. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-12-16

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА НА ВЗРОСЛЫХ ЗЕБРАДАНИО (*DANIO RERIO*)

¹Колесникова Т.О., ^{2,3}Галстян Д.С., ^{1,2,3}Калуев А.В.

¹ АНО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», 354340, пгт Сириус, Олимпийский пр., 1,
e-mail: avkalueff@gmail.com;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, Долгоозерная ул., 43;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7–9

Введение. Мигрень — тяжелое неврологическое заболевание, для которого характерно развитие сильной головной боли и гиперчувствительности. В настоящее время поиск новых препаратов для лечения мигрени ведется на моделях хронического введения грызунам нитроглицерина — известного индуктора мигрени у человека [1]. Новые акватические модели с использованием рыб зебраданио (*Danio rerio*) также могут быть полезными для моделирования мигрени ввиду низкой стоимости, простоте манипуляций и схожести основных систем нейротрансмиттеров и структур головного мозга с человеком.

Цель — оценить острые и хронические эффекты нитроглицерина на взрослых зебраданио.

Материалы и методы. Взрослые рыбы зебраданио ($n = 79$) были разделены на 3 группы — контроль, 5 и 10 мг/л в остром опыте и контроль, 1 и 5 мг/л в хроническом опыте. Поведение рыб было проанализировано в тесте нового аквариума (НТТ, 5 мин) и в тесте построения косяка (ТПК, 10 мин) после стандартной 20-минутной острой экспозиции в нитроглицерин и после 7 дней его хронического введения. Данные анализировали с помощью программы EthovisionXT12. Статистическая обработка результатов проводилась тестом Краскела Уоллиса с post-hoc анализом в тесте Данна.

Результаты и обсуждение. В ходе острого эксперимента выявлено снижение пройденной дистанции и частоты выходов наверх в ТНА, но увеличение времени в верхней части в группе 10 мг/л. Не найдено различий в частоте и продолжительности замираний ни в одной экспериментальной группе. При хроническом введении выявлено увеличение дистанции между особями в ТПК в группе 5 мг/л, а также снижение продолжительности нахождения в верхней части ТНА в группе 1 мг/л, без изменений частоты и латентного периода выхода наверх. Также не было найдено различий в поведенческих параметрах в самой высокой дозе.

Заключение. Таким образом, полученные результаты указывают на чувствительность зебраданио к острому и хроническому действию нитроглицерина, и (после соответствующей валидации) могут послужить основой для создания новых экспериментальных моделей мигрени на рыбах зебраданио.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tipton A.F., Tarash I., McGuire B. et al. The effects of acute and preventive migraine therapies in a mouse model of chronic migraine // Cephalalgia. 2016. Vol. 36, No. 11. P. 1048–1056. DOI: 10.1177/0333102415623070

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОПЕПТИДОВ В КОНТЕКСТЕ ЭВОЛЮЦИОННОГО ПОДХОДА

^{1,2}Королев А.Г., ¹Груздев Г.А., ¹Иноземцев А.Н.

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, e-mail: korolevpost@gmail.com;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Эволюционный подход к исследованию строения и функции какого-либо органа известен со времен Ч. Дарвина. Сравнительно-физиологический метод оказался применим для анализа свойств фармакологических препаратов и сформировал основу сравнительной и эволюционной фармакологии, предложенную Н.П. Кравковым более 100 лет назад. Накопленные знания позволяют утверждать, что в качестве сигнальных молекул нервная система использует вещества и рецепторные механизмы, унаследованные от донервных предков. Например, ацетилхолин и норадреналин, рецепторы к ним и соответствующие внутриклеточные каскады обнаруживаются уже у одноклеточных животных, таких как инфузории. Изменение концентрации данных нейротрансмиттеров оказывает влияние на двигательную активность простейших, структуру их цитоскелета и мембранный потенциал. Эффекты указанных сигнальных молекул сохраняются и модифицируются у многоклеточных существ (моллюски, насекомые, позвоночные, млекопитающие). В меньшей степени подобные исследования проводились в отношении регуляторных пептидов (РП). В качестве ключевых свойств РП можно выделить их способность оказывать влияние на метаболизм клеток, особенно при воздействии повреждающих факторов, минимизировать последствия окислительного стресса и оказывать адаптогенный эффект. Окислительный стресс, вызванный воздействиями солей тяжелых металлов, нейротоксинами и ишемией сопряжен с древними и консервативными молекулярными механизмами. Ряд природных пептидов (карнозин, пептиды тимуса) и синтетических аналогов эндогенных нейропротекторных белков в малых концентрациях порядка 10^{-7} – 10^{-12} оказывают цитопротекторные эффекты не только в отношении нейронов высших позвоночных, но и препятствуют гибели клеток у филогенетически более низших организмов. Например, синтетический аналог АКТГ 4–10 (семакс), пролинсодержащий дипептид ноопепт, дипептидные миметики фактора роста нервов оказывают адаптогенное и антиоксидантное влияние на поведение одноклеточных животных в условиях действия негативных химических и физических факторов. Аналогичные эффекты РП показаны на личинках ручейника, дрозофилах, рыбах.

Анализ фармакологических исследований, выполненных на разных классах животных, позволяет предположить, что система РП от регуляции базовых механизмов адаптации, в ходе эволюции обеспечила переход сначала к простым формам реагирования (неассоциативное обучение, простые оборонительные и пищевые движения) и далее к более сложным (ассоциативное обучение и система подкрепления, эмоциональная реактивность).

Таким образом, регуляторные и адаптогенные эффекты пептидов центральной нервной системы млекопитающих выявляются у «донервных» животных. Эволюционный подход в фармакологии представляет интерес как с фундаментальной точки зрения (например, в вопросах происхождения и развития пептидного регуляторного звена и консервативных механизмов адаптации), так и с практической, в виде расширения спектра экономически выгодных и легковоспроизводимых тест-моделей для быстрого скрининга фармакологических препаратов. Такой подход разрешает и некоторые биоэтические проблемы, связанные с использованием животных в доклинических исследованиях.

СВЯЗЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ В МОНОНУКЛЕАРАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С КОЛИЧЕСТВОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИ ДЕФЕКТИВНЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРАМИ-ПЕПТИДАМИ

^{1,2}Косякова Г.П., ²Шаляпин П.В., ²Чепкасов-Мелекесцев Г.А., ²Бакланова В.А.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, e-mail: galkos1@mail.ru

Актуальность. Мутагенез в соматических клетках является следствием действия неблагоприятных факторов окружающей среды. На сегодняшний день одной из распространенных причин бесплодия специалисты называют неправильную морфологию сперматозоидов. Любые отклонения в строении половых клеток способны значительно повлиять на репродуктивные способности самцов. Когда количество сперматозоидов с дефектами строения достигает критического, зачатие становится невозможным или маловероятным. В том случае, если оплодотворение произошло аномальным сперматозоидом, в большинстве случаев происходит выкидыш на ранней стадии онтогенеза. Отклонения от нормы в морфологии сперматозоидов бывают спровоцированы разными факторами. В числе прочих это оксидативный клеточный стресс, который подразумевает накопление в мононуклеарах крови микроядер. Некоторые исследования полагают, что отклонения в репродуктивной области тесно связаны с цитологическими показателями мононуклеаров периферической крови.

Материалы и методы. Материалом служила периферическая кровь 5 крыс самцов с ишемией яичка и 5 крыс без патологии (контроль). Мы изучали степень подвижности сперматозоидов; объем эякулята и его свойства (вязкость, кислотность); внешний вид, форму; концентрацию сперматозоидов, их общее количество. Дефекты сперматозоидов, которые наблюдались у самцов с ишемией яичка, в эякуляте, следующие: маленькая акросома и головка, большая головка, две головы, два хвоста, деформация хвоста, аномалия средней части, микроядра. В нашем случае хвосты были изогнуты и в норме, но не имели одинаковой толщины по всей длине. Некоторые внешние признаки видны под микроскопом: головки сперматозоидов не овальной формы, акросомы выражены не ярко. Длина головок меньше нормы на 1–1,5 мкм, а ширина меньше на 0,5–1 мкм. Также наблюдали большое количество аномальных сперматозоидов в эякуляте. Периферическую кровь получали из хвостовой вены, делали мазок на обезжиренных предметных стеклах и окрашивали красителем Романовского – Гимза. В мазках в мононуклеарах крови выявляли и подсчитывали частоту встречаемости микроядер под микроскопом. Отличительная черта половых клеток млекопитающих, в том числе и крыс, что они очень подвижны и выполняют свои функции за пределами организма самцов. Нормальный сперматозоид для того, чтобы приблизиться к яйцеклетке, в среднем способен развивать скорость до 25–30 см/ч. Исследованиями установлено, что активный, полноценный носитель ДНК хромосомы проходит свой путь в целом за 8–10 ч. Достичь этих показателей может лишь та половая клетка, строение которой соответствует нормам. Исследователи заключили, что у каждого самца в том или ином количестве в эякуляте присутствуют аномальные сперматозоиды, но их количество не должно превышать определенной нормы.

Результаты и обсуждение. Сперматозоиды условно делят на 3 основные части: головка, тело, хвост. У каждой из этих частей имеется свое назначение. В головке сперматозоида находится ядро с набором хромосом, т. е., генетический материал, который сперматозоид должен передать будущему потомству. Ряд специфических ферментов, вырабатываемых в этой зоне, позволяет

в определенный момент растворить оболочку яйцеклетки для последующего слияния. К средней части сперматозоида относится тело. Здесь происходит выработка и накопление энергии. Процессы синтеза энергии протекают в митохондриях — органоидах, входящих в состав любой клетки и обеспечивающих ее молекулами АТФ (аденозинтрифосфат, универсальное соединение для обмена веществ и биохимических реакций). Хвост сперматозоида обеспечивает подвижность. Поэтому можно сделать вывод, что повреждения тела, хвоста или головки сперматозоида, как и неправильное их развитие, патологически влияют на фертильные способности самцов. Сперматозоид с ненормальной морфологией не может развить необходимую скорость и оплодотворить яйцеклетку, как в нашем случае. Но также и дефектные сперматозоиды могут добраться до яйцеклетки, особенно если у них мало «соперников» с нормальным строением. На структурно-молекулярном уровне большинство причин возникновения аномалий в морфологии сперматозоидов проявляются в повышенном образовании свободных радикалов, которые повреждают сперматозоиды на разных стадиях созревания (формируя отклонения в строении) или разрушают уже взрослые сперматозоиды и хранящийся в головке генетический материал. Повышенное количество свободных радикалов вызывает в тканях яичек оксидативный стресс. Оксидативный стресс, помимо перечисленных причин, часто возникает на фоне неправильного кормления. Недостаток витаминов-антиоксидантов в рационе также приводит к гиперпродукции свободных радикалов, в результате чего сперматозоиды либо гибнут, либо созревают с дефектами строения.

Заключение. Чтобы уменьшить оксидативный стресс и нивелировать последствия интоксикации воспалительных заболеваний, в нашем случае ишемию яичек, и тем самым защитить формирующиеся сперматозоиды, крысам-самцам следует рекомендовать зоолан, обладающий антиоксидантными свойствами, и внутривбрюшинно вводить кисспептин 6 и 8. Кисспептины снимают влияние стресса, уменьшают воспаление — они разработаны специально для защиты репродуктивной системы. Эти пептиды являются мощными антиоксидантами в эффективных и рабочих дозировках. Прием зоолана на протяжении 70–80 дней до предполагаемого зачатия поможет защитить созревающие сперматозоиды и увеличит количество мужских половых клеток с правильным строением. Это подтверждают и клинические исследования. У самцов крыс, которые принимали зоолан и получали инъекции кисспептинов 6 и 8 в течение недели, количество сперматозоидов с нормальным строением увеличилось на 15,8 % по сравнению с самцами, которым не вводили препараты. Кроме того, у самцов крыс, получавших зоолан, увеличилась и подвижность сперматозоидов на 10,9 %, что говорит о комплексном влиянии зоолана и кисспептинов на характеристики спермы.

УЧАСТИЕ ОРЕКСИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

^{1,2}Косякова Г.П., ¹ Хохлов П.П., ² Шаляпин П.В., ²Иванов А.А.,
¹Бычков Е.Р., ¹Лебедев А.А., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 1970722, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А, e-mail: galkos1@mail.ru

Введение. Злоупотребление алкоголем — серьезная проблема для здоровья, приводящая к опасному для жизни повреждению большинства важных систем и органов. Для генотоксического повреждения алкоголем используется в качестве индикатора раннего дефекта микроядный тест в клетках при надзоре за воздействием генотоксичных веществ на человека. При абстиненции у больных алкоголизмом применяют транквилизаторы, то есть, препараты анксиолитического действия. В настоящее время разрабатываются новые нейропсихотворные средства для борьбы с зависимостью.

Цель — оценить возможное участие орексиновой систем организма в формировании алкогольной зависимости и сопоставить с данными по стабильности генома мононуклеаров периферической крови лабораторных животных.

Материал и методы. Лабораторных животных (половозрелых крыс Вистар) делили на несколько групп по продолжительности алкоголизации и отмены алкоголя:

- 1) животные, получавшие физиологический раствор (контрольная группа);
- 2) хроническая алкоголизация в течение 6 мес.;
- 3) 2-дневная отмена этанола после хронической алкоголизации;
- 4) 7-дневная отмена после хронической алкоголизации.

Орексин А в структурах головного мозга определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для проведения ИФА осуществляли подготовку проб. С этой целью выделенные образцы структур головного мозга гомогенизировали с помощью вибрационной мельницы Cryomil (Retsch, Германия) при температуре $-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ с применением жидкого азота. Продукт криогенного размельчения образцов суспензировали в 0,5 мл забуференного физиологического раствора (калий-натрий-фосфатный буфер), pH 7,4. Также после декапитации тотально собирали вытекшую кровь, инкубировали в течение 30 мин при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем центрифугировали при температуре $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ускорении 1000 g в течение 10 минут. Полученные образцы сыворотки крови замораживали с дальнейшим хранением при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения иммуноферментного анализа. Концентрации орексина А в образцах структур головного мозга и сыворотке крови животных определяли путем твердофазного ИФА с использованием тест-системы SPIBIO (Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Цитогенетический анализ и морфофункциональные изменения клеточного ядра клеток в организме животных из разных популяций клеток проводили на программно-аппаратном комплексе AXIO Imager A1 — микроскопе Carl Zeiss производства Германии. 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 — Гимза. В качестве поведенческого теста использовали условную реакцию предпочтения места на введение этанола (0,5 г/кг).

Результаты и обсуждение. Длительная (в течение 6 мес.) полунасильственная алкоголизация крыс 15 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости, которую можно

рассматривать как специфическое стрессорное воздействие на организм, привела к появлению микроядер в мононуклеарах периферической крови. Иммунохимический анализ показал, что профиль содержания орексина А в различных структурах мозга на фоне хронической алкоголизации и отмены этанола меняется неоднородно. В контрольных группах концентрация орексина А наибольшая в гипоталамусе, с недостоверными отличиями от миндалина и гиппокампа. Сходная картина наблюдается и при хронической алкоголизации. В группе 2-дневной отмены этанола концентрация орексина А в миндалине была достоверно повышена по сравнению с гиппокампом и гипоталамусом. При 7-дневной отмене этанола концентрация орексина А в миндалине недостоверно повышалась в сравнении с другими структурами, но значимо увеличивалась в гипоталамусе. В работе также показано изменение аддиктивного поведения крыс после хронической алкоголизации в методе условного предпочтения места на введение этанола.

Заключение. Получены новые данные, подтверждающие участие орексиновой системы мозга в формировании алкогольной зависимости. Сопоставление поведенческих и биохимических данных с кариотипической стабильностью клеток периферической крови доказывает их определенную связь, изучению которой и будет посвящена дальнейшая работа.

ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО 12-НЕДЕЛЬНОГО НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО СТРЕССА НА СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ПАМЯТЬ ВЗРОСЛЫХ ЗЕБРАДАНИО

Котова М.М., Колесникова Т.О., Калуев А.В.

Научно-технологический университет «Сириус», 354340, Краснодарский край, пгт Сириус,
Олимпийский пр., 1, e-mail: Kotova.maria522@yandex.ru

Стресс — неспецифическая реакция организма, при длительном воздействии приводящая к различным болезням нервной системы, включая депрессию, тревогу и посттравматическое стрессовое расстройство. Однако в этой области, остается ряд открытых вопросов. В частности, у рыб зебр-данио (*zebrafish*, *Danio rerio*) мало изучено влияние хронического стресса на социальное поведение и когнитивные функции.

Цель — оценить социальное поведение и некоторые когнитивные фенотипы зебр-данио в 12-недельной модели стресса.

Для моделирования хронического стресса 30 зебр-данио в течение 12 недель каждый день подвергались воздействию нового стрессора, включая депривацию пищи, социальную изоляцию, воздействие хищника, преследование сачком, длительный яркий свет и другие. Через 12 недель была проведена серия поведенческих тестов. Для оценки социального поведения зебр-данио был использован тест построения косяка, в котором оценивалось среднее расстояние между особями, и тест социального предпочтения, в котором оценивалось количество и длительность заходов в зону возле незнакомого особи. Для оценки когнитивных способностей зебр-данио использовался Y-образный лабиринт, в котором оценивалась спонтанная альтернатива, а также тест на распознавание нового объекта, в котором оценивалось время и количество взаимодействий с незнакомым объектом (пластиковый куб).

В целом, у стрессированных рыб увеличивается расстояние между особями в тесте построения косяка, а также снижается взаимодействие с незнакомой рыбой в тесте социального предпочтения. Однако, в Y-образном лабиринте не было обнаружено значимых различий между контрольными и экспериментальными животными, как и в тесте на распознавание нового объекта. Таким образом, 12 недель непредсказуемого стресса вызывают нарушение социального поведения у зебр-данио, но не приводят к заметному ухудшению памяти в используемых когнитивных тестах.

СИНТЕЗ N⁴,N⁵-(ДИМЕТИЛ)-1,2-ДИАЛКИЛИМИДАЗОЛ-4,5-КАРБОКСАМИДОВ

¹Кропачева П.П., ²Брусина М.А.

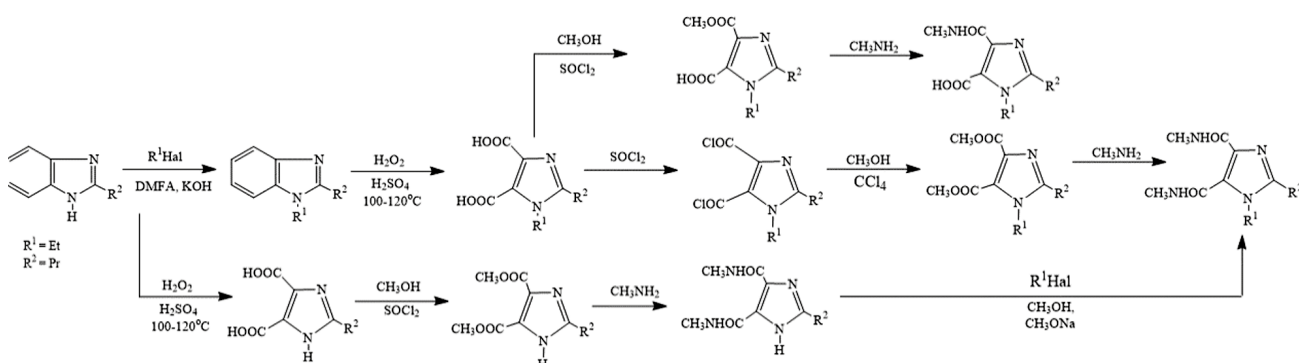
¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 24–26/49, e-mail: p.kropacheva99@mail.ru;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

На данный момент актуальна проблема лекарственного обеспечения патологий, связанных с нарушением функционирования NMDA-рецепторов — одного из важнейших рецепторов глутаматергической системы. Поэтому активно продолжается поиск новых лигандов этих рецепторов. Лиганды узнающего сайта NMDA-рецепторов обнаружены среди 1- и 2-алкилзамещенных производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (4,5-ИДК), что подтверждено рядом *in vitro* и *in vivo* исследований как на изолированных нейронах гиппокампа крыс и рыб *Danio rerio*, так и на модели NMDA-индуцированных судорог [1]. Однако наличие полярных карбоксильных групп в молекуле 4,5-ИДК является препятствием для ее проникновения в ЦНС, поэтому для увеличения проникновения соединений данного класса в ЦНС необходимо создание их пролекарств. Согласно данным [2] в качестве пролекарств могут быть использованы метиламиды, которые в ЦНС подвергаются ферментативному гидролизу до соответствующих кислот гидролазой амидов жирных кислот (FAАН).

Представленная работа посвящена разработке способа получения диамидов 1,2-диалкил-4,5-ИДК. Данная задача является актуальной, поскольку наличие объемных алкильных заместителей в молекуле 1,2-диалкил-4,5-ИДК приводит к тому, что на стадии этерификации 1,2-диалкил-4,5-ИДК в качестве основного продукта образуется моноэфир, из которого далее возможно получить только моноамид, вместо целевого диамида. Поэтому нами предложены два способа получения N⁴,N⁵-(диметил)-1,2-диалкилимидазол-4,5-карбоксамидов.

Согласно первой схеме синтеза, 2-замещенный бензимидазол алкилируют алкилгалогенидом в ДМФА. Полученный 1,2-диалкилбензимидазол окисляют пероксидом водорода в серной кислоте с получением 1,2-диалкил-4,5-ИДК. Следующая стадия заключается в получении хлорангидрида соответствующей кислоты, который затем переводят в диметилловый эфир реакцией с метанолом в среде тетрахлорметана. Полученный диметилловый эфир 1,2-диалкил-4,5-ИДК на последней стадии переводится в N⁴,N⁵-(диметил)-1,2-диалкилимидазол-4,5-карбоксамид реакцией с метиламином. Второй способ отличается тем, что заместитель в положение 1 вводится не на первой стадии процесса, а на последней стадии алкилированием N⁴,N⁵-(диметил)-2-алкилимидазол-4,5-карбоксамида.



Способ получения диамидов 1,2-диалкил-4,5-ИДК

Выбор оптимального пути получения N^4,N^5 -(диметил)-1,2-диалкилимидазол-4,5-карбоксамидов определяется размером радикала в положении 1 молекулы.

Работа выполнена по государственному заданию № 075-01135-22-00 Минобрнауки России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Ferrara S.J., Scanlan T.S. A CNS-targeting prodrug strategy for nuclear receptor modulators // J. Med. Chem. 2020. Vol. 63, No. 17. P. 9742–9751. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00868

УРИДИН УВЕЛИЧИВАЕТ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС ПРИ УМЕРЕННОЙ И СРЕДНЕЙ НАГРУЗКЕ В ТЕСТЕ ВЫНУЖДЕННОГО ПРЕДЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ

Крылова И.Б., Селина Е.Н.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197922, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: irinakrylova@mail.ru

Введение. Проблема повышения работоспособности существует в различных областях жизнедеятельности человека. Поэтому представляет интерес поиск новых возможностей для ее решения, в частности, связанных с фармакологической коррекцией метаболических изменений, возникающих при физических нагрузках разной интенсивности. В основе снижения работоспособности лежит развитие гипоксии, которую называют гипоксией физической нагрузки. Ранее нами было установлено, что пиримидиновый нуклеозид уридин проявляет антигипоксические свойства на таких экспериментальных моделях гипоксических состояний как гипоксическая гипоксия с гиперкапнией и локальная циркуляторная гипоксия (острая ишемия миокарда). Уридин нормализует энергетический обмен, снижает интенсивность ПОЛ и активирует антиоксидантную систему в ишемизированном миокарде. На основании данных, полученных при использовании препарата на фоне блокады митохондриальных каналов, можно предположить, что основным механизмом его действия является активация этих каналов. Кроме того, в условиях острой ишемии миокарда уридин может участвовать в процессе гликогенеза, пополняя запасы гликогена, который играет важную роль как в аэробном, так и анаэробном пути обеспечения мышечной ткани энергией. Можно предположить, что соединение с такими свойствами будет увеличивать работоспособность (выносливость) при физических нагрузках.

Цель — изучить влияние уридина на выносливость экспериментальных животных в тесте вынужденного плавания с утяжелением при физических нагрузках разной интенсивности.

Материалы и методы. Экспериментальная работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (350–380 г) в соответствии с методическими рекомендациями по изучению лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Определяли влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания (ПП) с утяжелением. За 15 мин до начала тестирования животным в области основания крестца прикрепляли груз, соответствующий 5, 7 или 10 % от веса животного. За 30 минут до погружения в бассейн крысам внутрибрюшинно вводили уридин в дозе 30 мг/кг или физиологический раствор (контрольная группа). Фиксировали время до появления первых признаков утомления (до первого нырка) и длительность ПП.

Результаты и обсуждение. В условиях ПП с грузом 5 % в термонеutralной воде ($t = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$) период до появления признаков утомления у контрольных животных ($n = 6$) составил 219 ± 33 с, а длительность ПП — 542 ± 38 с. Введение крысам уридина ($n = 11$) в дозе 30 мг/кг не сопровождалось достоверным изменением времени плавания до утомления. В то же время наблюдалось увеличение времени ПП на 28 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Увеличение нагрузки до 7 % привело к значительно более быстрому наступлению утомления и снижению выносливости животных. Время до первого нырка и время ПП у контрольных животных уменьшалось соответственно в 6,8 и 2,9 раза по сравнению с 5 % нагрузкой. Уридин увеличивал период до появления первых признаков утомления на 80 %. Продолжительность ПП после введения уридина была выше, чем в контроле, на 31 % ($p < 0,05$). Таким образом, эффективность препарата проявлялась не только в увеличении времени ПП, но и в увеличении периода до появления признаков утомления. Увеличение нагрузки до 10 % от массы тела в термонеutralных условиях сопровождалось дальнейшим снижением работоспособности контрольных животных и невозможностью четко вычлени-

временной период до первого нырка, так как утомление наступало очень быстро. У этих животных уридин не оказывал положительного действия на время ПП.

Известно, что величина груза, используемого в тесте ПП, определяет степень физических нагрузок: 5 % от веса животного соответствует умеренному уровню нагрузок средней длительности, 7 % — средний уровень интенсивности нагрузок и 10 % — высокий уровень нагрузок. Анализ результатов, полученных в тесте вынужденного ПП с утяжелением, свидетельствует о том, что уридин увеличивает работоспособность крыс при умеренном и среднем уровне нагрузок, а также увеличивает время до наступления утомления при среднем уровне нагрузок. Таким образом, эффект препарата проявляется при доминировании аэробного компонента работы, характерного для умеренного и среднего уровней нагрузки.

Выводы. Уридин увеличивает работоспособность крыс в условиях умеренной и средней нагрузки в тесте вынужденного ПП. Преобладание аэробных условий при предъявлении данных видов нагрузок дает основание предполагать, что уридин участвует в энергообеспечении физической работы через кислород зависимые механизмы, в том числе путем активации митохондриальных K_{ATP} каналов.

ВЛИЯНИЕ УРИДИНА И УРИДИН-5'-МОНОФОСФАТА НА РИТМ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ РЕПЕРFUЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА У КРЫС

Крылова И.Б., Евдокимова Н.Р., Селина Е.Н.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: irinakrylova@mail.ru

Введение. Стандартным и наиболее эффективным подходом в лечении острого инфаркта миокарда является восстановление кровотока в коронарных артериях в ходе тромболитической терапии или коронарной ангиопластики. Однако хорошо известно, что реперфузия (РП) обладает собственным повреждающим действием на миокард и провоцирует развитие угрожающих жизни аритмий. Желудочковая тахикардия и желудочковая фибрилляция в условиях РП являются потенциально летальными аритмиями. В настоящее время установлена защитная роль ишемической прекондиции в отношении негативных последствий РП и ведется поиск естественных метаболитов, инициирующих эндогенные механизмы защиты миокарда. К числу таких соединений можно отнести уридин и его нуклеозиды. Установлено, что уридин-5'-дифосфат (УДФ) является активатором митохондриальных АТФ-зависимых K^+ каналов (мито K_{ATP}), которые играют ведущую роль в реализации защитного действия прекондиции. Ранее нами было показано, что метаболические предшественники УДФ уридин и уридин-5'-монофосфат (УМФ) оказывают антиишемическое действие при острой ишемии миокарда и обладают антиаритмической активностью в отношении ранних постокклюзионных аритмий.

Цель — изучение влияния уридина и УМФ на нарушения сердечного ритма, вызванные постишемической РП миокарда у крыс.

Материалы и методы. опыты выполнены на 45 крысах-самцах линии Вистар весом 280–320 г. Моделирование ишемии/реперфузии проводили при искусственной вентиляции легких путем окклюзии левой коронарной артерии в течение 5 минут с последующей РП. Для верификации острой ишемии и оценки реперфузионной аритмии осуществляли ЭКГ-мониторирование с первой секунды ишемии до момента окончания появления эпизодов реперфузионного нарушения ритма или до полной остановки сердца. Анализ частоты возникновения и тяжести реперфузионных желудочковых тахиаритмий проводили в соответствии с инструкциями по трактовке и учету экспериментально индуцированных нарушений ритма. Оценивались следующие параметры:

- 1 — факт возникновения (частота возникновения) желудочковой тахиаритмии;
- 2 — частота возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ), ее суммарная продолжительность (с) и количество эпизодов;
- 3 — частота возникновения и суммарная продолжительность эпизодов фибрилляции желудочков (ФЖ), в том числе количество случаев персистирующей формы ФЖ, приводящей к гибели животного;
- 4 — интегральная оценка тяжести реперфузионных нарушений ритма в баллах: 1 балл — меньше 10 с ЖТ, нет ФЖ; 2 балла — 11–30 с ЖТ, нет ФЖ; 3 балла — 31–90 с ЖТ, нет ФЖ; 4 балла — 91–180 с ЖТ и/или меньше 10 с обратимой ФЖ; 5 баллов — больше 180 с ЖТ и/или больше 10 с обратимой ФЖ; 6 баллов — летальная ФЖ.

Протокол экспериментов включал 3 группы животных:

- 1-я группа — контроль, за 5 мин до окклюзии внутривенно вводили физиологический раствор в объеме 1 мл/кг ($n = 19$);
- 2-я группа — за 5 мин до окклюзии животным вводили уридин в дозе 30 мг/кг ($n = 9$);
- 3-я группа — за 5 мин до окклюзии вводили УМФ в дозе 30 мг/кг ($n = 17$).

Результаты и обсуждение. Восстановление коронарного кровотока после 5-минутной ишемии приводило к развитию реперфузионных нарушений сердечного ритма в контрольной группе в 95 % случаев, в группах получавших уридин или УМФ — у 89 и 88 % животных соответственно. Реперфузионные тахикардии у всех крыс характеризовались развитием ЖТ и ФЖ.

Уридин и УМФ уменьшали суммарную продолжительность ЖТ в 3 раза и 2,5 раза соответственно. Под действием обоих препаратов количество эпизодов ЖТ уменьшалось в 2–3 раза. Однако они не влияли на частоту возникновения ЖТ, которая наблюдалась у всех животных данной группы. Препараты в одинаковой степени уменьшали частоту возникновения ФЖ: в контроле она составляла 94 %, а под действием уридина и УМФ снижалась до 50 и 53 % соответственно ($p < 0,05$). Однако применение препаратов приводило к увеличению случаев ФЖ, заканчивающихся летальным исходом. Если в контроле частота гибели животных в результате ФЖ составляла 59 %, то применение уридина увеличивало летальность до 75 %, а УМФ — до 100 %. Несмотря на это, интегральная оценка структуры и интенсивности нарушений сердечного ритма, вызванных восстановлением коронарного кровотока, показала, что в контроле уровень реперфузионной тахикардии соответствует $5,2 \pm 0,2$ балла, в группе животных, получавших уридин — $3,9 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), а получавших УМФ — $4,3 \pm 0,4$ балла.

Известно, что в ограничении реперфузионного повреждения миокарда и в ослаблении всех его последствий, в том числе нарушений сердечного ритма, важную роль играет активация митохондриальных K_{ATP} каналов. В то же время результатом активации цитоплазматических K_{ATP} каналов (цитоканалов) может быть внеклеточная аккумуляция K^+ , приводящая к изменению генерации или проведения импульса на наружной мембране кардиомиоцитов. Нарушения электрической активности сердца играют ключевую роль в инициации и развитии аритмии. Поскольку УДФ является неселективным активатором K_{ATP} каналов, возможно, что его предшественники уридин и УМФ активируют оба типа каналов. Поэтому итоговый эффект этих соединений на сердечный ритм при РП является результатом сложного взаимодействия различных механизмов, влияющих на электрические свойства кардиомиоцитов.

Выводы. Уридин и УМФ в дозе 30 мг/кг оказывают антиаритмическое действие, которое проявляется в значительном уменьшении продолжительности ЖТ, сокращении числа эпизодов ее возникновения, уменьшении частоты возникновения ФЖ. На этом фоне может наблюдаться проаритмогенное действие препаратов, которое выражается в усугублении исхода возникающей ФЖ.

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ВЛИЯНИЙ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У НОВОРОЖДЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

¹Кузнецов С.В., ^{1,2}Кузнецова Н.Н.

¹ ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: ksv@iephb.ru;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

По данным медицинской статистики, патология сердца наблюдается почти у 4 % детей в возрасте от 0 до 14 лет. Из них около 20 % приходится на нарушения сердечного ритма, причем в большинстве случаев аритмии формируются при отсутствии органического поражения сердца. Одной из главных причин возникновения аритмий считаются нейроциркуляторные функциональные нарушения. В то же время у незрелорождающихся здоровых животных наличие аритмии является вариантом нормы. Ранее нами было показано, что в состоянии покоя у 60 % плодов крыс на 16-й день пренатального развития и у 25 % интактных новорожденных крысят наблюдаются нерегулярные брадикардические колебания сердечного ритма с амплитудой 10–45 мс и длительностью 20–35 с.

В экспериментах на 0–16-дневных новорожденных крысятах установлено, что возникновение переходящих выраженных брадикардических комплексов, возникающих на фоне замедленного сердечного ритма, происходит после инъекции животным ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) или NiCl_2 , блокирующего низкоамплитудные кальциевые каналы Т-типа (T-VDCC). Мы установили, что существует четкая возрастная зависимость выраженности аритмогенного эффекта, возникающего при блокаде T-VDCC у 100 % 3-дневных крысят при инъекции NiCl_2 и полностью отсутствующая у 15–16-суточных. Учитывая тот факт, что ацетилхолин (АХ) участвует в регуляции кальциевого метаболизма, перед нами встал вопрос о возможном существовании общих звеньев, лежащих в основе нарушения механизмов регуляции сердечного ритма, приводящих к возникновению патологического сердечного ритма (ПСР).

В экспериментах на 3-дневных новорожденных крысятах нами проведен сравнительный анализ показателей вариабельности сердечного ритма после инъекции животным эзерина ($\frac{3}{4}$ LD₅₀) и Ni^{2+} (ED₁₀₀). Оказалось, что нарушения механизмов регуляции сердечного ритма в обоих случаях развиваются по сходной схеме: происходит падение общей мощности спектра и абсолютных значений мощности диапазонов LF (преимущественно симпатические) и HF (парасимпатические влияния). Снижение уровня нервных влияний приводит к тому, что доминирующую роль в регуляции сердечного ритма начинают играть нейрогуморальные факторы (VLF-диапазон). Изменение баланса между нервными и нейрогуморальными факторами регуляции сердечного ритма может являться триггером для развития патологической аритмии. Известно, что к моменту рождения у крысы существует период потенциального вегетативного дисбаланса, когда парасимпатическая иннервация сердца установлена, но симпатическая иннервация еще не развита. В этот период у крысят в крови могут циркулировать катехоламины из мозгового слоя надпочечников. Как увеличение выброса АХ, так и введение Ni^{2+} провоцирует выброс катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечников.

В том случае, когда после премедикации крыс Н- или М-холинолитиками влияние нейрогуморальных факторов усиливается, в дальнейшем происходит снижение доли нервных влияний и возникновение ПСР. Если же, наоборот, наблюдается первоначальное снижение выраженности нейрогуморальных и последующее увеличение нервных влияний, то ПСР не возникает. Возрастное снижение частоты возникновения ПСР может быть связано с торможением экспрессии мРНК Cav3.2-подтипа T-VDCC и мРНК M₃-холинорецепторов, играющих важную роль в холинергических воздействиях на миокард у новорожденных. Таким образом, проведение модельных экспериментов на плодах и новорожденных крысятах может способствовать раскрытию механизмов возникновения аритмий и путей коррекции нарушений ритмогенеза в перинатальном онтогенезе.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖПОЛУШАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЗГА НА ПРИМЕРЕ ВЫЗВАННЫХ ЗРИТЕЛЬНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У КРОЛИКОВ-САМЦОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ РОПРЕНА, ФЕНИБУТА И ПИРАЦЕТАМА

Кузнецова Н.Н.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: nat.kuz@mail.ru

Межполушарное взаимодействие — особый механизм объединения левого и правого полушарий в единую интегративную, целостно работающую систему, которая позволяет компенсировать нарушения в одной из частей мозга. Исследования зрительных вызванных потенциалов мозга позволяют получить объективную информацию о состоянии зрительных анализаторов при различных заболеваниях головного мозга. Целью настоящего исследования было изучение межполушарного взаимодействия у кроликов-самцов с помощью анализа вызванных на вспышку света зрительных потенциалов и сравнение влияния на него Ропрена в двух дозах, Пирацетама и Фенибута. Исследования были выполнены на 25 кроликах-самцах линии Шиншилла с вживленными эпидурально над зрительной корой головного мозга хлорсеребряными электродами. Регистрировали зрительные вызванные потенциалы мозга на вспышку света, подаваемую с разных сторон. Оценивали динамику изменения латентного периода, амплитуды компонентов первичного ответа N75 и P100 под действием Ропрена в дозах 2 и 10 мг/кг в/б и сравнивали с действием Пирацетама 100 мг/кг в/б и Фенибута 15 мг/кг п/к. Установлено, что Ропрен, так же как и препараты сравнения, положительно влияет на передачу информации в мозге при воздействии вспышкой света на оба глаза, уменьшая латентность или увеличивая амплитуду. Ропрен в дозе 10 мг/кг при регистрации зрительных вызванных потенциалов мозга при воздействии вспышкой света на оба глаза увеличивал амплитуду ответов N75 и P100 в большей степени, чем препараты сравнения. Ропрен в дозе 2 мг/кг больше влиял на скорость ответа. При сравнении ответов вызванных зрительных потенциалов под воздействием препаратов, регистрируемых с противоположной от стимуляции светом стороны, обнаруживается большая задействованность правого полушария при стимуляции левого глаза, чем наоборот. То, что в большинстве наших исследований правое полушарие более активно реагировало на раздражитель (при стимуляции светом левого глаза), согласуется с литературными данными, указывающими на первичность ответа в правом полушарии. В наших исследованиях обнаружено более значимое проявление межполушарного взаимодействия под влиянием Ропрена в дозе 2 мг/кг, сравнимое с таковым при введении Фенибута. Пирацетам в наших исследованиях оказался менее активным по сравнению с другими препаратами. Таким образом, Ропрен оказывает влияние на зрительные вызванные потенциалы мозга при воздействии светом на оба глаза и усиливает межполушарные взаимодействия мозга при воздействии вспышкой света на один из глаз кролика при закрытом другом вызывая ускорение ответа или увеличивая его амплитуду. Обнаружено большее проявление межполушарного взаимодействия под влиянием Ропрена в дозе 2 мг/кг у кроликов, сравнимое с Фенибутом.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМАХ НЕЙРОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Кутукова Н.А., Полевщиков А.В.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: i_n_a_777@mail.ru

Введение. Тучные клетки (ТК) являются важнейшими посредниками в нейроиммунных взаимодействиях и содержат широкую панель цитокинов и регуляторных пептидов. Противовоспалительное влияние парасимпатической нервной системы (ПНС) реализуется через холинергический путь, который связан с никотиновым ацетилхолиновым рецептором ($\alpha 7$ -нАХР) на цитокин-продуцирующих клетках, в том числе на ТК.

Цель — оценка влияния АХ и его аналогов на секреторную функцию ТК для уточнения механизмов холинергической регуляции их работы.

Методы исследования. Объектом исследований служили ТК перевиваемой линии НМС-1, сопоставимые с незрелыми ТК и базофилами человека. Дегрануляцию ТК индуцировали веществом 48/80 и термоагрегированным IgG (аггIgG). Реакции НМС-1 в ответ на связывание их холинергических рецепторов оценивали при действии ацетилхолина (АХ), ацетилтиохолина (АТХ), их синтетического аналога карбахола (КХ) и никотина (НТ). Изучали воздействие холиномиметиков на уровень спонтанной и индуцированной веществом 48/80 (20 мкг/мл) или аггIgG (10 мкг/мл) дегрануляции ТК. Для ингибции н-АХР использовали неселективный блокатор бензогексоний и селективный антагонист α -бунгаротоксин. Дегрануляцию оценивали по степени высвобождения гистамина (метод Шора), β -гексозаминидазы (оценка расщепления хромогенного субстрата), интерлейкина-4 (ИЛ-4) в иммуноферментном анализе.

Результаты. АХ и АТХ в диапазоне концентраций 0,01–100 мкМ повышали высвобождение гистамина клетками НМС-1 на 15–20 %, β -гексозаминидазы — на 7 %. Подобно своим функциональным аналогам — неселективным агонистам, КХ (0,01–100 мкМ) усиливал выброс этих веществ и повышал секрецию ИЛ-4 на 10 %. В случае аггIgG-индуцированной дегрануляции КХ понижал секрецию гистамина на 20 %, β -гексозаминидазы — на 17 %, ИЛ-4 — на 13 %, но этот ингибирующий эффект почти полностью достоверно отменялся блокаторами н-АХР. Селективный агонист н-АХР никотин не оказывал влияния на спонтанную секрецию гистамина клетками, однако в концентрации 1 мМ полностью отменял ее в случае индукции веществом 48/80.

Заключение. Полученные результаты указывают на двунаправленное действие АХ (КХ): холиномиметики активируют нестимулированные клетки НМС-1, но, связываясь с н-АХР, подавляют индуцированную дегрануляцию, подчеркивая противовоспалительное влияние ПНС. В условиях процесса воспаления ТК в составе нейро-мастоцитарных единиц могут выступать в роли трансдукторов, обеспечивающих двунаправленное взаимодействие нервной и иммунной систем.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ АНАЛОГОВ КИССПЕПТИНА НА ПОВЕДЕНИЕ *Danio rerio*

Лебедев А.А., Блаженко А.А., Гольц В.А., Девяшин А.С., Лебедев В.А., Казаков С.В.,
Байрамов А.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Цель — исследовать возможное анксиолитическое действие аналогов кисспептина Kiss1 млекопитающих у *Danio rerio* в сравнении с антидепрессантами серотонинового типа действия.

Материалы и методы. Использовали тест новизны: рыбу помещали сначала в мерный стакан с растворенным фармакологическим веществом (или H₂O), затем в предстартовый аквариум с водой на 5 минут и далее в просмотровый аквариум на 6 минут, где автоматически регистрировали траекторию движения, длину пути, число перемещений в верхнюю часть аквариума, время пребывания в нижней части аквариума, число и время паттерна «фризинг».

Результаты. В ответ на новизну помещения в просмотровый аквариум рыбы реагируют погружением на дно, увеличением фризинга и снижением числа перемещений в верхнюю половину аквариума. На фоне антидепрессантов кломипрамина, пароксетина или тразодона (0,5 мг — 1 мг на 1000 мл воды) рыбы находились не только в нижней, но и в верхней части просмотрового аквариума. Средняя длина пути существенно не изменялась. Время пребывания в нижней части аквариума снижалось более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой животных и проявляло дозозависимый эффект. Число перемещений в верхнюю часть аквариума за опыт существенно увеличивалось. Аналоги кисспептина млекопитающих Cloud Clone (США) в дозе 0,01–1 мг на 1 л воды вызывали сходную картину поведения у рыб в ответ на новизну. В то же время эффекты аналогов кисспептина оказались ниже, чем у антидепрессантов. Наиболее эффективная доза для действия изученных аналогов кисспептина соответствовала 0,1 мг на 1 л воды.

Заключение. Таким образом, аналоги кисспептина Kiss1 млекопитающих снижают тревожно-фобические реакции на новизну у *Danio rerio*. Данные об односторонних эффектах аналогов кисспептина млекопитающих и антидепрессантов серотонинового типа действия подтверждают потенциальную роль Kiss1 в модуляции серотонин-зависимого поведения у *Danio rerio*. Полученные данные подтверждают гипотезу, что кисспептин может участвовать в регуляции тревожно-фобических состояний, по-видимому, для поддержания эмоциональных аспектов репродуктивного поведения, таких как половая мотивация и возбуждение.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГРЕЛИНА В МЕХАНИЗМАХ ИГРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПСИХОГЕННЫХ СТРЕССОРОВ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

¹Лебедев А.А., ^{1,2}Пюрвеев С.С., ^{1,3}Дробленков А.В., ¹Сексте Э.А., ¹Рейхардт Б.А.,
¹Бычков Е.Р., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ ГАОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», 195267, Санкт-Петербург, пр. Мечникова, 27

В настоящее время актуальным является исследование нехимических форм зависимостей, таких как игровая. В международных классификациях (ICD-11 и DSM-5) игровая зависимость определяется как самостоятельное заболевание и обладает основными свойствами, характерными для алкогольной или наркотической зависимости. Для ее лечения не зарегистрировано еще ни одного лекарственного средства. В наших исследованиях показано, что антагонист грелиновых рецепторов [D-LYS3]-GHRP-6 снижает проявления импульсивности в поведении (поведения риска) в модели игровой зависимости у крыс, влияя на обмен дофамина и серотонина. В настоящей работе исследовали роль грелина и его рецепторов в проявлении элементов игровой зависимости у крыс, подверженных ранним психогенным стрессам. Отлучение от матери (maternal separation) и выращивание в изоляции вызывают отдаленные расстройства поведения, мотиваций, появление депрессий, повышение тревожности и злоупотребления психоактивными средствами, стойкие изменения эмоциональных реакций и формирование зависимости от аддиктивных средств. Отлучение от матери у крыс включает ежедневное отделение пометов от самок в течение первых недель жизни. При социальной изоляции производят отделение от самок после молочного вскармливания и содержат в одиночных клетках до полового созревания. Выращивание в условиях социальной изоляции или материнская депривация в раннем онтогенезе вызывали повышение риска в поведении и импульсивности в тесте Iowa Gambling Task: животные стремились получить более значимое пищевое подкрепление, но с низкой вероятностью его достижения. Материнская депривация или выращивание в социальной изоляции вызывали повышение экспрессии гена *Ghr1a* соответственно в миндалине и гипоталамусе. Уровень экспрессии исследуемого гена в префронтальной коре не изменялся. Число и площадь клеток при исследовании распределения и строения эндокриноцитов, продуцирующих грелин, в латеральной части ядер аркуатного комплекса гипоталамуса имели тенденцию к снижению у крыс после материнской депривации или выращивания в социальной изоляции. Сделан вывод, что ранние психогенные стрессы вызывают дисбаланс системы регуляции грелина головного мозга, что проявляется в повышении экспрессии гена *Ghr1a*, а также элементов игровой зависимости. Представлена схема действия хронического стресса в онтогенезе на гипоталамическую систему грелина в головном мозге и на экстрагипоталамический уровень его регуляции.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ОРЕКСИГЕННЫХ ПЕПТИДОВ В НЕХИМИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЗАВИСИМОСТИ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Расстройство компульсивного переедания, именуемое в англоязычной литературе как binge eating, включает прерывистое, чрезмерное потребление вкусной пищи в короткие периоды времени без чувства насыщения. Метаанализы фармакологического лечения показали, что антидепрессанты или стимуляторы ЦНС оказывают лишь краткосрочный эффект. Игровое расстройство определяет аддиктивное влечение к получению подкрепления большей силы, проблемный паттерн повторяющихся игр. Сюда входят офлайн- и онлайн-игры (например, игры в мобильном телефоне, компьютере). Игромания является расстройством импульсивности и компульсивности, которой подвержены до 5 % популяции. Применяются антидепрессанты, тимостабилизаторы, противозиплетические средства, антагонисты опиоидов, стимуляторы ЦНС, нейролептики, блокаторы кальциевых каналов, миорелаксанты. Мишень действия лекарственных средств — система подкрепления эмоциональной природы. Направленное фармакологическое действие на орексигенные пептидные системы оказываются более сбалансированными и мягкими, чем прямое действие других средств. С целью изучения механизмов игровой зависимости в эксперименте целесообразно выделять ее отдельные компоненты. 1) Обсессивно-компульсивный компонент (тест закапывания шариков у грызунов является адекватным методом для изучения обсессивно-компульсивного компонента. 2) Импульсивный компонент (метод обучения в ситуации выбора силы и вероятности пищевого подкрепления. В эксперименте у крыс наблюдалось повышение уровня мРНК OX1 рецепторов орексина у крыс с предпочтением большей силы подкрепления и низкой его вероятностью. После социальной изоляции и материнской депривации у крыс увеличивались импульсивный и компульсивный компоненты игровой зависимости. Наблюдалось повышение импульсивного и компульсивного компонентов игровой зависимости у крыс после стресса с хищником (питоном). Социальная изоляция и стресс материнской депривации повышали уровень мРНК рецепторов GHSR1A грелина в структурах мозга крыс. Материнская депривация вызывала снижение уровня мРНК рецепторов орексина ORXR1 и ORXR2 в гипоталамусе, миндалине и префронтальной коре мозга крыс. Выбор наименьшей степени риска при снижении величины подкрепления на фоне введения [D-Lys3]-GHRP-6 сопровождался повышением активности системы дофамина, а также повышением содержания серотонина, что делает препарат перспективным для коррекции игровой зависимости. Антагонист орексина SB-408124 уменьшал число съеденных семян, но не число нажатий на педаль при самостимуляции латерального гипоталамуса в тесте конкуренции самостимуляции и пищевого поведения у сытых крыс. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 и агрелакс уменьшали число съеденного корма в тесте конкуренции самостимуляции и пищевого поведения у сытых крыс. Полученные данные о снижении игровой зависимости антагонистами рецепторов орексина и грелина после хронического и острого стрессов открывают возможность для создания новой группы средств, мишенью действия которых могут рассматриваться рецепторы орексина и грелина. Данные о снижении элементов компульсивного переедания антагонистами рецепторов орексина и грелина при стрессе открывают возможность для их изучения с целью направленной коррекции пищевой зависимости. Анторекс и агрелакс, новые антагонисты рецепторов орексина и грелина, являются перспективными для коррекции нехимических форм зависимостей.

ТИЕНОПИРИМИДИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ЛИГАНД РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА, СО СВОЙСТВАМИ ИНВЕРСИОННОГО АГОНИСТА В УСЛОВИЯХ *IN VIVO*

¹Лебедев И.А., ¹Бахтюков А.А., ¹Деркач К.В., ²Сорокоумов В.Н., ¹Шпаков А.О.

¹ ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии, 198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 26, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Гонадотропины, в том числе лютеинизирующий гормон (ЛГ), играют ключевую роль в контроле репродуктивных функций, осуществляя регуляцию продукции половых стероидных гормонов и процессов сперматогенеза у мужчин и фолликулогенеза и оогенеза у женщин. Свои регуляторные эффекты гонадотропины осуществляют через G-белок-сопряженные рецепторы, с высокой аффинностью связываясь с ортостерическим сайтом, локализованным в значительном по размеру эктодомене. Однако применяемые в настоящее время препараты гонадотропинов имеют ряд серьезных побочных эффектов. В случае природных (мочевых) форм обусловлены наличием значимого числа примесей, а в случае рекомбинантных форм отличиями паттерна их гликозилирования от такового эндогенных гонадотропинов, что существенно влияет на фармакологический профиль и специфическую активность препаратов. К тому же в настоящее время отсутствуют антагонисты рецепторов гонадотропинов, необходимые для лечения преждевременного полового созревания и гонадотропин-зависимых опухолей. Целью работы были разработка и изучение негативного аллостерического модулятора рецептора ЛГ, относящегося к тиено[2,3-d]-пиримидиновым производным (ТП), при его введении самцам крыс в условиях их стимуляции хорионическими гонадотропином человека (ХГЧ). Исследовали несколько аналогов ТП, ингибирующую активность среди которых продемонстрировало соединение ТПХЗ, 5-амино-N-(*трет-бутил*)-2-(метилтио)-4-(3-(пиридин-3-сульфонамидо)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид. Через 1 ч после внутрибрюшинного введения ТПХЗ в дозе 15 мг/кг половозрелым самцам крыс Вистар отмечали небольшое повышение уровня тестостерона в крови животных, но в дальнейшем отмечали не только исчезновение этого эффекта, но через 6 ч сильно выраженное ингибирование продукции гормона, уровень которого был значимо ниже, чем в контрольной группе. Это указывает на то, что после кратковременного стимулирующего стероидогенного эффекта отмечалось мощное ингибирование тестикулярного стероидогенеза. При обработке крыс с помощью той же дозы ТПХЗ за 15 мин до введения им стимуляторов стероидогенеза — ХГЧ (20 МЕ/крысу, подкожно) и ТПОЗ (15 мг/кг, в/б), разработанного ранее аллостерического агониста рецептора ЛГ, отмечали снижение эффекта обоих стимуляторов тестикулярного стероидогенеза, причем через 6 ч после стимуляции ХГЧ и ТПОЗ в группе с обработкой ТПХЗ уровни тестостерона были значимо ниже, чем в тех же группах без обработки ТПХЗ. Важно отметить, что степень ТПХЗ-индуцированного ингибирования стероидогенных эффектов ХГЧ и ТПОЗ была сопоставимой, несмотря на то, что сайты их взаимодействия с рецептором ЛГ различаются. В семенниках ТПХЗ не влиял на экспрессию генов стероидогенеза *StAR* и *Cyp11a1*, кодирующих холестерин-транспортирующий белок *StAR* и цитохром P450_{ssc}, катализирующий превращение холестерина в прегненолон, но при этом заметно снижал ее стимуляцию ХГЧ и ТПОЗ. Таким образом, ТПХЗ при введении самцам крыс проявлял свойства аллостерического инверсионного агониста рецептора ЛГ, ослабляя стероидогенные эффекты различных по механизмам действия агонистов этого рецептора, а в их отсутствие снижал базовый уровень тестостерона. Парадоксальным образом на начальном этапе после введения ТПХЗ оказывал небольшой стимулирующий эффект на продукцию тестостерона.

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

РОЛЬ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70 В РЕАЛИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Левченкова О.С., Новиков В.Е.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, e-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Актуальность темы обусловлена тем, что белки теплового шока (HSP) индуцируются в клетках в ответ на действие разных стрессовых факторов, включая гипоксию, ишемию, применение фармакологических веществ, и стимулируют механизмы эндогенной защиты клеток. Для стресс-белка HSP70 показана взаимосвязь с нейропротекцией.

Цель — изучение способности комбинированного прекондиционирования с использованием амтизола и гипобарической гипоксии влиять на уровень эндогенных шаперонов, в частности HSP70.

Методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар. Опытным животным в течение 6 дней проводили комбинированное прекондиционирование (КПреК) путем поочередного применения антигипоксанта амтизола (25 мг/кг) и гипобарической гипоксии (разрежение воздуха соответствовало высоте 5000 м, экспозиция 60 мин). Уровень HSP70 в сыворотке крови и тканях головного мозга определяли через сутки после моделирования ишемии с помощью ИФА (SEB081Ra 96 Tests ELISA Kit для HSPA1A фирмы Cloud-Clone Corp., США) с пересчетом на мг белка по методу Лоури. Ишемию ГМ моделировали путем одномоментной двухсторонней перевязки общих сонных артерий (ОСА). Опытным крысам ишемию мозга моделировали спустя 1 ч после прекращения ПреК (ранний защитный период) и через 48 ч (поздний период).

Результаты. Нами исследовалось содержание HSP70 при перевязке ОСА в сравнении с ложнооперированными (ЛО) животными и при ишемии, когда до нее применяли комбинированное прекондиционирование. У ЛО контрольных животных исходное содержание HSP70 в сыворотке крови составляло 0,46 нг/мл, в супернатанте ГМ — 38 нг/мг белка. При двухсторонней перевязке ОСА не наблюдалось статистически значимого изменения содержания HSP70 в сыворотке крови ($p = 0,401$), в супернатанте ГМ крыс была выявлена тенденция к снижению ($p = 0,070$) в сравнении с ЛО контролем. Применение до ишемии КПреК приводило к тому, что содержание HSP70 в сыворотке крови значимо не отличалось в ранний период ПреК в сравнении как с ЛО контролем ($p = 0,423$), так и с контролем с ишемией ($p = 0,137$). При этом в супернатанте ГМ уже в ранний период содержание HSP70 было выше, чем в контроле с ишемией ($p = 0,006$), не отличаясь от ЛО контроля ($p = 0,109$). В поздний период ПреК с амтизолом содержание HSP70 было выше как в сыворотке крови в сравнении с контролем с ишемией ($p = 0,016$), так и в супернатанте ГМ в сравнении с контролем с ишемией ($p = 0,002$).

Заключение. Таким образом, в группах с КПреК наблюдалось увеличение содержания HSP70 в сравнении с контролем с ишемией, более выраженное в поздний период ПреК. Изменения содержания HSP70 в ГМ были более выражены, чем в сыворотке крови. Выявленное увеличение содержания HSP70 под действием КПреК может рассматриваться как один из механизмов реализации его нейропротекторного действия.

ЭНДОГЕННЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ МОЛОКА ЧЕЛОВЕКА

¹Леонова Л.Е., ^{1,2}Курдюмова И.В., ¹Гришина Т.В.

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, e-mail: l.leonova@spbu.ru;

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»,
Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

Эндогенные антимикробные белки и пептиды играют важную роль в защитной системе организма. Антимикробные белки представляют собой ферменты, белки, связывающие питательные вещества, или содержащие сайты, направленные против специфические макромолекулы микроорганизмов. Антимикробные пептиды имеют меньший размер и, как правило, действуют путем нарушения структуры или функции клеточной мембраны бактерий. В настоящее время охарактеризовано множество антимикробных пептидов, которые выявляются в эпителиальных тканях, фагоцитирующих клетках и биологических жидкостях многих многоклеточных животных, от моллюсков до человека. Некоторые антимикробные пептиды синтезируются постоянно (конститутивно), синтез других индуцируется в ответ на инфекцию или воспаление.

К настоящему времени не вызывает никакого сомнения биологическая ценность молока человека в формировании защитных систем организма и питания с первых дней жизни новорожденного и является богатым источником для изучения биологически активных компонентов этой системы. Показано, что дети, переведенные на искусственное вскармливание, страдают от инфекций гораздо чаще, по сравнению с детьми, находящимися на грудном молочном вскармливании.

В молоке обнаружен целый ряд биологически активных групп белковых молекул, таких как различные факторы роста, лизоцим, лактопероксидаза, лактоферрин, иммуноглобулины, казеины и продукты их переваривания и др., а также низкомолекулярные катионные антимикробные пептиды класса дефенсинов.

Дальнейшие исследования были направлены на изучение экстрактов и фракций белков и пептидов зрелого молока человека и их комплексов.

Методами препаративного электрофореза в полиакриламидном геле в кислой буферной системе в присутствии мочевины и методом центрифугирования, последовательной ультрафильтрации препаратов на мембранах с разным диаметром пор (1000, 300, 100, 50, 30, 10 kDa), RP HPLC были получены экстракты и фракции зрелого молока человека. Методами дот-иммуноферментного анализа, иммуноблотинга, MALDI MS и выявления лизоцимной активности были выявлены α -дефенсины 1–4 человека, лактоферрин, лактопероксидаза, миелопероксидаза, α -лактальбумин и лизоцим, которые входили в состав белковых комплексов от 100 до 300 kDa и более 1000 kDa.

Дальнейшее изучение антимикробных белков и пептидов молока человека представляет большую важность для понимания процессов формирования иммунитета новорожденного в среде, содержащей множество условно патогенных микроорганизмов, что открывает перспективы в создании антибиотиков нового поколения, а также создание более адаптированных смесей для искусственного вскармливания.

ЭФФЕКТ ДЕЙСТВИЯ КРАМИЗОЛА НА ЗАХВАТ оксЛПНП МАКРОФАГАМИ ЧЕЛОВЕКА КУЛЬТУРЫ ТНР-1

^{1,2}Лизунов А.В., ¹Орлов С.В., ¹Иванова А.А., ¹Дмитриева А.А.,
¹Косякова Г.П., ¹Пиотровский Л.Б.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: lizunov@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Атерогенная дислипидемия — ведущий фактор риска развития атеросклероза. Центральным процессом в развитии поражения является модифицированный захват липопротеидов низкой плотности макрофагами интимы сосудов [1]. Поиск новых и безопасных лекарственных средств по-прежнему представляет собой важную медико-биологическую задачу. 1-Метил-3-этил-4,5-(бис-N-метилкарбамоил)-имидазолия бензолсульфонат (крамизол) ранее был показан, как гиполипидемическое соединение [2]. Однако влияние крамизола на макрофаги до сих пор неизвестно. Для изучения предполагаемых эффектов крамизола на поглощение модифицированных липопротеинов низкой плотности (оксЛПНП) макрофагами мы провели наши эксперименты на моноцитарной клеточной линии лейкемии человека ТНР-1 и перитонеальных макрофагах крысы.

ТНР-1 и перитонеальные макрофаги крысы инкубировали с мышинными моноклональными антителами SR-B1, LOX-1 и CD36, после чего проводили проточную цитометрию.

Проточная цитометрия и показала, что крамизол двукратно увеличивает захват окисленных липопротеинов низкой плотности (оксЛПНП) макрофагами. Также было показано, что этот процесс коррелирует с увеличением уровня скваэнджер-рецепторов SR-B1, LOX-1 и CD36 на поверхности клеток. Было установлено, что уровень поверхностного Sr-b1 в культуре перитонеальных макрофагов крыс, обработанных крамизолом, снижается в 2 раза по сравнению с необработанными клетками. Уровень поверхностного Lox1 в культуре перитонеальных макрофагов, обработанных крамизолом, повышается в 1,3 раза, а уровень поверхностного CD36 в культуре перитонеальных макрофагов крыс увеличилась в 1,4 раза по сравнению с необработанными клетками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lusis A.J. Atherosclerosis // Nature. 2000. Vol. 407, No. 6801. P. 233–241. DOI: 10.1038/35025203
2. Лизунов А.В., Окуневич И.В., Лебедев А.А. и др. Молекулярные механизмы гиполипидемического действия цитопротектора крамизола при экспериментальной дислипидемии // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66, № 4. С. 326–331. DOI: 10.18097/PBMC20206604326

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ МЕТОДЕ ВВЕДЕНИЯ 6-ГИДРОКСИДОФАМИНА

¹Литвинова М.В., ¹Бычков Е.Р., ¹Лебедев А.А., ²Арсениев Н.А., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: litvinova.mariya@pharminnotech.com;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МО РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Актуальность. Разработка эффективной доставки лекарственных препаратов (ЛП) в центральную нервную систему до сих пор остается важной проблемой фармакологии. Для оценки возможности применения интраназального введения для доставки веществ в мозг важно понимать его механизм. Лекарственные вещества доставляются по двум путям (внеклеточный + внутриклеточный), внеклеточный осуществляется через связь с субарахноидальным пространством, а внутриклеточный — через аксональный транспорт. Таким образом, интраназальный метод введения является многообещающим подходом для транспортировки лекарственных средств, плохо проникающих через ГЭБ для лечения неврологических заболеваний. 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 — изучить влияние 6-гидроксидофамина (6-ГДА), нейротоксина, плохо проникающего через ГЭБ, при различных путях его введения на поведение мышей.

Методы. В работе были использованы 40 беспородных мышей-самок. Мыши были разделены на 4 равные группы по 10 животных: 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/ксиазином (100 мг/кг : 30 мг/кг, внутрибрюшинно), животных помещали на специальную установку и поддерживали на протяжении всей операции 1–2 % изофлуран); группа 4 — интраперитонеальные (мышам вводили 100 мкг (или 4 мкг/мкл) 6-ГДА внутрибрюшинно). Через 21 день после введения нейротоксина оценивали поведение животных в тесте «Открытое поле» и координационную активность на вращающемся барабане в тесте Ротарод.

Результаты. 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. Исследование координационной активности в тесте Ротарод (вращающегося стержня) показало сходное снижение времени удерживания на вращающемся барабане у животных после интраназального и интравентрикулярного введения 6-ГДА. Полученная модель паркинсонизма после интраназального введения 6-ГДА показала уменьшение двигательной и исследовательской активностей, что соответствует общей симптоматике болезни Паркинсона по литературным данным.

Заключение. 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.

ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ МЫШЕЙ

Литвинова М.В., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: litvinova.mariya@pharminnotech.com

Актуальность. Несмотря на большое количество препаратов для лечения заболеваний нервной системы и прогресс в данной области, на сегодняшний день лишь 2 % существующих ЛП могут проникать через ГЭБ. Поэтому принципиально важным является совершенствование принципов фармакотерапии и коррекции нарушенных функций ГЭБ при заболеваниях нервной системы. За последние 10 лет сильно возрос интерес к интраназальному введению как способу доставки веществ в центральную нервную систему (ЦНС). Это возможно благодаря особенностям механизма транспорта веществ при интраназальном введении внеклеточному и внутриклеточным путям, которые позволяют доставить вещество, минуя гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Цель — изучить влияние окситоцина при различных путях введения на поведение мышей и определить содержание в различных структурах мозга.

Материалы и методы. В работе были использованы беспородные белые мыши-самцы, которым вводили окситоцин 20 мкл 5МЕ интраназально и внутрибрюшинно 300 мкл 5МЕ. Через 15 минут после введения оценивали поведение животных в тесте «Крестообразный лабиринт» и определяли количественное содержание белка в отделах мозга методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. При определении времени проведения в открытых рукавах в тесте «Крестообразный лабиринт» было установлено, что мыши, которым вводили окситоцин интраназально, достоверно больше времени проводили в открытых рукавах, по сравнению с контрольной группой мышей, не получавших окситоцин и физиологический раствор ($p < 0,0001$), группой, которым внутрибрюшинно вводили 50 и 300 мкл 5МЕ окситоцина ($p < 0,0001$), а также по сравнению с ложно интраназальными ($p < 0,0001$) и ложно внутрибрюшинными группами ($p < 0,0001$), которым вводили физиологический раствор. Частота переходов между рукавами у групп мышей после интраназального введения показало увеличение переходов, по сравнению с группами контроля, ложно интраназального и ложно внутрибрюшинного введений ($p < 0,01$), а также с группой внутрибрюшинного введения 50 мкл ($p < 0,05$) внутрибрюшинного введений окситоцина не показало значимых различий с группой контрольных мышей. Значимых различий не было обнаружено после внутрибрюшинного введений окситоцина в количестве 300 мкл и интраназального. Увеличение времени проведения в открытых рукавах и частоты свешивания у мышей после интраназального введения связано с анксиолитическим действием окситоцина и увеличением исследовательской активности. Достоверных различий при оценке показателя «количество переходов» между светлыми и темными рукавами выявлено не было. Отсутствие различий у данного показателя может объясняться тем, что мыши после интраназального введения окситоцина проводили большее количество времени в центральной части лабиринта и в открытых рукавах, в то время как интактные мыши большую часть времени находились только в темных рукавах.

При определении содержания концентраций окситоцина в различных областях мозга (левая часть стриатума, правая часть стриатума, левая часть обонятельных луковиц, правая часть обонятельных луковиц, правая часть гиппокампа и гипоталамус) было обнаружено достоверное увеличение содержания окситоцина в правой части гиппокампа, по сравнению с содержанием в левой и правой частях стриатума ($p < 0,05$) и гипоталамусом ($p < 0,01$). Некоторые вещества, в том числе окситоцин, могут проникать через ГЭБ в разной степени в различные части мозга. В данном случае

возможно, что интраназальное введение окситоцина повысило его концентрацию в гиппокампе, который имеет более проницаемый ГЭБ, в то время как в гипоталамусе, где находится большая часть гипофизарных нейронов, меньшее количество окситоцина проникло через барьер. Также могут существовать различия в количестве рецепторов окситоцина в разных областях головного мозга, что способно привести к различию в ответе на интраназальное введение. Однако точнее определить причину различного содержания окситоцина в гиппокампе и гипоталамусе могут только дополнительные исследования.

Выводы. 1. При исследовании поведения у животных в тесте «Крестообразный лабиринт» было установлено достоверное различие в следующих показателях: 1) времени, проведенном в открытых рукавах; 2) частоте свешиваний с рукавов между животными после интраназального введения окситоцина и всеми остальными группами мышей, а именно, контрольная группа, группа внутрибрюшинного введения окситоцина (50 и 300 мкл), группы ложно интраназального и ложно внутрибрюшинного введения физиологического раствора. Только после интраназального введения окситоцина наблюдалось увеличение времени проведения в открытых рукавах и частота свешиваний с рукавов. Предпочтение светлых рукавов свидетельствует о том, что интраназально введенный окситоцин обладает анксиолитическим действием. Как правило, грызуны предпочитают темные норы и имеют естественный страх нахождения на открытых площадках и падения с высоты, в ходе исследования после введения окситоцина мыши предпочитали открытые рукава и имели повышенную исследовательскую активность, что связано с анксиолитическим действием окситоцина.

2. При исследовании содержания окситоцина в различных структурах мозга было установлено достоверное повышение содержания окситоцина в гиппокампе, что свидетельствует о доставке окситоцина в мозг после интраназального введения. Определить причину различного содержания окситоцина в гиппокампе и гипоталамусе после интраназального введения могут только дополнительные исследования.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ И ОСТРОМУ СТРЕССОГЕННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Любимов А.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: lyubimov_av@mail.ru

Актуальность. Новые технологии лабораторного и инструментального анализа адаптационных возможностей биологического организма к острому стрессогенному воздействию существенно облегчили диагностику и фиксацию физиологических и биохимических изменений, адаптивных поведенческих реакций. Определяющим моментом в этом являются пороговый уровень воздействия и его параметры, при которых организм способен справляться со стрессовым фактором вне зависимости от его природы. Одним из наиболее перспективных маркеров фиксации феномена гипоксического стрессового воздействия является гипоксия-индуцируемый фактор 1 (HIF1). Тем не менее предполагается, что разнонаправленные стрессогенные стимулирования могут обладать общими основами.

Цель — изучить возможные неспецифические механизмы нейроадаптации к острому негипоксическому стрессогенному стимулированию на основе гипоксия-индуцируемого фактора 1 альфа (HIF1 α) у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на 32 половозрелых бодрствующих крысах-самцах популяции Wistar массой 200–250 г в трех сериях опытов. В качестве модели острого стрессогенного стимулирования использовали иммобилизацию животных в индивидуальных пеналах в течение 4 ч. Моделью эмоционально-болевого стресса служило электрокожное раздражение лап крыс (42 V в течение 15 с однократно). Гипотермическое воздействие моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в холодильную камеру с электрическим освещением при температуре воздуха 4 °C на 4 ч. По окончании опытов животных декапировали, производили забор крови, выделяли префронтальную кору головного мозга и миндалину с последующими гомогенизацией и экстрагированием ткани для иммуноферментного анализа (ИФА). Количественное определение пептида HIF1 α проводили с помощью твердофазного ИФА.

Результаты. В ответ на различные виды стрессогенного стимулирования наблюдалось полное отсутствие HIF1 α в периферической крови. Все виды стрессогенного воздействия значительно повышали концентрацию HIF1 α в префронтальной коре головного мозга животных. При этом наиболее выраженные изменения наблюдали при использовании модели эмоционально-болевого стресса. Гипотермическое воздействие повышало содержание HIF1 α в миндалине более чем в 4 раза, в то время как при эмоционально-болевого воздействии и иммобилизации наблюдалось умеренное снижение HIF1 α .

Выводы. Традиционно HIF1 рассматривается как своеобразный маркер гипоксического состояния. В этом отношении концентрация HIF1 α может служить биомаркером состояния гипоксии. Если же гипоксию рассматривать в качестве стрессогенного воздействия, то и другие виды воздействий экстремальных факторов среды (повышенная или пониженная температура, гиподинамия, вибрация, шум и т. д.) могут менять содержание HIF1 α в крови или головном мозге. Полученные результаты предполагают наличие общих неспецифических механизмов адаптации к острому гипоксическому и негипоксическому стрессу, отправной точкой которых может служить HIF1, а именно его чувствительная к гипоксии субъединица α . Чувствительность HIF1 α в органах и отделах центральной нервной системы, системы кровообращения разная и зависит от характеристик стрессогенного фактора.

ФАРМАКОЛОГИСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НЕЙРОАКТИВНЫХ КИСЛОТ

Макарова Л.М., Погорелый В.Е.

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 357532, Пятигорск, пр. Калинина 11, e-mail: makarova.lm@mail.ru

Актуальность работы обусловлена тем, что разработка оригинальных лекарственных средств, обладающих церебропротекторным действием, является не только сложным, длительным, трудоемким, затратным, но и рискованным процессом. По мнению академика В.И. Петрова, использование фармакологического подхода позволяет увеличить качество и количество нейропротекторов и ускорить их внедрения в реальную клиническую практику. Фармакологическую модуляцию нейромедиаторного сигнала рассматривают как уникальную возможность коррекции нарушенных функций при патологии ЦНС, включая синаптическую пластичность, восстановления клеточных механизмов адаптации, улучшение церебрального кровообращения при ишемии мозга. Нами были использованы два подхода для поиска веществ с нейропротекторной активностью: модификация молекулы нейромедиаторной аминокислоты путем введения лиофильного заместителя, комбинированное применение нейроактивных кислот с винпоцетином и изучение официальных ЛС с целью возможности расширения показаний к их применению. В работе нейропротекторную активность соединений оценивали с использованием следующих методических подходов: моделирование острой гипоксии и ишемии мозга; регистрация мозгового кровотока и артериального давления, определение сопротивления церебральных сосудов с целью изучения влияния на выраженность постишемических феноменов; воспроизведение острых изменений АД для исследования ауторегуляторных реакций сосудов мозга; определение кислотно-щелочного равновесия крови; исследование кислородного обмена; определение основных параметров углеводного обмена; определение продуктов ПОЛ и ферментов антиоксидантной защиты; определение дегидрогеназной активности нервной ткани полушарий головного мозга; определение жизнеспособности нервной ткани полушарий головного мозга. Оценку эффективности объектов исследования на первом этапе работы осуществляли по анализу противогипоксического потенциала на различных моделях гипоксии, на втором этапе — по влиянию на выживаемость нервной ткани поврежденного и контрповрежденного полушарий, на третьем — по воздействию на выраженность постишемических феноменов и способности поддерживать феномен ауторегуляции в условиях терапевтического и профилактического применения, на четвертом — по способности ограничивать метаболические нарушения в условиях ишемии и реперфузии. Исследование выполнено на мышах, крысах, кошках. Проведенное многолетнее исследование свидетельствует о целесообразности создания нейропротекторных средств на основе модификации молекул глицина, бета-аланина, таурина, глутаминовой и аспарагиновой аминокислот, а также на основе совместного применения глицина и глутаминовой кислоты с винпоцетином.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

¹Мамина Н.Ш., ^{1,2}Байрамов А.А., ¹Лисовский Д.А., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: alekber@mail.ru;

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Актуальность. Остеопороз (ОП) представляет собой проблему во всем мире с важными клиническими и экономическими последствиями. Женщины в период постменопаузы наиболее уязвимы и чаще подвержены заболеванию остеопорозом, по сравнению с мужчинами: 80 % из всех пациентов с ОП составляют женщины. Существенным вкладом в решение проблемы распространения остеопороза может стать создание препаратов на основе уникальных биологически активных соединений. Из природных субстратов-метаболитов кислые соли сукцината являются наиболее сильными модуляторами орфановых рецепторов, кальциевых каналов L-типа.

Цель — оценка процессов остеогенеза по данным образования органической матрицы костной ткани, а также по оценке маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови на этапах антиостеопорозной терапии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на экспериментальной модели остеопороза у самок крыс линии Вистар 4–6-месячного (молодого) возраста весом 240–260 г и 12–14-месячного (сенильного) возраста весом 360–420 г. Метод создания экспериментальной модели остеопороза описан в ряде исследований. Суть метода заключается в двустороннем хирургическом удалении яичников у самок крыс, с последующим двукратным введением преднизолона. Маркеров костного ремоделирования (остеокальцина (ОК), склеростина, остеопротегерина (OPG), фактора роста фибробластов-23 (FGF23) и лиганда активатора ядерного фактора каппа-β (RANKL) в сыворотке крови при остеопорозе определяли с помощью ИФА-наборов для иммуноферментного анализа по итогам 30-дневного перорального применения препарата.

Результаты. Анализ исследуемых нами маркеров костного ремоделирования в сыворотке показал, что при формировании ОП и его последующей фармакотерапии антиостеопорозным препаратом ХЗ в отдельности и в комбинации с витамином D приводит к значимому изменению уровня показателей остеобластогенеза — ОК, OPG в крови, что свидетельствует о потенциации процессов остеогенеза, остеобластогенеза после 30-дневного применения препарата. На фоне терапии препаратом ХЗ отмечали снижение концентрации RANKL и значительное увеличение уровня OPG в сыворотке крови, что свидетельствует об активации остеобластов и снижении потенциации остеокластов за счет снижения синтеза RANKL. Значительное увеличение OPG при формировании ОП, когда наиболее выражено резорбция костной ткани из-за активации остеокластов. Комбинация препарата с витамином D3 усиливал терапевтический эффект исследуемого препарата ХЗ.

Выводы. Таким образом, применение антиостеопорозного препарата ХЗ в виде монотерапии и в комбинации с витамином D приводит к значимому изменению концентрации маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови, что свидетельствует об усилении остеогенеза, остеобластогенеза. Можно предположить, что изучаемое антиостеопорозное средство может способствовать более эффективному лечению и профилактике возрастного и постменопаузального остеопороза и остеопороза молодого организма.

МЕТОД СИНТЕЗА АЛКИЛ-БИС-ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

¹Меньшиков М.А., ²Брусина М.А.

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 24–26/49, e-mail: Max.menshikov@outlook.com;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

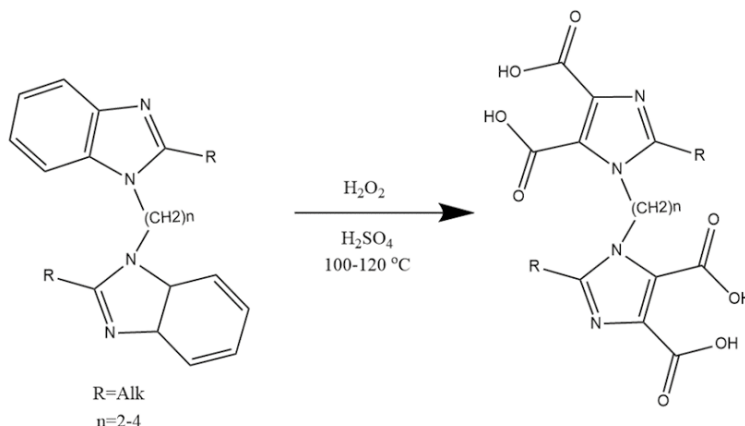
Необходимость поиска простого метода получения алкил-бис-имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (бис-4,5-ИДК) обусловлена как возможностью их применения для создания металлорганических комплексов с выраженными флуоресцентными свойствами, так и перспективой их использования в качестве противовирусных средств, способных вызывать деградацию трансферриновых рецепторов, что актуально для нужд вирусологии, онкологии, гематологии, а также для коррекции нейродегенеративных заболеваний, вызванных избыточным накоплением железа в ЦНС.

На сегодняшний день отсутствует простой метод синтеза, который позволил бы получать бис-4,5-ИДК с широким набором заместителей в положениях 1,1' и 2,2'. Синтез может быть осуществлен либо сборкой цикла, либо окислением более сложной структуры, уже включающей в себя гетероциклический фрагмент. Второй подход был ранее успешно использован для получения 1-, 2- и 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот окислением соответствующих замещенных бензимидазолов [1]. Было отмечено, что в условиях [1] окислению подвергается только бензольное кольцо бензимидазола.

Поэтому нами было выдвинуто предположение, что целевые бис-4,5-ИДК также могут быть получены окислением бис-бензимидазолов различного строения и проведено окисление бис-бензимидазолов пероксидом водорода в среде концентрированной серной кислоты. Показано, что в процессе реакции происходит окисление исключительно бензольных колец бис-бензимидазола, заместители в положении 1,1'- и 2,2'- окислительной деструкции в условиях [1] не подвергаются. Стоит отметить, что окисление бензольных колец идет, по всей видимости, параллельно, а не последовательно, так как выделить полупродукты с одним окисленным бензольным кольцом не представляется возможным.

Таким образом, показано, что окисление бис-бензимидазолов пероксидом водорода приводит к получению целевых алкил-бис-4,5-ИДК.

Работа выполнена по государственному заданию № 075-01135-22-00 Минобрнауки России.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брусина М.А., Николаев Д.Н., Пиотровский Л.Б. Получение замещенных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 4. С. 671–680. DOI: 10.1007/s11172-019-2474-7

ВЛИЯНИЕ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

^{1,2}Морозова Е.А., ^{1,2}Свиткин К.В., ^{1,2}Крашенинникова А.А., ^{1,2}Кардаш Е.В.

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, Балтийская, 8, e-mail: morozovaea@materiamedica.ru;

² ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», 127472, Москва, 3-й Самотечный пер., 9

Актуальность. Современные исследования убеждают в важной роли метеофакторов в динамике ритмических процессов организма. К важнейшим из таковых можно отнести двигательную и исследовательскую активность.

Цель — изучение влияния метеорологических параметров на поведение крыс в тесте «Открытое поле» при сравнении действия плацебо с двумя препаратами с анксиолитическим действием (первый препарат действует через каскад функций мозгоспецифического белка S100, а второй — через регуляцию рецептора ГАМК).

Методы. Эксперимент произведен на крысах-самцах линии Wistar ($n = 44$) массой 280–330 г, разделенных на 3 группы, получавших один из препаратов или плацебо внутривенно. Эффективность препаратов оценивалась по поведению крыс в тесте «Открытое поле» в течение 4 мин при освещенности от 500 Лк в центре арены до 300 Лк на периферии. Тестирование проводили 5 дней, животные из 2 групп были равномерно распределены по этим дням. При анализе результатов использовали данные Гидрометцентра России, находящиеся в открытом доступе в интернете.

Результаты. В дни эксперимента, когда резких изменений погоды не было, первый препарат, при сравнении с плацебо, проявлял анксиолитическое действие, особенно это заметно в параметрах «общая пройденная дистанция» (в группе с введением препарата значения увеличились по сравнению с плацебо на 9 %), «исследование норок» (увеличение на 93 %) и «время неподвижности/замирания» (снижение на 21 %). Такой эффект характерен для препарата и соответствует его действию на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Второй препарат продемонстрировал аналогичные изменения: общая пройденная дистанция возросла на 35 %, время неподвижности сократилось на 36 %, а средняя скорость возросла на 35 %.

В те дни, когда по данным Гидрометцентра, произошло резкое снижение относительной влажности воздуха с 84 до 79 % (при этом влажность в помещении составляла 30–33 %) и облачности с 10 баллов до 2, субъективно отметили изменения в поведении у крыс всех групп, причем в группе с введением препаратов изменения были более выраженными. Межгрупповой статистический анализ показал, что в эти дни в группе с введением препаратов параметры «средняя скорость», «общая пройденная дистанция» имели более низкие значения по сравнению с плацебо, а время замирания, напротив, возросло. Таким образом, реакции животных под влиянием нейротропных препаратов в стандартной поведенческой установке оказались измененными.

Заключение. На основе полученных в исследовании данных можно сделать вывод о необходимости учета метеофакторов при исследовании психоэмоционального состояния и исследовательской активности животных, особенно при использовании препаратов, влияющих на работу нейромедиаторных систем.

АГРЕЛАКС ВЫЗЫВАЕТ СНИЖЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ШОКОЛАДНО-КОРМОВОЙ СМЕСИ У КРЫС С ВЫРАБОТАННОЙ ПИЩЕВОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ НА ФОНЕ ОСТРОГО СТРЕССА

Нетеса М.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Лукашкова В.В., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Введение. Стресс является неотъемлемой частью повседневной жизни. Он имеет огромное воздействие на жизнь и здоровье человека, его поведение и стимулирует выработку различных нейропептидов, в том числе грелина, способствует формированию зависимостей [1]. Электро-боле-вое раздражение конечностей животного (foot-shock, FS) является вариантом острого стрессового воздействия у грызунов, которое приводит к активации зависимого поведения [2, 3]. Пептидный гормон грелин участвует в регуляции сигналов вознаграждения от пищи и формирование пищевой зависимости [4].

Цель — провести оценку влияния острого стресса и агрелакса на пищевое поведение у крыс с пищевой зависимостью.

Материалы и методы. Пищевую зависимость вырабатывали в течение 28 дней с использованием шоколадно-кормовой смеси (в пропорции 2,5 части пасты «Нутелла» к 1 части размельченного гранулированного корма), подавая ее каждые 3 дня в течение 1 часа. До начала кормления смесь ставили в 5 см от животного на 15 мин, когда крысы могли только почувствовать запах смеси, но не есть ее. На 31-й день кормления проводилась FS силой тока 0,6 мА в течение 30 секунд, после чего через 1 час выдавали шоколадно-кормовую смесь. На 34-й день кормления проводилась FS силой тока 0,6 мА в течение 1 мин, и через 1 час была выдана смесь. При этом крысам через 0,5 часа после FS вводили агрелакс (10 мг в 10 мл, интраназально), антагонист грелиновых рецепторов, разработанный в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Результаты. После действия FS крысы с пищевой зависимостью съедали достоверно большее количество шоколадно-кормовой смеси: $15,8 \pm 0,5$ г в контроле и $18,6 \pm 0,9$ г после FS. Введение агрелакса значительно уменьшало количество съедаемой смеси, до $13,0 \pm 0,9$ г, снижая потребление не только по сравнению с показателями после воздействия стресса, но и по сравнению с контрольными значениями.

Выводы. В ходе эксперимента было показано, что foot-shock вызывает увеличение потребления шоколадно-кормовой смеси у крыс со сформированной пищевой зависимостью. Действие антагониста грелина агрелакса на пищевое поведение у крыс с пищевой зависимостью проявлялось в значимом снижении потребления ими шоколадного лакомства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar R., Rizvi M.R., Saraswat S. Obesity and stress: a contingent paralysis // *Int. J. Prev. Med.* 2022. Vol. 13. P. 95. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_427_20
2. Lebedev A.A., Bessolova Yu.N., Efimov N.S. et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats // *Res. Res. Pharmacol.* 2020. Vol. 6, No. 1. P. 81–91. DOI: 10.3897/rpharmacology.6.52180
3. Pucilowski O., Overstreet D.H., Rezvani A.H., Janowsky D.S. Chronic mild stress-induced anhedonia: greater effect in a genetic rat model of depression // *Physiol. Behav.* 1993. Vol. 54, No. 6. P. 1215–1220. DOI: 10.1016/0031-9384(93)90351-f
4. Panagopoulos V.N., Ralevski E. The role of ghrelin in addiction: a review // *Psychopharmacology (Berl)*. 2014. Vol. 231, No. 14. P. 2725–2740. DOI: 10.1007/s00213-014-3640-0

ВЛИЯНИЕ АГРЕЛАКСА НА ИМПУЛЬСИВНЫЙ КОМПОНЕНТ ИГРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У КРЫС

Нетеса М.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Цикунов С.Г., Лебедев В.А.,
Лукашкова В.В., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Введение. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) проявляется симптомами избегания, повышением возбудимости, депрессией, снижением познавательной активности, а также способствует развитию различных видов зависимостей. Грелин — орексигенный пептидный гормон, который вовлечен в регуляцию энергетического гомеостаза, но также модулирует функции системы вознаграждения. Участие грелина в формировании и поддержании зависимого поведения ранее нами было продемонстрировано на примерах алкогольной и игровой зависимостей.

Цель — оценить влияние нового антагониста рецепторов грелина агрелакса на импульсивный компонент игровой зависимости у крыс после острой психической травмы.

Материалы и методы. Импульсивный компонент игровой зависимости вырабатывали у крыс Вистар в IOWA gambling task (тест величины и вероятности подкрепления в трехлучевом лабиринте). В первые 5 дней эксперимента заход в первый рукав лабиринта подкреплялся 1 семенем подсолнуха, заход во второй рукав — 2, заход в третий рукав — 3. На 6-й и 7-й дни животных переводили на стандартный режим кормления. С 8-го по 18-й дни исследования проводили обучение животных в другом режиме: в кормушку 1-го рукава подавали 1 семя при каждой побежке в данный рукав, в кормушку 2-го рукава подавали 2 семени после каждого второго посещения данного рукава, в кормушку 3-го рукава — 3 семени после каждого третьего его посещения. После выработки зависимого поведения в лабиринте крыс помещали в террариум с тигровым питоном на 25 минут, результат воздействия хищника оценивали спустя 7 дней. Для оценки влияния на игровую зависимость крысам интраназально вводили антагонист грелиновых рецепторов агрелакс (10 мг в 10 мкл, интраназально), разработанный в Институте экспериментальной медицины, и тестировали в трех лучевом лабиринте.

Результаты. Воздействие хищника значимо уменьшало долю заходов крыс в первый рукав лабиринта с высокой вероятностью и низкой величиной подкрепления, с $38,6 \pm 2,5$ до $16,8 \pm 3,8$ % и увеличивало долю заходов в третий рукав с большим подкреплением и низкой его вероятностью, с $43,2 \pm 1,8$ до $59,8 \pm 6,3$ %, по сравнению со значениями до стрессового воздействия, что свидетельствует о повышении импульсивности и поведения риска. Интраназальное введение агрелакса увеличивало долю заходов в первый рукав лабиринта до $39,2 \pm 5,8$ % и уменьшало число заходов в третий рукав до $43,1 \pm 4,7$ % ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, было продемонстрировано потенцирующее действие посттравматического стрессового расстройства на формирование игровой зависимости у крыс. Введение же агрелакса, нового антагониста грелиновых рецепторов, снижало импульсивный компонент игровой зависимости, показателя риска и азартности в поведении, до исходного уровня.

КОРРЕКЦИЯ ТАУРИТМАНОМ СДВИГОВ СОСТАВА ФОСФОЛИПИДОВ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА КРЫС, ИНДУЦИРОВАННЫХ ИММОБИЛИЗАЦИОННЫМ СТРЕССОМ

Новоселова Н.Ю.

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: nnst-p.p@mail.ru

Тауритман, являющийся синтетическим производным 2-аминоэтансульфановой кислоты (таурин), обладает выраженным общим антигипоксическим действием, что может быть связано с его влиянием на фосфолипиды мембран клеток мозга. Ранее было показано, что тауритман предотвращал вызванное иммобилизационным стрессом развитие дефицита общих фосфолипидов в синапсосомах левого полушария и потенцировал (хотя и недостоверно) их увеличение в правом полушарии по сравнению со стрессированными крысами.

Цель настоящего исследования — оценка влияния тауритмана на состав фосфолипидов синапсосом левого и правого полушарий мозга крыс, подвергнутых иммобилизованному стрессу.

Методы. Тауритман, синтезированный в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, растворяли в физиологическом растворе и вводили беспородным крысам-самцам однократно внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг за 30 мин до начала иммобилизованного стресса. Стресс вызывали 3-часовой иммобилизацией животных на спине путем фиксации верхних и нижних конечностей. Экстракцию, фракционирование и количественное определение фосфолипидов осуществляли методами, описанными в работе (Новоселова Н.Ю., Рейхардт Б.А., Сапронов Н.С., 2006).

Результаты. Анализ состава фосфолипидов полушарий показал, что иммобилизационный стресс вызывал разнонаправленные изменения в содержании холиносодержащих фосфолипидов (ФХ, СФМ) и ФЭА. Так, непосредственно после стресса снижение содержания ФХ в правом полушарии компенсировалось существенным увеличением количества СФМ в левом полушарии, и, напротив, снижение содержания ФЭА в левом полушарии сопровождалось его повышением в правом полушарии. Введение тауритмана иммобилизованным животным предотвращала вызванные стрессом сдвиги фосфолипидов в обоих полушариях, восстанавливая их практически до показателей интактных животных.

Нормализация содержания основных структурообразующих фосфолипидов в синапсосомах обоих полушарий мозга крыс под действием тауритмана на фоне стресса, позволяет, по-видимому, говорить о мембранноротекторных свойствах нового фармакологического препарата.

АНТИСТРЕССОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ: ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

¹Ованесов К.Б., ²Бейер Э.В., ²Каминская О.В., ³Эльбекьян К.С.,
²Скорняков А.А., ²Алексанова Е.М.

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, 197067, Пискаревский пр., 47, e-mail: ovanesov@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь

Введение. Любое стрессорное воздействие физической, химической или биологической природы, являясь возмущающим фактором, всегда сопровождается дезорганизацией циркадианных различных по длительности биологических ритмов.

Цель — исследовать эффекты стрессирования и фармакологических вмешательств на двух моделях временной организации поведения — циркадианной спонтанной локомоции и динамике принудительного плавания крыс.

Методы. Околосуточную динамику двигательной активности крыс оценивали в специально разработанном приборе, который состоит из нескольких жилых клеток, соединенных с компьютером. Каждая из клеток посредством рычага и шарнира связана с кнопкой. При переходе крысы из одного конца бокса в другой происходило замыкание контакта, а программа в автоматическом режиме подсчитывала количество таких перемещений в течение каждого часа эксперимента. Суммировалось общее количество переходов за 3-часовые промежутки времени, в результате чего строилась хронограмма циркадианного ритма спонтанной подвижности животного. С целью оценить влияние фармакологических веществ на циркадианный ритм подвижности крысам внутрибрюшинно вводили анксиолитические препараты: диазепам (0,1 мг/кг), тофизопам (10 мг/кг) и основной эпифизарный гормон мелатонин (0,1 мг/кг). В качестве контроля инъецировали физиологический раствор в аналогичном объеме (0,5 мл).

Результаты. Препараты с анксиолитической активностью — производные бензодиазепина диазепам (0,1 мг/кг) и тофизопам (10 мг/кг), а также эпифизарный гормон мелатонин (мелаксен) 0,1 мг/кг, у которого, среди прочего, доказана противотревожная активность, аналогичным образом ликвидируют спровоцированную стрессом дизритмию у крыс. Под влиянием препаратов нормализуется околосуточный ритм двигательной активности, а также формируются адаптивные сдвиги в организации временной динамики принудительного плавания.

Заключение. При однократном стрессировании наблюдается дезорганизация динамики околосуточной подвижности крыс. Анксиолитические средства диазепам, тофизопам и мелатонин (мелаксен), отличаясь друг от друга по выраженности действия, заметно ослабляют эти нарушения. Особенно надежно анксиолитические препараты восстанавливают ритм подвижности у животных, демонстрирующих высокую чувствительность к стрессу. Изученные вещества одновременно реорганизуют временную динамику принудительного плавания крыс, что проявляется увеличением доли длиннопериодных флюктуаций в его структуре. Первичное либо вторичное устранение стрессиндуцированной дизритмии, несомненно, является очень важным элементом формирования специфической активности анксиолитических средств.

РЕГУЛЯЦИЯ ЛЕПТИНОМ ФЕНОТИПА НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ *IN VITRO*

^{1,2}Орлова Е.Г., ¹Логинова О.А., ¹Горбунова О.Л., ²Кирьянова В.Ю., ¹Ширшев С.В.

¹ ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» — филиал ПФИЦ УрО РАН, 614081, Пермь, ул. Голева, 13, e-mail: orlova_katy@mail.ru;

² ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614068, Пермь, ул. Букирева, 15, e-mail: info@psu.ru

Лептин является пептидным гормоном, который синтезируется главным образом адипоцитами и участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма. Действуя на уровне гипоталамуса, лептин подавляет чувство голода и аппетит, ограничивает избыточное накопление жировой ткани, регулирует рост, развитие, репродуктивную функцию. Лептин обладает выраженной иммунорегуляторной активностью и оказывает преимущественно провоспалительные эффекты, зависящие от концентрации гормона. Во время беременности уровень лептина в периферической крови значительно нарастает за счет его выработки плацентой и увеличения объема жировой ткани. Лептин контролирует имплантацию, рост и развитие плода. Рецепторы к лептину обнаружены на большинстве клеток иммунной системы, включая натуральные киллеры (НК). НК принадлежат к лимфоидным клеткам врожденного иммунитета, которые осуществляют цитоллиз клеток-мишеней и продуцируют большое количество регуляторных факторов (цитокинов, хемокинов). При беременности фенотип и функции НК существенно меняются, что необходимо для снижения общего цитотоксического потенциала клеток иммунной системы и предотвращения реакций к антигенам плода. Так, регуляторные CD56(bright)CD16(–) НК периферической крови мигрируют в матку, где под влиянием факторов микроокружения трансформируются в децидуальные НК, составляющие от 50 до 90 % от общего числа лимфоидных клеток матки. Децидуальные НК обладают толерогенным фенотипом и играют ведущую роль в регуляции инвазивного роста синцитиотрофобласта, а также в обеспечении периферической иммунной толерантности в зоне фето-плацентарного контакта. Приобретение децидуально-подобного фенотипа НК характеризуется повышением экспрессии молекул CD9, CD49a, Tim-3, участвующих в регуляции миграционной активности, продукции ангиогенных факторов и ограничении цитотоксичности.

В исследованиях многих авторов показана значимая роль лептина в регуляции функциональной активности НК. Однако механизмы участия лептина в трансформации фенотипа и функций НК в аспекте беременности остаются малоисследованными. Поэтому целью данной работы было изучение влияния лептина в концентрации, характерной для III триместра беременности (35 нг/мл), на приобретение децидуально-подобного фенотипа разными субпопуляциями НК, в том числе при участии TIM3-зависимых механизмов. CD56(+)/CD16(+/-)НК выделяли из периферической крови условно здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и культивировали с лептином и/или цитокинами (IL-2, IL-15) 72 ч, а затем оценивали их фенотип методом проточной цитометрии. Установлено, что лептин снижает количество цитотоксических CD56(+)/CD16(+)НК в культуре *in vitro*, но увеличивает экспрессию на них молекулы CD9. Гормон повышает экспрессию CD49a на истощенных CD56(–)/CD16(+)НК. Лептин не влияет на экспрессию «check-point» молекулы TIM3 на цитотоксических и регуляторных НК. На фоне блокады молекулы TIM3 анти-TIM3 антителами, лептин повышает экспрессию этой молекулы на всех изученных субпопуляциях НК. В присутствии галектина-9 (лиганда к TIM3) лептин увеличивает экспрессию CD9 на истощенных цитотоксических CD56(–)/CD16(+)НК.

Таким образом, лептин в концентрации, характерной для III триместра беременности, эффективно регулирует экспрессию молекул, ассоциированных с приобретением децидуально-подобного (толерогенного) фенотипа НК в культуре *in vitro*.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-25-00694.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ЛИГАНДОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ ЛОКАЛЬНОЙ ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА (PATCH CLAMP)

¹Потапкин А.М., ¹Брусина М.А., ¹Пиотровский Л.Б., ²Ганапольский В.П.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: potanin.alexander@yandex.ru;

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Академика Лебедева, 6

Актуальной задачей остается исследование механизмов действия антагонистов NMDA-рецепторов на глутаматергическую передачу.

Производные имидазол-4,5-дикарбонической кислоты (4,5-ИДК) можно рассматривать в качестве аналогов хинолиновой кислоты — известного избирательного агониста NMDA-рецептора жесткой циклической структуры, в которых шестичленный гетероцикл заменен пятичленным. Действие ряда производных 4,5-ИДК на NMDA-рецепторы ранее было подтверждено *in vitro* и *in vivo* исследованиями.

Цель — исследовать влияния соединений — производных имидазол-4,5-дикарбонических кислот на рецепторы NMDA-подтипа методом локальной фиксации потенциала (patch clamp) на новом биологическом объекте — *Danio rerio*.

Материалы и методы. Исследование проведено на изолированных нейронах среднего мозга *Danio rerio*. В работе использована точечная фиксация потенциала –70 мВ в конфигурации «целая клетка». Токи вызывали аппликацией 40 мкМ NMDA + 10 мкМ глицина и регистрировали в конфигурации «целая клетка» с помощью усилителя EPC-10 usb (HEKA GmbH). Было исследовано 5 производных 4,5-ИДК — ИЭМ-1441 (1-бензил-4,5-ИДК); ИЭМ-1791 (1-пропил-4,5-ИДК); ИЭМ-1795 (2-пропил-4,5-ИДК); ИЭМ-1574 (2-метил-4,5-ИДК); ИЭМ-1797 (2-фенил-4,5-ИДК). Протокол исследования: последовательно аппликация NMDA, аппликация NMDA совместно с исследуемым соединением, аппликация NMDA, отмывка. Для построения кривых концентрация / действие оценивали степень угнетения (в %) стационарного тока при действии различных концентраций блокатора. Кривые аппроксимировались по формуле:

$$(I_0 - I) / I_0 = 1 / (1 + IC_{50} / [B]),$$

где I и I_0 — токи, вызванные агонистом в присутствии и в отсутствии блокатора соответственно; B — концентрация блокатора, а IC_{50} — концентрация блокатора, вызывающая 50 % угнетение.

Результаты. На изолированных нейронах *Danio rerio* показано, что производные 4,5-ИДК проявляют антагонистические свойства на NMDA-рецепторы. Исключение составила 2-метил-4,5-ИДК (ИЭМ-1574), для которой не было зафиксировано изменение стационарного тока NMDA. Величина полуэффективной дозы IC_{50} исследуемых соединений составила: для ИЭМ-1441 1,46 мкМ; для ИЭМ-1791 0,0006 мкМ; для ИЭМ-1795 0,02 мкМ; для ИЭМ-1797 0,23 мкМ.

Заключение. Таким образом, показано, что на антагонистические свойства производных 4,5-ИДК оказывает влияние природа и положение заместителя в имидазольном цикле. Так, полуэффективная доза 1- и 2-пропил-4,5-ИДК различается в 33 раза. А замена алкильного (пропильного) заместителя в положении 2 на арильный (фенильный) приводит к тому, что полуэффективная доза увеличивается в 11,5 раза.

ОПТИМАЛЬНЫЕ РЕФЕРЕНСНЫЕ ГЕНЫ ДЛЯ АНАЛИЗА МЕТОДОМ ПЦР В ВЕНТРАЛЬНОМ ГИППОКАМПЕ КРЫС С ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫМ СОСТОЯНИЕМ

^{1,2}Прокопенко Е.С., ²Надей О.В., ²Агалакова Н.И.

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»,
190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 24–26/49, литер А, e-mail: prokopenko.ekaterina01@mail.ru;

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) широко применяется для оценки изменений экспрессии генов при изучении депрессивных расстройств. Однако в большинстве работ не проводится проверка стабильности эталонных генов, а для нормализации результатов ПЦР используются гены *Gapdh* и *Actnb*, что может приводить к противоречивым или ложным результатам. При этом в ряде исследований было показано, что уровни экспрессии референсных генов могут быть не только видо- и тканеспецифичны, но и значительно варьировать при различных патологиях или экспериментальных условиях. Таким образом, стабильная экспрессия эталонных генов в условиях эксперимента крайне важна для получения достоверных результатов. Поэтому целью данной работы было провести проверку стабильности экспрессии референсных генов-кандидатов в вентральном гиппокампе крыс трех возрастных групп с депрессивно-подобным состоянием (ДПС).

Для моделирования ДПС самцы крыс Wistar подвергались процедуре хронического непредсказуемого стресса (ХНС) в течение 5 нед. Экспрессию генов-кандидатов *Gapdh*, *Ppia*, *Pgk1*, *Eef1a1*, *Tbp*, *Helz*, *Ywhaz* и *Hmbs* в вентральном гиппокампе оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Стабильность референсных генов анализировали с помощью анализа коэффициентов вариации (CV) значений Ct (cycle threshold) и в программе RefFinder, которая суммирует результаты четырех статистических подходов (delta-Ct, BestKeeper, NormFinder, geNorm).

По результатам CV анализа гены *Gapdh* и *Tbp* показали наиболее высокую вариабельность со значениями CV 63,74 и 57,83 %, соответственно, в то время как наиболее стабильно экспрессируемые оказались гены *Ppia* и *Pgk1* (CV 44,47 и 44,64 %, соответственно). Поскольку сравнение диапазона значений Ct недостаточно точно идентифицирует наиболее стабильно экспрессируемые гены, пригодность исследованных эталонных генов-кандидатов для исследования изменений экспрессии генов-мишеней в вентральном гиппокампе крыс с ДПС была дополнительно проанализирована с помощью нескольких статистических алгоритмов. Методы Δ -Ct, BestKeeper и geNorm идентифицировали *Ppia*, *Pgk1* и *Eef1a1* как наиболее стабильно экспрессируемые гены. Согласно NormFinder, наиболее стабильными генами являются *Ppia*, *Pgk1* и *Hmbs*.

В целом, основываясь на геометрическом усреднении рангов, рассчитанных RefFinder, оптимальными референсными генами для анализа результатов количественной ПЦР в клетках вентрального гиппокампа крыс, подвергшихся процедуре ХНС для моделирования ДПС, являются *Ppia* и *Pgk1*, а гены *Gapdh* и *Helz* были признаны наиболее вариабельными. Основываясь на результатах нашей работы, мы можем рекомендовать *Ppia*, *Pgk1* и *Eef1a1* в качестве универсальных референсных генов, которые могут использоваться не только для изучения изменения содержания мРНК в вентральном гиппокампе крыс с ДПС, но и быть включены в список кандидатов для валидации при изучении других психических расстройств.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (075-00967-23-00).

БИОАКТИВНЫЕ УНИЛАТЕРАЛЬНЫЕ ПЕПТИДЫ — НЕЗАМЕЧЕННОЕ ОТКРЫТИЕ

¹Птицына И.Б., ²Авалиани Т.В.

¹ Независимый исследователь; 197375, Санкт-Петербург, ул. Афанасьевская, д. 6, к. 1, кв. 155,
e-mail: ptiirina@yandex.ru;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

В науке найти новое явление — редкая удача, но найти и не понять, о чем свидетельствуют результаты, более чем огорчительно. То, что пептиды могут обладать не системным, а направленным (односторонним) действием, было показано в многолетнем исследовании, посвященном другому вопросу. Речь идет о попытке доказать «перенос памяти» с помощью пептидов (Ungar 1973). Роль пептидов как переносчиков памяти не была доказана. Однако обзор работ, выполненных на модели двигательной асимметрии с изучением влияния на нее пептидной фракции мозга или ликвора, показывает, что результаты можно интерпретировать иначе. Асимметрия позы (ПА) как форма патологии у животных-доноров воспроизводится у реципиента. Тестом служил Н-рефлекс. Воздействие донорского материала (ДМ) считалось доказанным, если асимметрия в длине лап достигала статистически достоверной величины. В работах с односторонним повреждением мозга (мозжечка (Балабанов, 1979), коры (Вартанян и др., 1980), с гемисекцией спинного мозга (Варлинская, 1982)) ПА формировалась с разной скоростью, и сторона асимметрии зависела от того, ипси- или контралатерально спускались вниз волокна из поврежденной зоны. Неизменным было одно — ДМ воспроизводил у реципиента проявление ПА. Другие модели односторонней патологии, вызванной транскраниальной поляризацией, перерезкой нерва или длительной блокадой, также приводят к ПА и появлению регуляторных факторов (РФ). Все эти модели демонстрируют унилатеральное действие пептидных фракций. Исследование химических свойств активных экстрактов мозга (Балабанов и др., 1984) показало, что в них одновременно существуют несколько фракций, обладающих латерализованной активностью. В гипофизарной ткани животного с неповрежденной ЦНС было показано наличие как левосторонних, так и правосторонних РФ (Шатик, 1985). Активность РФ экстрактов из правой и левой, верхней и нижней половин спинного мозга отличалась (Вартанян и др., 1989). Единственным пептидом с латерализованной активностью, который удалось определить, был аргинин-8-вазопрессин (Клементьев и др., 1986). Позже было показано, что активностью такого типа обладают и другие формы вазопрессина, и в меньшей степени окситоцин, отчасти опиоиды (Чазов и др., 1987). РФ проявляли активность только при больших разведениях, чем, в частности, объясняются трудности идентификации пептидов. Объяснение результатов состояло в использовании закона Кеннона — Розенблюта, согласно которому у денервированных структур повышается возбудимость, т. е. изменяется состояние самой нервной системы. Однако роль пептидов этот закон не учитывает. Наше объяснение состоит в том, что именно пептидные РФ создают избыточное возбуждение при первоначальной уменьшенной активности структур с измененной афферентацией. РФ участвуют в гомеостатической регуляции НС, возвращая функции конечностей к симметричному виду. Возможно, что такие РФ и в норме принимают участие в организации движения и других процессах с функциональной асимметрией.

ИЗУЧЕНИЕ ИГРОВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ СТРЕССОРОВ НА РАННИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

^{1,2}Пюрвеев С.С., ^{1,3,4}Лебедев А.А., ¹Бычков Е.Р., ²Деданишвили Н.С.,
¹Нетеса М.А., ^{1,4}Лебедев В.А., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины», 107022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ ГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы»,
199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., 13, лит. А;

⁴ ГАОУ ВО «Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики»,
190103, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр, 44, лит. А

Актуальность. Стресс в раннем возрасте в пренатальный и постнатальный периоды влияет на формирование нейронных сетей и работу мозга. Отлучение от матери является типичной моделью для грызунов, эквивалентной стрессу в раннем возрасте и способной модулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, влияя на последующую функцию нейронов и эмоциональное поведение.

Цель — изучение формирования игрового поведения в 3-лучевом лабиринте у лабораторных животных, подвергшихся воздействию стрессора в раннем онтогенезе.

Материалы и методы. Наше исследование проводилось в 2 этапа: 1 этап — выращивание крыс в условиях материнской депривации (МД) в ранний период онтогенеза.

Для имитации стресса раннего возраста крыс отлучали от матери ежедневно со 2-го по 12-й день постнатального периода на 180 мин.

Этап 2 — Установка состояла из 2 частей — пусковой камеры размером 35×50×35 см и 3 рукавов — 50×15×35 см. Животное ежедневно помещали на стартовую камеру и тестировали пробежки в рукавах в течение 10 минут. Импульсивный компонент игровой зависимости вырабатывали у крыс Вистар в IOWA gambling task (тест величины и вероятности подкрепления в 3-лучевом лабиринте). В первые 5 дней эксперимента заход в 1-й рукав лабиринта подкреплялся 1 семенем подсолнуха, заход во 2-й рукав — 2, заход в 3-й рукав — 3. На 6-й и 7-й дни животных переводили на стандартный режим кормления. С 8-го по 18-й дни исследования проводили обучение животных в другом режиме: в кормушку 1-го рукава подавали 1 семя при каждой побежке в данный рукав, в кормушку 2-го рукава подавали 2 семени после каждого второго посещения данного рукава, в кормушку 3-го рукава — 3 семени после каждого 3-го его посещения.

Результаты. При сравнении контрольной группы ($n = 20$) и группы с МД ($n = 30$) в 3-лучевом лабиринте было выявлено, что МД приводит к увеличению посещений 3-его рукава лабиринта в 1,5 раза ($p < 0,0001$), а также наблюдается статистически значимая тенденция к уменьшению посещений 1-го рукава ($p < 0,001$).

Вывод. Стресс отлучения от матери на ранних стадиях онтогенеза приводит к повышению игровой мотивации у взрослых крыс в задаче Iowa Gambling Task.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ГРЕЛИНА В МОЗГЕ

Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;
e-mail: reichardt@mail.ru

Основным механизмом действия грелина является Ca-вход, определяющий его дальнейшие эффекты на энергетический обмен и секрецию нейромедиаторов. Важнейшим эффектором грелина служит AMP-активируемая протеинкиназа (AMPK). Активация AMPK происходит при значительном расходе АТФ и накоплении AMP. Переход AMPK в каталитически активную форму требует фосфорилирования, которое осуществляет киназа CaMK в ответ на грелиновый сигнал и повышение концентрации Ca²⁺. Активация AMPK переводит клетку в энергосберегающее состояние — снижает синтез белков, триглицеридов, и гликогена; повышает утилизацию глюкозы и жирных кислот. При голодании AMPK фосфорилирует и ингибирует ацетил-КоА-карбоксилазу, предотвращая образование малонил-КоА и останавливая синтез жирных кислот. Одновременно AMPK фосфорилирует и активирует карнитин пальмитоилтрансферазу 1, ключевой фермент «карнитинового челнока», переносящего жирные кислоты в митохондрии, где они подвергаются β-окислению. Сигнальный комплекс протеинкиназы mTORC1 (mammalian target of rapamycin) играет ключевую роль в регуляции синтеза белка на стадии трансляции. При дефиците АТФ инактивацию mTORC1 осуществляет AMPK, снижая расход энергии за счет остановки синтеза белка. Метаболические эффекты грелина опосредуют NRF1 (nuclear respiratory factor 1), регулирующий экспрессию митохондриальных генов и рост нейритов. Повышая экспрессию NRF1, грелин стимулирует пролиферацию митохондрий и клеточное дыхание. Другой мишенью грелина является белок внутренней митохондриальной мембраны UCP2 (uncoupling protein 2). Осуществляя обратный перенос H⁺ в митохондриальный матрикс, UCP2 регулирует баланс между активностью дыхательной цепи и синтезом АТФ, предотвращает утечку протонов и образование активных форм кислорода. Грелин также стимулирует сигнальные пути медиаторов липидной природы — эндоканнабиноидов и церамида, и регулирует продукцию GABA (γ-aminobutyric acid) на метаболическом уровне. Источником GABA служит GABA-шунт, ответвление цикла Кребса, в котором α-кетоглутарат используется для производства GABA. Предполагается, что грелин посредством CREB (cAMP response element-binding protein), BSX (brain-specific homeobox), и FoxO1 (forkhead box protein O1) стимулирует экспрессию NPY и AgRP в нейронах дугообразного ядра. Грелин и его аналоги оказывают инсулинподобное действие, включающее стимуляцию рецепторных тирозинкиназ, Tyr-фосфорилирование IRS1 (insulin receptor substrate-1), активацию MAP-киназ и подъем пролиферации клеток. Энергосберегающие функции эффектора GHSR1a — протеинкиназы AMPK выполняют защитную роль в условиях окислительного стресса. Многочисленными работами показано, что грелин защищает различные типы клеток (нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты) от апоптоза. Рассматриваются сигнальные пути грелина в норме и патологии.

УЧАСТИЕ ПРОТЕИНКИНАЗЫ СК2 В МЕХАНИЗМАХ ЭНДОЦИТОЗА

Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;
e-mail: reichardt@mail.ru

Интернализация рецепторов представляет собой физиологический механизм снижения силы и частоты внешнего сигнала. Наиболее изученным механизмом интернализации рецепторов является клатрин-зависимый эндоцитоз, при котором лиганд-рецепторный комплекс захватывается клеткой в составе пузырька, покрытого клатрином. В цитоплазме транспортный пузырек теряет оболочку и поступает в эндосомальную систему, где происходят диссоциация лигандов и рецепторов и сортировка рецепторов. В результате часть рецепторов направляется на деградацию в лизосомы, а другая возвращается на плазматическую мембрану по механизму экзоцитоза. В процессе сборки клатриновых пузырьков участвуют многочисленные структурные и адаптерные белки, действие которых требует четкой организации. Важнейшими механизмами, контролирующими функции белков эндоцитоза, являются состав мембранных липидов и фосфорилирование различными протеинкиназами. Многофункциональная протеинкиназа СК2 (casein kinase 2) служит основной киназой, регулирующей процесс эндоцитоза, поскольку СК2 конституционно присутствует в клатриновых пузырьках и липидных раффах, фармакологическая/генетическая блокада СК2 нарушает захват трансферрина, и многие белки, вовлеченные в механизмы везикулярного транспорта (клатрин, кавеолин, динамин, аррестин, AP-2, AP180, амфифизин, синаптотагмин, синаптобrevин, β -синтаксин, M6PR), являются субстратами СК2 *in vitro* и *in vivo*. Однако в большинстве случаев СК2-зависимое фосфорилирование кавеолина, динамина, аррестина, AP-2, AP180, амфифизина, и проч. нарушает белок-белковые взаимодействия и препятствует формированию клатриновой оболочки. Получается, что на стадии сборки клатринового пузырька активность СК2 не нужна, тогда как для дальнейших эндоцитозных событий активность СК2 представлялась бы ценным инструментом. Оказывается, активность СК2 критически зависит от состава мембранных фосфолипидов, который динамически изменяется на протяжении везикулярного цикла. На стадии сборки пузырька PI(4,5)P2 и PI(3,4)P2 связывают и инактивируют СК2. В то же время, истощение пула высших фосфоинозитидов при отщеплении транспортного пузырька от мембраны способствует активации СК2, фосфорилированию белков-субстратов, сбросу клатриновой оболочки, вовлечению белков-регуляторов эндосомального трафика и слияния мембран, а также механизмов поверхностной экспрессии рецепторов и секреции нейромедиаторов. Рассматривается взаимодействие СК2 с белками эндоцитоза и обсуждается роль фосфоинозитидов в механизмах физиологической регуляции СК2. Приведенные данные позволяют рассматривать СК2 как липид-чувствительную киназу. Более того, фосфоинозитид-зависимая инактивация СК2 дает надежды полагать, что конституционная активность СК2 находится под строгим контролем со стороны клетки, многие из механизмов которого еще предстоит выяснить.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОТЕТРАЗОЛОВ

Родионова О.М., Селина Е.Н., Мызников Л.В.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: 31olga59@mail.ru

Актуальность. Поиск лекарственных средств, повышающих продолжительность жизни и выживаемость человека в условиях острой гипоксии, продолжает оставаться важной задачей экспериментальной и клинической фармакологии. Гипоксия как повреждающий фактор может сопутствовать практически любому патологическому процессу, определяя его тяжесть и исход. Для коррекции гипоксических состояний используют препараты различных фармакологических групп, известные в клинической практике и совсем новые на фармацевтическом рынке, а также вновь синтезированные химические соединения. **Целью** данной работы явилось изучение 8 новых синтетических производных тиотетразолов: LVM-114 и LVM-115, LVM-011, ИЭМ-2303 и ИЭМ-2308, ИЭМ-2310, ИЭМ-2313, ИЭМ-2316 на модели острой гипоксии. Антигипоксическая активность их ранее не изучалась.

Методы. Эксперименты выполнены на мышах-самцах массой 25–28 г на модели гипоксической гипоксии с гиперкапнией путем помещения мышей поодиночке в герметично закрытые сосуды объемом 200 см³. Антигипоксический эффект химических соединений оценивали по продолжительности жизни экспериментальных животных в гипоксической среде с повышенным содержанием углекислого газа. За 45 минут до моделирования гипоксии мышам внутрибрюшинно вводили производные тиотетразолов в дозах 12,5; 25; 50 и 100 мг/кг. Антигипоксическую активность соединений сравнивали с контрольной группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме, и группой с препаратом сравнения мексидолом, который вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг. Об эффективности соединений судили по продолжительности жизни животных, оцениваемой в минутах.

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ Graph-Pad Prism 6. Показатели в контрольной и экспериментальной группах сравнивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что в тесте острой гипоксической гипоксии с гиперкапнией соединения обладают разной антигипоксической активностью: 7 увеличивали, а ИЭМ-2308 не влиял на продолжительность жизни мышей. Препарат сравнения мексидол увеличивал продолжительность жизни экспериментальных животных в среднем на 24 % по сравнению с контролем. ИЭМ-2303 в дозах 25 и 50 мг/кг проявлял активность на уровне мексидола, повышая продолжительность жизни мышей на 23–26 %. Соединения ИЭМ-2313, ИЭМ-2310, LVM-114 увеличивали продолжительность жизни на 13, 15, 19 % соответственно. Иначе действовали соединения под шифром ИЭМ-2316 и LVM-115. Они значительно увеличивали продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии. Так, при введении ИЭМ-2316 и LVM-115 в дозе 50 мг/кг продолжительность жизни достоверно увеличивалась на 31 и 52 % соответственно. Гипоксическая гипоксия с гиперкапнией является наиболее простой методикой оценки противогипоксической активности исследуемых соединений. Такой вид гипоксии может развиваться при нахождении в небольших замкнутых помещениях, при работе в шахтах, колодцах, гермообъемах. В опыте, на фоне острой недостаточности кислорода и увеличении содержания CO₂, животное гибнет.

Увеличение длительности жизни животного по сравнению с контролем считают положительной оценкой антигипоксического действия изучаемого соединения.

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены 2 соединения, ИЭМ-2316 и LVM-115, которые по степени антигипоксической активности превосходят другие испытанные вещества и препарат сравнения мексидол. Приведенные результаты делают целесообразным дальнейшее экспериментальное изучение этих соединений на других моделях острой гипоксии для выяснения механизма их антигипоксического действия.

ПЕПТИД, АКТИВИРУЮЩИЙ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗУ ГИПОФИЗА, В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

^{1,2}Соколов А.Ю., ¹Потапенко А.В., ¹Скиба Я.Б., ^{1,2}Любашина О.А.

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com;

² ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Мигрень представляет собой форму первичной головной боли и рассматривается как нейро-васкулярное расстройство, в основе патогенеза которого лежит нарушение взаимодействия между сосудами головы, тройничным нервом и структурами ЦНС, анатомически связанными в функционально единую тригемино-васкулярную систему (ТВС). В нейрохимических механизмах формирования мигрени принимает участие множество медиаторов, среди которых пептид, родственник гену кальцитонина (CGRP) рассматривается как ключевая «промигренозная» молекула. Однако вовлеченность пептидергической медиации в патофизиологию мигрени не ограничивается участием одного CGRP: растет число экспериментально-клинических доказательств схожей роли пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (PACAP). Так, результаты иммуногистохимических исследований на животных подтверждают экспрессию PACAP и/или его рецепторов в анатомических структурах, релятивных развитию цефалгий. У кошек одновременное высвобождение CGRP и PACAP в кровь яремной вены провоцировалось электростимуляцией твердой мозговой оболочки. У крыс накопление PACAP в спинальном ядре тройничного нерва (СЯТН) индуцировалось нитроглицерином, являющимся активатором ТВС, или электрическим раздражением тройничного ганглия; последнее также сопровождалось повышением плазменной концентрации этого нейропептида. PACAP вызывает краниальную вазодилатацию и дегрануляцию дуральных тучных клеток, что способствует активации ТВС. Как и CGRP, PACAP провоцирует у мышей непереносимость света, что служит индикатором развития сенситизации нейронов ретино-таламо-кортикального пути — процесса, участвующего в генезе ассоциированной с мигренью светобоязни. В опытах на крысах PACAP вызывал стойкое усиление активности нейронов СЯТН, а интрацеребровентрикулярная микроинъекция антагонистов его PAC1- и VPAC1-рецепторов подавляла Аδ-ответы указанных клеток на менингеальное электро-раздражение. У мышей инъекция PACAP в периорбитальную область сопровождалась локальной механической аллодинией, что говорит о вовлечении PACAP в механизм развития периферической сенситизации тройничных афферентов. Внутривенное назначение крысам моноклонального антитела к PAC1-рецептору Ab181 приводило к снижению частоты вызванных дуральной электростимуляцией спайков клеток СЯТН. Наряду с нитроглицерином и CGRP, PACAP рассматривается как валидный фармакологический триггер мигренозной атаки и используется при проведении провокационных тестов у лиц с этим заболеванием. Таким образом, накопленные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что избирательное модулирование трансмиссии PACAP в пределах ТВС поможет эффективно контролировать мигрень.

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА СОСТОЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ TLR-СИГНАЛИЗАЦИИ В ВИСОЧНОЙ ДОЛЕ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА КРЫСЯТ С ПРЕНАТАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЯ

Суханова Д.Д., Ереско С.О., Игнатова П.Д., Михайлова А.А., Ганьшина Д.А.,
Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;
e-mail: d.skhl1@mail.ru

Пренатальное воздействие алкоголя (ПВА) приводит к развитию нейровоспалительного процесса у плода, что может послужить причиной развития симптомов фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН). Имеются сведения, что этанол вызывает изменения в системе toll-подобных рецепторов (TLR), что вносит вклад в активацию путей нейровоспаления, однако на модели ПВА состояние данной системы не изучалось. Рифампицин (Rif) способен снижать уровень провоспалительных медиаторов при различных патологических состояниях нервной системы. Предполагается, что эффект реализуется посредством TLR-сигнализации.

Цель — оценить состояние экспрессии генов системы TLR-сигнализации в височном отделе головного мозга крысят при ПВА и произвести фармакокоррекцию рифампицином.

Материалы и методы. Модель ПВА состояла из полупринудительного потребления самками крыс 15 %-го этанола со 2-ой недели беременности до родов. Далее потомству в течение первых 7 суток жизни ежедневно выполнялись инъекции физиологического раствора ($n = 4$) и Rif ($p < 7$, 50 мг/кг). Контрольной группе крысят ($n = 6$, без ПВА) были выполнены инъекции физиологического раствора. Образцы височной доли головного мозга выделялись на 8-е сутки жизни. Суммарная РНК получена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена посредством MMLV RT kit (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, РФ), смесь праймеров (BioBeagle, РФ). Данные посчитаны методом $2^{-\Delta\Delta CT}$ и статистически обработаны, критерий достоверности — критерий Манна — Уитни.

Результаты. Результаты эксперимента показали повышение экспрессии генов *Tlr3* (в 6,10 раза, $p < 0,05$) и *Tlr4* (в 2,81 раза, $p < 0,05$) в височном отделе головного мозга крысят с ПВА на 8-е сутки жизни. Повысились уровни мРНК *Myd88*, *Irf3*. Уровень мРНК *Tlr7* и *Irf7* остались без значимых изменений. Инъекции Rif (50 мг/кг) снизили уровень мРНК *Tlr4* (в 1,91 раза, $p < 0,05$), *Tlr3* (в 6,17 раза, $p < 0,05$), *Myd88* (в 2,63 раза, $p < 0,05$). Кроме того, были получены сведения о влиянии ПВА и рифампицина на уровень экспрессии ряда генов про- (*Il1 β* , *Ccl2*, *Il6*, *Ifn γ*) и противовоспалительных (*Il10*, *Il4*, *Il13*, *Il11*, *Tgfb*) цитокинов.

Выводы. Исследование показало наличие изменений в экспрессии генов системы TLR-сигнализации в височном отделе головного мозга крысят на 8-е сутки в модели ПВА. Rif способен вносить изменения в наблюдаемые изменения в системе генов TLR-сигнализации. Учитывая способность Rif проникать через ГЭБ, Rif представляется перспективным фармакологическим агентом для коррекции патологических изменений в ЦНС, в том числе вызванных ПВА.

ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА АГОНИСТОВ МЕЛАНКОРТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ВЗАИМОТНОШЕНИЕ С ОПИОИДНОЙ СИСТЕМОЙ В МОДЕЛИ УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА

Тиссен И.Ю., Духницкая А.Д., Ксенофонтов К.А., Абхазова Ф., Лебедев А.А., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;
e-mail: iljatis@mail.ru

Меланокортины — это группа полипептидов, синтезирующихся в результате посттрансляционной модификации проопиомеланокортина, включающая АКТГ, меланоцит-стимулирующие гормоны (α -МСГ, β -МСГ и γ -МСГ). На сегодняшний день описано 5 рецепторов меланокортина, вовлеченных в регуляцию пигментации кожи, потребления пищи, цикла сон-бодрствование и полового поведения [1]. Тесная структурно-функциональная связь меланокортиновой и опиоидной систем создает предпосылки для изучения их взаимодействия в контексте влияния на процессы мотивации, памяти и действия на психоэмоциональную сферу [2].

Цель — изучить подкрепляющие свойства меланотана-2 (MT-2), агониста меланокортиновых рецепторов MC1R, MC3R и MC4R и его взаимодействие с агонистом δ опиоидных рецепторов — лей-энкефалином и опиоидным антагонистом — налоксоном на выработку условной реакции предпочтения места.

Материалы и методы. Опыты были проведены на 48 крысах самцах Wistar массой 200–250 г, разделенных на 6 групп. Условную реакцию места предпочтения вырабатывали в специализированной установке, представляющей собой бокс из 2 камер, отличающихся друг от друга по цвету и текстуре пола.

Условную реакцию предпочтения места у крыс вырабатывали в течение 7 дней. Крысам первой группы внутрибрюшинно вводили препарат аналога меланокортина MT-2 (300 мкг). Второй группе экспериментальных животных вводили внутрибрюшинно раствор лей-энкефалина (50 мкг). Третья экспериментальная группа получала совместно лей-энкефалин (50 мкг) и MT-2 (300 мкг). Четвертая группа получала внутрибрюшинно раствор налоксона (100 мкг). Пятая группа получала совместно налоксон (100 мкг) и MT-2 (300 мкг). Контрольные животные получали инъекцию физиологического раствора. По истечении 7 дней каждую из крыс помещали в установку с возможностью свободно перемещаться через открытую дверцу между отсеками и в течение 10 минут фиксировали время, проведенное в каждой из камер.

Результаты. В условиях свободного перемещения между отсеками установки для выработки УРПМ животные проводили в камере, ассоциированной с введением MT-2 $43,3 \pm 28,1$ % времени эксперимента, что не демонстрирует достоверных отличий от контрольной группы, проводившей в камере, ассоциированной с введением физраствора $52,8 \pm 10$ % времени эксперимента. В камере, ассоциированной с введением лей-энкефалина, животные проводили $47,3 \pm 27,1$ % времени эксперимента. При совместном введении лей-энкефалина и MT-2 время, проведенное в камере, ассоциированной с введением препаратов, составило $43,2 \pm 29,1$ % времени эксперимента. В камере, ассоциированной с введением налоксона животные проводили $20,3 \pm 8$ % времени эксперимента, что демонстрирует достоверное ($p < 0,0001$) формирование реакции условного избегания на фоне применения налоксона. При совместном введении налоксона и MT-2 время, проведенное в камере, ассоциированной с введением препаратов достоверно ($p < 0,05$) увеличивалось до $45,2 \pm 27,1$ % демонстрируя уменьшение проявления условного избегания.

Обсуждение и выводы. Препараты агонистов меланокортиновых рецепторов в последние годы стали новой группой пептидургических средств, одобренных для клинического использования [3, 4].

С 2019 года одобрение FDA получили 3 препарата: бремелантоид для лечения гипоактивного сексуального расстройства у женщин, сетмелантоид для лечения ожирения и афамелантоид для контроля симптомов протопорфирии — действующие на рецепторы меланокортина MC1R, MC3R и MC4R. Коэкспрессия меланокортинов и энкефалинов в эмоциогенных структурах головного мозга [5] и вовлечение меланокортиновой системы в регуляцию мотивации и эмоций ставит вопрос о взаимоотношении этих систем и их возможной роли в формировании аддиктивного поведения. Результаты нашего исследования демонстрируют отсутствие у MT-2 условно-подкрепляющих эффектов, как при применении в качестве монопрепарата, так и в присутствии агонистов дельта-опиоидных рецепторов и свидетельствуют в пользу низкого риска развития пристрастия к агонистам меланокортиновых рецепторов. Явление снижения реакции условного избегания налоксона на фоне введения MT-2 не может быть однозначно объяснено через прямые опиоидные или меланокортиновые механизмы [4]. Показано, что дефицит меланокортиновых рецепторов у рыжеволосых людей и мышей с нокаутом гена MC1R приводит к повышению болевого порога. На фоне нормальной активности опиоидной системы агонисты меланокортиновых рецепторов проявляют дозозависимые анксиогенные свойства. В то же время введение агонистов меланокортиновых рецепторов приводит к высвобождению окситоцина в эмоциогенных структурах мозга, что может приводить к снижению общей и социальной тревожности [5]. Механизмы анксиолитического действия MT-2 на фоне применения налоксона требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klenerová V., Krejčí I., Sída P. et al. Effects of melanotan II, a melanocortin agonist, on grooming and exploration in rats after repeated restraint/immobilization // *Neurosci. Lett.* 2008. Vol. 432, No. 3. P. 202–205. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.020
2. Koob G.F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction // *Neuropharmacology.* 2009. Vol. 56, No. Suppl 1. P. 18–31. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.043
3. Modi M.E., Inoue K., Barrett C.E. et al. Melanocortin receptor agonists facilitate oxytocin-dependent partner preference formation in the prairie vole // *Neuropsychopharmacology.* 2015. Vol. 40, No. 8. P. 1856–1865. DOI: 10.1038/npp.2015.35
4. Rysztak L.G., Jutkiewicz E.M. The role of enkephalinergic systems in substance use disorders // *Front. Syst. Neurosci.* 2022. Vol. 16. P. 932546. DOI: 10.3389/fnsys.2022.932546
5. Додонова С.А., Белых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2018. № 1. С. 99–108. DOI: 10.21626/vestnik/2018-1/15
6. Тиссен И.Ю., Магаррамова Л.А., Айзуп М.Д. и др. Действие агонистов меланокортиновых рецепторов mc3r и mc4r на компоненты полового поведения крыс-самцов, выращенных в условиях хронической социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2022. Т. 20, № 4. С. 415–420. DOI: 10.17816/RCF204415-420

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ МОТИВАЦИИ, ВЫЗВАННЫХ ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИЕМОМ НОРМОТИМИКА

^{1,2}Тиссен И.Ю., ¹Карпова И.В., ¹Евдокимова Н.Р., ^{1,2}Клименко Д.И.,
^{2,3}Ганапольский В.П., ¹Шабанов П.Д.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: dima.klimenko999@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Актуальность. Снижение либидо у пациентов, длительно применяющих психотропные препараты — один из факторов снижения приверженности к лечению. Поэтому актуальным является поиск новых лекарственных средств для коррекции данного нарушения, в связи с чем представляют интерес пептидергические соединения, способные снижать тревожность и внутривидовую агрессию.

Цель — изучить влияние окситоцина и антагониста орексина на изменения показателей половой мотивации, вызванные длительным приемом цитрата лития, у лабораторных животных.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 36 половозрелых самцах мышей линии СНЗ-А массой 25–38 г. Животных разделили на 2 группы по 18 особей. На протяжении 7,5 месяцев мышей 1-й группы поили чистой водопроводной водой, а животных 2-й группы — раствором трехзамещенного 4-водного цитрата лития (Li) (АО ВЕКТОН, Россия) в водопроводной воде (250 мг/л), что соответствует дозе 1 мг/сут на каждое животное. В день эксперимента 6-ти особям из каждой группы интраназально вводили по 20 мкл официального раствора окситоцина (5 МЕ/мл, ООО «Эллара») (Ox), другим 6 мышам из каждой группы — по 20 мкл раствора (1 мкг/мкл) SB-334867 (Sigma-Aldrich, США) (SB), а оставшиеся животные получали эквивалентный объем физиологического раствора. Через 10–15 мин после инстилляций самца помещали в камеру, отделенную сетчатой перегородкой от бокса, в котором располагалась самка в фазе эструса. В течение 10 мин регистрировали латентный период узнавания самки (ЛП), время, проведенное вблизи перегородки (ВП), количество подходов к перегородке, число актов общего и генитального груминга.

Результаты. ЛП изменялся только под хроническим воздействием Li ($p = 0,0238$). Применение Ox и SB без фонового воздействия Li не приводило к изменениям данного показателя. ЛП у мышей, получавших Ox и SB на фоне Li, возвращался к значениям контрольной группы. ВП у мышей, получавших SB без фонового влияния Li, снижалось ($p = 0,0455$), но у животных других экспериментальных групп — не отличалось от уровня контроля. Количество подходов к перегородке и число актов общего груминга не изменялось на фоне Li и последующего введения Ox и SB, а также при введении данных препаратов мышам, не подвергавшимся хроническому воздействию Li. При исследовании генитального груминга было обнаружено, что хроническое влияние Li не изменяло количество актов генитального груминга. Аналогично не изменялось количество актов генитального груминга в группах, получавших только Ox и SB. Однако при введении Ox на фоне Li была обнаружена тенденция к повышению числа актов генитального груминга по сравнению с контролем ($p = 0,0931$). Применение SB на фоне Li не вызывало подобных эффектов.

Заключение. Окситоцин и антагонист орексина могут выступать перспективными средствами для коррекции расстройств половой мотивации, вызванной длительным приемом нормотимиков. Применение SB представляется более безопасным, поскольку окситоцин на фоне Li проявляет тенденцию к активации полового поведения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО ИНГАЛЯЦИОННЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ОКСИДАМИ АЗОТА

¹Торкунов П.А., ²Земляной А.В., ³Шабанов П.Д., ⁴Чепур С.В.,
²Варлашова М.Б., ⁵Торкунова О.В.

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: torkunov@mail.ru;

² ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА РФ, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. № 93;

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁴ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4;

⁵ ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», 180000, Псков, пл. Ленина, 2

Морфологические исследования, проведенные в разные фазы инициированного оксидами азота токсического отека легких, выявляют изменения в кровеносных сосудах и клетках крови, развивающиеся на самых ранних стадиях поражения и предшествующие отеку.

Цель — изучение изменений клеточного состава крови в динамике ингаляционного отравления оксидами азота и влияния на них экспериментальной терапии комбинацией лекарственных средств, показавших свою эффективность в предварительных исследованиях.

Определение клеток крови осуществляли с использованием гематологического анализатора через 0,5; 3 и 24 ч после отравления. Части животных через 30 мин после отравления осуществляли внутрибрюшинное введение комплекса препаратов, состоящего из унитиола (димеркаптопропансульфонат натрия) 150,0 мг/кг, диклофенака натрия 35,0 мг/кг и контрикала (апротинин) 250 ЕД/кг. Установлено, что в динамике отравления мышей оксидами азота основные различия наблюдаются в содержании лейкоцитов, составе лейкоцитарной формулы и содержании тромбоцитов. Тромбоцитоз наблюдается на 3 и 24 ч после интоксикации. Самым ранним проявлением отравления со стороны крови (0,5 ч), оказалось снижение общего количества лейкоцитов крови — лейкопения. В фазу выраженных клинических проявлений отравления оксидами азота (3 ч) отмечено изменение лейкоцитарной формулы в сторону увеличения доли гранулоцитов и «средних» клеток — гранулоцитоз и эозинофилия-базофилия-моноцитоз. Через сутки после отравления отмеченные показатели в основном возвращаются к исходному уровню. Лечение отравленных животных комбинацией препаратов нивелирует наблюдаемые изменения.

НЕЙРОПЕПТИДЫ КАК ФАКТОРЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ В ЦЕЛЯХ ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ К ИНФЕКЦИОННЫМ (ТУБЕРКУЛЕЗА) ПОРАЖЕНИЯМ

Труфанова Е.Д., Хруцкий К.С., Гудзь П.А.

ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»,
173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, e-mail: farm.ime-06@yandex.ru

На протяжении последнего 10-летия авторы изучают адьювантные средства, используемые с целью повышения эффективности лечения туберкулеза легких [1]. На этом пути появилось понимание существенного значения факторов интегративной регуляции (ФИР) физиологических процессов в организме, прежде всего в поддержании гомеостаза — саморегуляции внутреннего состояния с сохранением динамического равновесия, устойчивости и сбалансированности физиологических функций. До сих пор этому вопросу (нацеленному использованию возможностей фармакологической коррекции в отношении к ФИР) уделяется недостаточное внимание, имея в виду цели нормализации состояния периферических органов.

В составе ФИР особое внимание привлекают нейропептиды (НП). Последнее легко объясняется их активным участием как в осуществлении двухсторонних связей между периферической (прежде всего вегетативной) нервной системой и иммунной системой, так и триадических (нейроэндокринноиммунных) взаимосвязей, как раз и обеспечивающих сбалансированный эффективный ответ организма на вторжение патогенов (микобактерий), вызывающих повреждение тканей и воспалительные стимулы. Существенно, что функционирование НП является необходимым как для функционирования ЦНС, так и для гомеостатической регуляции нормального состояния и реагирования периферических органов и систем (пищеварения, дыхания, кровообращения и др.), таким образом заключая в себе универсальное значение. По аналогии с выведенной А.Д. Ноздрачевым триадической сущностью автономной системной вегетативной иннервации (в своей концепции метасимпатической нервной системы, разработанной в 1980-х гг.): мы вправе утверждать триадологическое (триединое — нейроэндокринноиммунное) физиологическое основание в эффективной регуляции жизненных функций организма [2].

К настоящему времени обнаружены и активно изучаются более 10 регуляторных нейропептидов, задействованных в регуляции гомеостаза и сбалансированного реагирования бронхолегочных структур на патологические воздействия. Среди последних (НП) наиболее изученными признаются субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид и опиоидные пептиды. В целом, современная база данных по этому вопросу позволяет уверенно продвигаться к дальнейшему углубленному изучению НП-регуляции легочного гомеостаза (соответственно при нарушении и вопросов генеза патологии) — преследуя результаты выхода на новые позиции и цели адьювантных средств, применяемых для оптимизации фармакологических возможностей и их приложения к процессам лечения туберкулезного поражения легких. Авторы планируют завершить свой доклад именно обсуждением данных вопросов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адьювантных средств в современной фтизиатрии // Вестник Новгородского гос. ун-та. 2020. № 4(120). С. 60–69. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69
2. Суборенков Д.А., Хруцкий К.С., Гудзь П.А. Физиологические и биохимические механизмы в поддержании гомеостаза как мишень для фармакологического воздействия // Актуальные проблемы современной медицины: материалы XXVI науч.-практич. конф. сотр. и студ. Ин-та мед. обр. НовГУ им. Ярослава Мудрого. Великий Новгород, 2019. С. 121–125.

РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПОСРЕДСТВОМ ГЛУТАТИОНИРОВАНИЯ/ДЕГЛУТАТИОНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОМЕГА-3-ПНЖК-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Тюнина Н.В., Гайковая Л.Б., Павлова Р.Н.,
Бурбелло А.Т., Антонова Ж.В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью псориаза, который является мультифакторным хроническим, воспалительным, иммунозависимым рецидивирующим заболеванием, оно характеризуется повышением интенсивности пролиферации кератиноцитов и нарушением их дифференцировки [1]. Пусковыми механизмами псориаза могут быть сильный психоэмоциональный стресс, инфекционно-воспалительные процессы, травмы кожи и др., но при этом пролиферативная готовность кожи является ведущей [2]. Одним из биохимических факторов запуска процессов пролиферации кератиноцитов является снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО) и сдвиг редокс-состояния в сторону восстановленных эквивалентов не только в кератиноцитах, но и во всем организме, в том числе и в крови.

Материалы и методы. Пациенты с установленным диагнозом «легкая степень вульгарной формы псориаза» наряду со стандартной терапией получали: 1-я группа «Омега-3 35 %» в дозе 3450 мг/сут разделенной на 3 приема, 2-я группа — «Омега-3 35 %» в дозе 3450 мг/сут однократно, 3-я группа — 2640 мг/сут однократно «Омега-3 35 %» Определение показателей АОС в крови у пациентов проводили до и через 14 и 28 дней от начала терапии. Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек. Антиоксидантный статус оценивали по состоянию ферментного и неферментного звеньев, активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) гемолизата крови и их соотношения, концентрации общих HS-групп плазмы, содержание конечных продуктов ПОЛ — по концентрации малонового диальдегида (МДА). Состояние апоптоза лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии.

Результаты. Изменение метаболических процессов в организме больных псориазом в период обострения, сопровождающееся повышением пролиферации кератиноцитов, характеризуется сдвигом редокс-равновесия в сторону восстановления, то есть угнетением процессов СРО: достоверное повышение активности КАТ и достоверное повышение соотношения КАТ/СОД, тенденция к увеличению концентрации общих HS-группы плазмы крови и снижению интенсивности апоптоза лимфоцитов. Выявлено, что редокс-модулирующее действие препарата «Омега-3 35 %» зависит от дозы и режима его приема. Для получения положительного клинического эффекта у больных псориазом (снижение индекса PASI на 35–37 % по сравнению с исходным уровнем) надо создать прооксидантный эффект в организме, необходимый для снижения избыточной пролиферации кератиноцитов, который был получен при однократном приеме «Омега-3 35 %» в дозе 2640 мг/сут.

Заключение. Один из возможных механизмов редокс-регуляции является изменение тиол-дисульфидного соотношения, которое влияет на конформацию белков и их функции, экспрессию генов и др. с помощью реакций тиол-дисульфидного обмена, в том числе изменением пула свободного и связанного глутатиона. Это подтверждает повышение уровня небелковых HS-группы плазмы в 7 раз и повышение белковых HS-группы плазмы в 2,5 раза при действии «Омега-3 35 %» в дозе 1150 мг/сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грашин Р.А., Антонов В.Г., Карпищенко А.И., Хайрутдинов В.Р. Системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты как индикаторы активности пролиферации кератиноцитов при псориазе // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 1. С. 18–24.
2. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечения псориаза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 129, № 4. С. 364–369.

ИЗМЕНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ КАК ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ: ИСТОРИЯ ЗАРОЖДЕНИЯ МЕТОДА В РОССИИ

Ураков А.Л.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: urakoval@live.ru

Не является секретом то, что в настоящее время традиционная схема поиска и разработки нового лекарственного средства и проведение всего комплекса доклинических исследований требует более 12 лет и 800 миллионов долларов США [1, 2]. Причем из нескольких тысяч химических соединений, включенных в скрининг в самом начале исследований, обычно только 1–2 химических вещества выдерживают все испытания и доходят до начала клинических исследований [3]. Как правило, все остальные субстанции забываются навсегда. В связи с этим давно назрела потребность в разработке новой схемы более быстрой и дешевой разработки лекарств, так как устоявшаяся традиция тормозит прогресс в фармакологии. Особенно остро эта проблема заявила о себе в условиях пандемии COVID-19 в связи с запоздалой разработкой вакцин и других лекарств, предназначенных для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции с целью уменьшения смертности от нее.

Альтернативная схема разработки лекарств, которая сегодня привлекает все больше и больше исследователей, это перепрофилирование известных лекарственных средств. Это направление разработки новых лекарств зародилось в XX веке. В частности, российские фармакологи впервые применили такую схему поиска и разработки новых лекарств в 1983 году, когда предложили перепрофилировать раствор 4 % калия хлорида из группы макро- и микроэлементов, применяемых для регуляции кислотно-щелочного равновесия при резорбтивном действии (при действии на весь организм при внутривенном введении), в группу сосудосуживающих лекарств, применяемых для остановки кровотечений при местном применении путем однократного орошения кровоточащей поверхности. Причем, для перепрофилирования этого известного лекарства было предложено его нагревание до температуры 39–42 °С и местное применение. Указанный подход лег в основу изобретения под названием «Способ остановки кровотечения» (Заявка № 3602162 от 08.06.1983). Сущность этого изобретения заключается в однократном орошении кровоточащей поверхности раствором 4 % калия хлорида, нагретым до температуры 39–42 °С. Через 3 года охранный документ на это изобретение был выдан Ижевскому государственному медицинскому институту (SU № 1263248 А1, 15.10.1986).

В последующие годы было показано, что контролируемая локальная гипер- и гипотермия является важным фактором локальной фармакодинамики и фармакокинетики лекарств, а изменение температуры лекарств изменяет их физико-химические свойства. В связи с этим контролируемое изменение величины температуры лекарства и/или части тела, с которой взаимодействует лекарство, относительно уровня температуры тела человека (гипертермия или гипотермия), легло в основу температурной фармакологии [4–9]. Было показано, что нагревание лекарств и тканей в области их взаимодействия до 42 °С способствует реализации механических, физических, химических, физико-химических, биофизических и биохимических процессов в биологических тканях за счет ускорения метаболизма и различных химических реакций по закону Арениуса, поэтому может наделять лекарства местным раздражающим действием, воспалительным действием, коагулирующим, вазоактивным действием, ранозаживляющим и регенераторным действием и другими механизмами действия, обусловленными стимуляцией метаболизма и функции. В свою очередь,

было показано, что целенаправленное охлаждение определенных лекарств и тканей в местах их взаимодействия до температуры 18–20 °С (за счет прикладывания пузыря со льдом или его заменителя) обеспечивает угнетает метаболизм и функцию, что обеспечивает перепрофилирование очень многих лекарств в противоишемические лекарства за счет уменьшения потребности тканей в кислороде [10–15].

Параллельно было показано, что перепрофилирование лекарств может осуществляться за счет целенаправленного изменения кислотной (щелочной), осмотической активности, а также степени и качества газированности и/или кислородобразующей активности лекарственных растворов. Сообщалось, что специальное изменение указанных физико-химических свойств может быть использовано для перепрофилирования лекарственных растворов в лекарства, которые при местном применении могут оказывать растворяющее (уплотняющее) и/или отбеливающее (окрашивающее) действие на густые коллоидные ткани типа мокроты, слизи, гноя, крови, мекония и другие ткани, содержащие фермент каталазу [16–22]. При этом было показано, что целенаправленное изменение физико-химических свойств известных лекарственных препаратов в сочетании с локальной гипертермией позволяет очень надежно, быстро и дешево превращать их в отхаркивающие, пиолитические (вяжущие), гемолитические, тромболитические (кровоостанавливающие), моющие, отбеливающие, чистящие и прочие лекарства, включая антисептические и прижигающие (некротизирующие) лекарственные препараты. В качестве примера приводились следующие данные, полученные в России: Институт термологии применил этот метод для поиска и разработки нового отбеливателя кожи в области синяка. Для скрининга и разработки лабораторного образца потребовалось 2 года, при этом была потрачена сумма, равная 27 132 долларам США [23].

С другой стороны, было показано, что величина концентрации ингредиентов лекарственных растворов также является фактором, влияющим на их физико-химические свойства и локальную фармакодинамику и фармакокинетику лекарств при аппликациях в конъюнктиву и инъекциях в ткани. Было установлено, что лекарственные растворы с величиной концентрации ингредиентов менее 1 % обладают гипотонической активностью и слабым местным раздражающим действием; эти же лекарственные растворы с величиной концентрации более 1–5 % обладают гипертонической активностью и выраженным местным раздражающим действием, увеличивающимся по мере увеличения концентрации ингредиентов; при концентрации более 10 % лекарственные растворы приобретают чрезмерно сильное местное раздражающее действие, которое способно трансформироваться в прижигающее и некротическое действие на ткани в местах инъекций и аппликаций, что иногда может стать причиной постинъекционного абсцесса [24, 25]. Поэтому для профилактики постинъекционных осложнений локального характера (постинъекционного абсцесса и синдрома Николау) было рекомендовано отказаться от инъекций лекарственных растворов, содержащих ингредиенты в концентрации 10 % и более этого значения. Вместо этого для повышения лекарственной безопасности было рекомендовано разводить высококонцентрированные лекарственные растворы водой для инъекции или раствором 0,25 % новокаина в 8–10 раз [21].

Таким образом, 40 лет назад фармакологи Российской Федерации заложили фундамент нового способа разработки лекарств, именуемый сегодня перепрофилированием известных лекарственных средств. Сегодня уже очевидно, что перепрофилирование способно быстро, дешево и очень эффективно дать новое предназначение старым лекарствам [26]. Нет сомнений в том, что многие известные нейротропные лекарственные препараты (лекарственные растворы, таблетированные лекарства, мази, крема и др.) также могут быть быстро, дешево и эффективно перепрофилированы в «новые» лекарства за счет целенаправленного изменения их физико-химических свойств.

Важно помнить, что лекарства, перепрофилированные за счет изменения физико-химических свойств их лекарственных форм, обеспечивают реализацию новых фармакологических эффектов только при **местном применении**, то есть при локальном взаимодействии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frearson J.A., Wyatt P.G., Gilbert I.H., Fairlamb A.H. Target assessment for antiparasitic drug discovery // *Trends Parasitol.* 2007. Vol. 23, No. 12. P. 589–595. DOI: 10.1016/j.pt.2007.08.019
2. Wyatt P.G., Gilbert I.H., Read K.D., Fairlamb A.H. Target validation: Linking target and chemical properties to desired product profile // *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. Vol. 11, No. 10. P. 1275–1283. DOI: 10.2174/156802611795429185
3. Brown M., Bennett P., Sharma P. Discovery and development of drugs // *Clinical Pharmacology*. 11th ed. Churchill Livingstone, 2012. 680 p.
4. Ураков А.Л., Пугач В.Н., Кравчук А.П. и др. Использование тепла и холода для регуляции кровотока и поддержания гемостаза внутренних органов // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1984. № 5. С. 43–46.
5. Ураков А.Л. Охлаждать или нагревать? // *Природа*. 1986. № 9. С. 121.
6. Ураков А.Л. Рецепт на температуру. Ижевск: Удмуртия, 1988. 80 с.
7. Ураков А.Л. Рецепт на температуру // *Наука и жизнь*. 1989. № 9. С. 38–42.
8. Ураков А.Л., Кравчук А.П., Кулик И.А. и др. Фармакотермический способ остановки кровотечений // *Кровообращение*. 1989. № 1. С. 51–53.
9. Ураков А.Л., Кравчук А.П. Температурный режим раневой поверхности как фактор гемостаза // *Военно-медицинский журнал*. 1991. № 8. С. 65–66.
10. Ураков А.Л., Баранов А.Г., Сутягин С.П. и др. Улучшение кровотока в органах и предотвращение тромбообразования с помощью холода // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1985. № 7. С. 19–20.
11. Ураков А.Л. Использование гипотермии для изыскания принципиальных путей фармакологической защиты миокарда от повреждения в ранний период острой ишемии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1984. № 4. С. 512.
12. Ураков А.Л., Кравчук А.П. Влияние локальной гипер- и гипотермии на гемодинамику и жизнеспособность ишемизированной кишки // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 1987. № 3. С. 43–45.
13. Ураков А.Л., Одиянков Е.Г., Муравьев М.Ф. и др. Влияние температуры ишемизированной конечности на течение и прогноз ишемического поражения // *Кровообращение*. 1988. № 2. С. 43–45.
14. Ураков А.Л., Одиянков Е.Г., Одиянков Ю.Г. и др. Местная гипотермия в лечении острой непроходимости артерий конечности // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 1988. № 7. С. 62–65.
15. Муравьев М.Ф., Одиянков Е.Г., Ураков А.Л. и др. Фармакохолодовая терапия при тяжелой хронической ишемии нижних конечностей // *Хирургия*. 1989. № 3. С. 25–29.
16. Shabanov P.D., Fisher E.L., Urakov A.L. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation // *J. Med. Pharm. Allied Sci.* 2022. Vol. 11, No. 6. P. 5489–5493. DOI: 10.55522/jmpas.V11i6.4604
17. Urakov A., Shabanov P., Lovtsova L. Development of new generation drugs by enriching them with gases // *J. Pharm. Res. Int.* 2023. Vol. 35, No. 3. P. 7–16. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i37315
18. Urakov A., Urakova N., Sorokina Yu. et al. Targeted modification of physical-chemical properties of drugs as a universal way to transform “old” drugs into “new” drugs // *Drug Repurposing - Advances, Scopes and Opportunities in Drug Discovery*. Chapter 3. Ed. by Mithun Rudrapal. March 2023. DOI: 10.5772/intechopen.110480
19. Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A. et al. Reprofiled hydrogen peroxide from antiseptics to pyrolytics: A narrative overview of the history of inventions in Russia // *J. Pharm. Res. Int.* 2023. Vol. 35, No. 6. P. 37–48. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i67333
20. Urakov A., Shabanov P., Gurevich K. et al. Intrapulmonary use of hydrogen peroxide in respiratory obstruction: Initial results demonstrate the possibility of airway recanalization and blood reoxygenation through the lungs: an update // *J. Pharm. Res. Int.* 2023. Vol. 35, No. 9. P. 33–37. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i97348
21. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Шубина З.В. и др. Гипертоническая активность растворов для инъекций может являться причиной постинъекционных осложнений // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12, № 2. С. 164–173. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173
22. Ураков А.Л., Шабанов П.Д., Гуревич К.Г., Ловцова Л.В. Дополнение традиционной рецептуры лекарственных препаратов «нужными» газами открывает путь к разработке лекарств нового поколения // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14, № 1. С. 5–14. DOI: 10.17816/phbn321616
23. Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. How to turn an old medicine into a new medicine // *Journal of Bio Innovation*. 2020. Vol. 9, No. 5. P. 774–777. DOI: 10.46344/jbino.2020.v09i05.13
24. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011. Т. 1, № 33. С. 105–108.
25. Витер В.И., Ураков А.Л., Поздеев А.Р., Козлова Т.С. Оценка постинъекционных осложнений в судебно-медицинской практике // *Судебная экспертиза*. 2013. Т. 1, № 33. С. 79–89.
26. Мирошниченко И.И., Вальдман Е.А., Кузьмин И.И. Новое предназначение старых лекарств (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12, № 1. С. 182–190. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-182-190

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЛИПРОМАТА И ЕГО АНАЛОГОВ

Усачева Н.Э., Новиков В.Е.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, e-mail: nusacheva951@gmail.com

В последнее время все большее внимание ученых привлекает поиск и разработка лекарственных средств для лечения расстройств центральной нервной системы (ЦНС) на основе пептидов. Такой интерес обусловлен высокой активностью, специфичностью и аффинитетом эндогенных пептидов к биологическим мишеням. Однако фармакокинетические недостатки препаратов на основе эндогенных пептидов затрудняют их практическое применение. Поэтому синтетические аналоги нейропептидов, лишенные недостатков исходных молекул, представляют большой интерес для фармакологии.

Цель — оценить нейропротекторный потенциал глипромата и его аналогов в лечении расстройств ЦНС.

Материалы и методы. Проведен обзор научных публикаций, описывающих последние достижения в области нейропротекции с помощью глипромата и его аналогов.

Результаты и их обсуждение. Глипромат (глицил-1-пропил-1-глутаминовая кислота) представляет собой эндогенный нейропептид, производное инсулиноподобного фактора роста-1, который, в свою очередь, является мощным нейротрофическим и антиапоптотическим фактором, выполняющим важную роль в обмене веществ, нормальном развитии и функционировании мозга, его восстановлении после травм. К настоящему времени получены данные о нейропротекторных эффектах пептида в моделях ряда расстройств ЦНС: болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, синдрома Ретта, синдрома Дауна. Механизм действия глипромата до конца не известен. Считается, что нейропептид стимулирует высвобождение ацетилхолина в теменной коре и дофамина в стриатуме. Релиз последнего связывают с активацией глипроматом NMDA рецепторов (рецепторы глутамата, связывающие N-метил-D-аспартат) и AMPA рецепторов (рецепторы глутамата, связывающие аминокислоту 3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту). Глипромат способен частично блокировать истощение соматостатина, вызываемое бета-амилоидом в височной коре. Отмечена способность нейропептида ингибировать пути апоптоза, активируемые каспазой 3. К сожалению, клиническое применение глипромата ограничено ввиду его уязвимости перед плазменными протеазами и плохой проницаемости через клеточные мембраны.

Поиски аналогов глипромата с улучшенными фармакокинетическими параметрами завершились разработкой 103 потенциальных пептидомиметиков, созданных путем химической модификации молекулы исходного пептида. Из них только 12 фармакологических агентов показали многообещающие результаты на различных экспериментальных моделях расстройств ЦНС. Наибольший интерес вызывает кандидат под кодовым наименованием NNZ-2566 (или trofinetide), уже завершивший III фазу клинических исследований, где изучили его эффективность в лечении синдрома Ретта у детей. Все потенциальные пептидомиметики (аналоги глипромата) более липофильны, обладают метаболической стабильностью и высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Выводы. Глипромат проявляет высокую нейропротекторную активность во многих моделях нейродегенеративных заболеваний и других расстройств ЦНС. Основные механизмы его действия, вероятно, связаны с активацией глутаматных рецепторов (NMDA и AMPA). Фармакокинетические недостатки (низкая стабильность в плазме и плохая проницаемость через мембраны) ограничивают клиническое применение нейропептида. Синтетический пептидомиметик на основе глипромата под шифром NNZ-2566 показал хорошую эффективность в лечении синдрома Ретта у детей и представляет большой научно-практический интерес как потенциальное нейропротекторное средство.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ — ПОИСК АДЕКВАТНЫХ ОЦЕНОК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Хохлов П.П.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; e-mail: platonkh@list.ru

Актуальность. Терапевтические пептиды приобретают все более широкое распространение в смысле круга заболеваний и в смысле спектра пептидов и их химических модификаций. Особенно быстро растет число так называемых коротких пептидов в качестве лекарственных средств. Одновременно растут требования к биомедицинским характеристикам разрабатываемым лекарственным препаратам. Вводится понятие таргетной терапии, таргетной или таргетированной фармакологии (*англ.* Targeted therapeutics, targeted pharmacology). Настоящий подход подразумевает точную идентификацию молекул, клеток, клеточных популяций и органов, которые специфически воспринимают «лекарственный сигнал». Одновременно важна регистрация нежелательного побочного эффекта нецелевыми молекулами, клетками и клеточными популяциями. Необходимым становится строгое количественное измерение фармакологических эффектов, что обозначают термином «фармакометрия» (pharmacometrics).

Состояние вопроса. Современные приемы физико-химической биомедицины открывают для этого широкие возможности. Вопрос решается при помощи разнообразных методических подходов. При работе с экспериментальными модельными организмами *in vivo* плодотворным оказывается поиск специфических молекул-маркеров, продукция которых связана специфически с определенными клетками, клеточными популяциями или тканями. Изменение концентрации таких молекул-маркеров, или биомаркеров, при стандартизованных условиях эксперимента однозначно свидетельствует о существовании специфической восприимчивости этой группы клеток к введенному препарату, а отсюда о наличии в клетке (для пептидов — на поверхности клетки) специфических рецепторов для определенного фармакологического агента. Подход особенно эффективен при исследовании в нейронауке локально ограниченных популяций нейронов в ЦНС, обладающих специфической функцией и продуцирующих специфические молекулярные маркеры. Это, например, многочисленные гипоталамические гормоны, орексин-продуцирующие нейроны и т. д. Такими молекулярными маркерами могут служить большинство нейропептидов, продуцируемых органическими популяциями нейронов со специфическими функциями. Это NPY, AgR-пептид, орексин для орексигенных нейронов, гормоны либеринового ряда для различных ядер гипоталамуса. Реакцию целевых клеток можно точно количественно регистрировать путем измерения экспрессии генов при помощи ПЦР либо измерения продуктов деятельности клеток лигандными методами.

Все эндогенные и экзогенные пептиды взаимодействуют с рецепторами класса сопряженных с G-белком рецепторов (GPCRрецепторы), молекулярный механизм действия которых хорошо изучен, в том числе хорошо исследована система внутриклеточных (вторичных) мессенджеров, то есть система внутриклеточного сигналинга. В систему входят подсистемы цАМФ, протеинкиназные системы, IP₃ система, которые также доступны точным количественным измерениям и способны быть параметрами оценки фармакологического эффекта. С точки зрения подбора лабораторных животных весьма подходящими модельными организмами для подобных целей можно считать низших позвоночных животных, в частности хорошо изученные *Danio rerio* или *Dryzius latipes*. Рыбы этих видов, как все представители костистых рыб, имеют сравнительно просто устроенный головной мозг, в различных отделах которого легко идентифицируются компактные группы

нейронов с определенным типом нейротрансмиттеров. Большинство гормональных, нейрогормональных и других межклеточных сигнальных систем у костистых рыб гомологичны соответствующим системам высших млекопитающих и человека.

Выводы. Современные знания физико-химической биомедицины недвусмысленно говорят о перспективности и результативности дизайна «коротких» лекарственных пептидов с использованием в качестве критериев оценки молекулярно-клеточных мишеней и рационально выбранных модельных организмов.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, ПРОИЗВОДНЫЕ 5-АМИНО-4-(3-АМИНОФЕНИЛ)-N-(ТРЕТ-БУТИЛ)-2-(МЕТИЛТИО)-ТИЕНО[2,3-*d*]-ПИРИМИДИН-6-КАРБОКСАМИДА

¹Фокина Е.А., ¹Деркач К.В., ¹Бахтюков А.А., ²Сорокоумов В.Н., ²Диденко Е.А.,
¹Лебедев И.А., ¹Шпаков А.О.

¹ ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
Санкт-Петербург, 194223, пр. Тореза, 44;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии,
198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 26, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Для лечения аутоиммунного гипертиреоза и ТТГ-зависимых опухолей, в том числе нетиреоидной локализации, необходимы высокоселективные антагонисты и инверсионные агонисты рецептора тиреотропного гормона (ТТГ). В настоящее время перспективным направлением для создания таких регуляторов является разработка аллостерических регуляторов рецептора ТТГ, которые взаимодействуют с его трансмембранным аллостерическим сайтом. Целью работы был синтез и изучение новых соединений ТПУ4 и ТПУ5, производных 5-амино-4-(3-аминофенил)-N-(трет-бутил)-2-(метилтио)-тиено[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбоксамида, по их влиянию на базальную и стимулированную тиролиберинем, рилизинг-фактором ТТГ, продукцию тиреоидных гормонов у крыс. Соединение ТПУ4 было аналогом ранее изученного соединения ТП48 с активностью инверсионного агониста рецептора ТТГ, но вместо атома йода содержало бром, что позволяет оценить влияние природы галогена на функциональную активность тиено[2,3-*d*]-пиримидиновых производных (ТП). Соединение ТПУ5 было аналогом аллостерического антагониста ТПУ1, но содержало дополнительную диольную группу, придающую ему большую гидрофильность и способность растворяться в более полярных растворителях, что важно для создания водорастворимых аналогов ТП. Структура ТПУ4 и ТПУ5 была подтверждена данными масс-спектрометрии высокого разрешения и протонной ЯМР. При введении самцам крыс соединение ТПУ4 (25 мг/кг, в/б) через 1,5 и 3 ч повышало уровень свободного и общего тироксина (fT₄, tT₄) и через 3 ч повышало уровень свободного трийодтиронина (fT₃), а также стимулировало экспрессию генов тиреоидогенеза, кодирующих тиреопероксидазу (TPO) и тиреоглобулин (Tg), в щитовидной железе. После предварительной обработки крыс с помощью ТПУ4 стимулирующие эффекты тиролиберина на уровни тиреоидных гормонов и экспрессию тиреоидогенных генов снижались. В отличие от ТПУ4, соединение ТПУ5 (25 мг/кг, в/б) не влияло на базовые уровни тиреоидных гормонов, но ингибировало тиреоидогенные эффекты тиролиберина, функционируя как антагонист рецептора ТТГ. Соединения ТПУ4 и ТПУ5 сравнительно слабо влияли на экспрессию генов внутриклеточных тиреоидных рецепторов, а также D2- и D3-дейодиназ и протиролиберина в гипоталамусе крыс. Это указывает на то, что ключевые эффекты обоих аллостерических регуляторов реализуются в периферических звеньях тиреоидной системы. Трехдневное введение ТПУ1 и ТПУ5 в небольшой степени снижало уровни тиреоидных гормонов, в основном на 3-й день, что не противоречит результатам однодневного введения, поскольку длительное блокирование рецептора ТТГ приводит к ингибированию стимулирующего эффекта эндогенного ТТГ на тироциты щитовидной железы. Таким образом, разработаны 2 новых ТП — соединение ТПУ5, которое, как и ТПУ1, является нейтральным антагонистом рецептора ТТГ, и соединение ТПУ4, которое наделено активностью слабого прямого агониста рецептора ТТГ в условиях отсутствия стимуляции тиреоидной системы и активностью антагониста этого рецептора в условиях ее стимуляции тиролиберинем.

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

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ И НЕЙРОГОРМОНОВ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

^{1,2}Чумасов Е.И., ¹Петрова Е.С.

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;
e-mail: ua1ct@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»,
196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская, 5

Энтеральная нервная система (ЭНС) играет основную роль в создании координированных движений кишечника. В настоящее время применение иммуногистохимических (ИГХ) методов выявления медиаторных белков весьма актуально для выяснения нерешенных вопросов о функциональных межнейронных взаимоотношениях и о нейромедиаторном статусе нервных элементов различных отделов ЖКТ позвоночных животных и человека.

Цель — изучение морфологических особенностей нервных структур в стенке двенадцатиперстной и ободочной кишки крысы с помощью ИГХ-маркеров (синаптофизина, белка PGP 9.5, тирозин-гидроксилазы (ТН), серотонина (5-НТ)).

Реакции проводились на парафиновых срезах стенки кишки крыс Вистар ($n = 10$). Отмечена высокая плотность нервных структур и гетеротопическая картина распределения нейрогормонов и нейротрансмиттеров в тканях кишки. Установлено, что метасимпатические нейроны ганглиев ауэрбахова и мейснерова сплетений исследуемых отделов кишки имеют морфологическое и биохимическое сходство с парасимпатическим звеном автономной нервной системы. Нейромедиаторы и нейротрансмиттеры локализованы не только в синапсах ганглиозных сплетений, но и в терминальных сетях, состоящих из варикозных аксонов (дистантных синапсах en passant), в слоях мышечной оболочки, в собственной пластинке слизистой, в периваскулярных, а также в субэпителиальных синаптических сплетениях слизистой оболочки. Таким образом, PGP 9.5-иммунореактивные холинергические нервные аппараты присутствуют во всех тканях стенки кишки и, следовательно, участвуют в иннервации всех ее оболочек. Источники симпатической иннервации находятся вне стенки кишки и представлены постганглионарными симпатическими волокнами нейроцитов чревных ганглиев и вагосимпатического ствола. Экспрессируемые ими ТН⁺ катехоламины (а именно норадреналин) выявлены в перицеллюлярных синаптических аппаратах, вокруг холинергических нейронов и дендритов и в адвентиции кровеносных сосудов. Очень слабая ИГХ-реакция на ТН выявлена в мышечной стенке, отмечено отсутствие симпатических нейронов в ганглиях ЭНС. Из нейрогормонов в стенке исследованных отделов кишки обнаружены моноамины, представленные серотонином. Высокая степень ИГХ-положительной реакции на 5-НТ характерна для клеток АПУД-системы — энтерохромаффинных клеток. Ранее нами показано, что 5-НТ⁺ энтерохромаффинные клетки в стенке кишки человека обнаруживаются исключительно в эпителии крипт и ворсинок. В отличие от человека у крыс энтерохромаффинные клетки располагаются в соединительнотканной пластинке и эпителии.

ПОСТСТРЕССОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ мРНК ПРО- И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И МОЗГЕ КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ВОЗБУДИМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

¹Шалагинова И.Г., ¹Аурсалиди А., ²Зачепило Т.Г., ²Дюжикова Н.А.

¹ ФГБОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», 236041, Калининград, ул. Александра Невского, 14, e-mail: shalaginova_i@mail.ru;

² ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Актуальность. Нейровоспаление рассматривают как один из механизмов, с помощью которых стресс потенциально может приводить к нарушению функций ЦНС. Известно, что изменение продукции как про-, так и противовоспалительных цитокинов ассоциируется не только с нейроиммунными заболеваниями, но и с многими психиатрическими расстройствами. Генетически детерминированная возбудимость нервной системы является многообещающим маркером индивидуальной уязвимости к стрессу, проявляющейся в специфических постстрессорных поведенческих нарушениях на фоне развития нейровоспаления.

Цель — изучение постстрессорного изменения экспрессии генов про- (*il-1 β* , *il6*, *tnf*) и противовоспалительных (*il4*, *il10*, *bdnf*) цитокинов в крови и мозге крыс с разным генетически детерминированным уровнем возбудимости нервной системы.

Методы. В данном исследовании были использованы селекционные животные, самцы двух линий крыс в возрасте 5 месяцев: с высоким порогом (ВП) возбудимости нервной системы (низковозбудимые) и низким порогом (НП) возбудимости нервной системы (высоковозбудимые), селектированные в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН по порогу возбудимости большеберцового нерва. Общее число животных в исследовании — 96 (по 6 животных в каждой контрольной и экспериментальной группе обеих линий в каждой из 4 временных точек после стресса). Животные из экспериментальных групп обеих линий подвергались длительному эмоционально-болевному стрессовому воздействию согласно стохастической схеме К. Гехта. Экспериментальных и контрольных животных декапитировали через 24 часа, 7, 24 и 60 дней после окончания стрессового воздействия, проводили диссекцию префронтальной коры, гиппокампа и миндалина, а также забор крови. Изменения уровня мРНК генов интереса оценивали с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. Согласно полученным результатам, у высоковозбудимых крыс линии НП значимое снижение уровня мРНК гена *il1 β* в крови было выявлено через 24 часа после окончания стрессирования по сравнению с контролем. При этом, у низковозбудимой линии ВП в это же время наблюдается увеличение экспрессии гена провоспалительного *il6*. Обнаружено значимое увеличение экспрессии генов провоспалительных цитокинов *il1 β* и *il6* в гиппокампе и *il1 β* в миндалине высоковозбудимых крыс через 24 часа после окончания стрессирования. В отношении противовоспалительных цитокинов выявлено значимое снижение уровня мРНК *bdnf* в префронтальной коре и гиппокампе высоковозбудимых животных.

Заключение. Таким образом, генетически детерминированные особенности крыс с высоким и низким уровнем возбудимости нервной системы определяют не только выявленную ранее специфику долгосрочных тревожно-подобных нарушений поведения в ответ на стрессорное воздействие, но и динамику изменения уровня экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов в крови и мозге.

Исследование поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта и Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0002.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С G-БЕЛКАМИ: ОТ ЛИГАНДОВ ОРТОСТЕРИЧЕСКОГО К ЛИГАНДАМ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ САЙТОВ

Шпаков А.О.

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Топова, 44, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Сопряженные с гетеротримерными G-белками рецепторы (GPCR), 7 раз пронизывающие плазматическую мембрану, являются самым обширным классом рецепторов у человека и позвоночных. Их эндогенными регуляторами являются производные аминокислот, пептиды, полипептиды, значительные по размеру гликопротеиновые комплексы, липиды и их производные, нутриенты, а также фотоны и протоны. Все они специфически связываются с высокоаффинным ортостерическим сайтом рецептора, меняя его конформацию и стимулируя его взаимодействие с трансдукторами GPCR-сигналинга — G-белками и β -аррестинами. GPCR опосредуют гормональную регуляцию всех фундаментальных клеточных процессов, контролируя тем самым широкий спектр физиологических и биохимических процессов в ЦНС и на периферии. Об их фармакологической важности свидетельствует то, что GPCR являются мишенями для трети всех используемых в медицине лекарственных препаратов и большинство из них действуют на ортостерический сайт, который располагается внутри трансмембранного домена или во внеклеточных петлях GPCR. Однако регуляторы ортостерического сайта имеют ряд существенных недостатков, среди которых низкая селективность по отношению к внутриклеточным сигнальным путям, длительная гиперактивация при действии на рецепторы ортостерических агонистов, что приводит к десенситизации GPCR, и зачастую полное блокирование GPCR при действии на них антагонистов или инверсионных агонистов ортостерического сайта, что необратимо нарушает сигнальную трансдукцию. Альтернативным путем регуляции GPCR и их сигнальных каскадов является применение аллостерических модуляторов и регуляторов, воздействие которых на активность рецепторов является мягким и обратимым, не приводит к нарушению сигнальной трансдукции и во многих случаях характеризуется высокой избирательностью по отношению к внутриклеточным мишеням («предвзятость» сигналинга). В отличие от ортостерического сайта, единственного в молекуле GPCR, число аллостерических сайтов может быть значительным и, как правило, составляет от 3 до 10. Эти сайты могут быть локализованы во всех локусах молекулы GPCR: во внеклеточных и внутриклеточных петлях, внутри трансмембранного домена, как в его центре, так и в вестибулях при входе в пронизывающий мембрану тоннель и при выходе из него, а также на боковых поверхностях трансмембранного домена, контактирующих с липидным матриксом мембраны. Функции эндогенных аллостерических регуляторов GPCR могут выполнять ионы (H^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , и др.), аминокислоты, липиды, моносахариды и их производные, а также пептиды, белки, стероидные и пептидные гормоны. К отдельной группе аллостерических регуляторов относятся аутоантитела, выработанные на внеклеточные петли GPCR. Лиганды аллостерических сайтов, как правило, наделены активностью модуляторов сигнала, передаваемого ортостерическим агонистом, но могут обладать собственной активностью или совмещать в себе свойства аллостерического модулятора и агониста. Так, для рецепторов лютеинизирующего и тиреотропного гормонов нами разработана широкая функциональная линейка аллостерических регуляторов, функционирующих как полные и инверсионные аллостерические агонисты, аллостерические антагонисты, полные

аллостерические агонисты с активностью положительных модуляторов. Все эти регуляторы продемонстрировали специфическую активность *in vivo*, как в норме, так и в условиях эндокринной патологии.

Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

ВЛИЯНИЕ АЗИТРОМИЦИНА НА СОДЕРЖАНИЕ мРНК ГЕНОВ TLR4-СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В ПЕРИОД ОТМЕНЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Щукина А.А., Ереско С.О., Матвеев Н.М., Игнатова П.Д., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: sasha.spb.370@gmail.com

Введение. Длительное употребление алкоголя является причиной активации путей нейровоспаления за счет повышенной активности TLR-сигнальных внутриклеточных путей. *Nucleus accumbens* (NAc) — вентральная часть стриатума головного мозга, является важной частью мезолимбического пути, участвующего в системе внутреннего подкрепления, которая опосредует формирование алкогольной аддикции. Данные нейровизуализации и исследования *in vitro* свидетельствуют о развитии нейродегенеративного процесса в NAc при длительном употреблении алкоголя, однако ключевые механизмы, опосредующие этот процесс, остаются не изученными. Мы предположили, что повышенная активность в системе TLR4-сигнализации может стимулировать нейровоспаление с последующей нейродегенерацией клеток головного мозга при хронической алкоголизации, которые могут быть ингибированы азитромицином (AZM).

Цель — оценить эффект AZM на экспрессию генов TLR-сигнализации в прилежащем ядре головного мозга крыс при отмене длительной алкоголизации.

Материалы и методы. Моделирование хронической алкоголизации достигалось внутрижелудочным введением 20 % раствора этанола (2 г/кг, ежедневно) в контрольной и экспериментальной группах в течение 1 мес. По окончании алкоголизации животным 3 дня в полость желудка вводили азитромицин (40, 160 мг/кг). Крысам контрольной группы вводили соответствующий объем водного раствора. Образцы мозга изымали на 7-е сутки с отмены алкоголя. Суммарная РНК получена с помощью Extract RNA. Обратная транскриптаза выполнена посредством MMLV RT kit. Реал-тайм ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, РФ), смесь праймеров (BioBeagle, РФ). Данные были обработаны методом $2^{-\Delta\Delta CT}$, использовали критерий достоверности Манна — Уитни.

Результаты. Длительная алкоголизация привела к повышению уровня мРНК TLR4 в прилежащем ядре мозга крыс (в 2,15 раза, $p \leq 0,05$), на 7-е сутки отмены алкоголя уровень мРНК оставался повышенным (в 1,22 раза, $p \leq 0,05$). В группе животных с AZM (40 мг/кг) наблюдалось снижение уровня мРНК TLR4 в 1,65 раза ($p \leq 0,05$) и в группе с AZM (160 мг/кг) снижение в 5,26 раза ($p \leq 0,05$). Аналогичные результаты были получены в отношении ключевых провоспалительных цитокинов. В группе длительной алкоголизации и в группе отмены алкоголя был отмечен повышенный уровень экспрессии генов *Il1b* и *Ccl2*, тогда как введение AZM привело к достоверному снижению уровня мРНК данных цитокинов. Кроме того, AZM оказал влияние на содержание мРНК IRF3 и *Hmgb1*. В нашем эксперименте на 7-е сутки отмены наблюдается пониженный уровень мРНК противовоспалительных цитокинов IL4 и IL11, однако при этом AZM продолжал дозозависимо снижать экспрессию данных генов.

Выводы. Полученные данные на модели хронической алкоголизации свидетельствуют о способности AZM вносить изменения дозозависимо в экспрессию генов TLR4-сигнализации в прилежащем ядре головного мозга крыс. В дальнейшем представляется интересным оценить состояния полученных изменений белковыми методами, а также на разных сроках отмены алкоголизации.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

| | | | |
|-------------------|--|------------------|--------------------------|
| Абдурасулова И.Н. | 22 | Гришина Т.В. | 103 |
| Абросимов М.Е. | 71, 73 | Груздев Г.А. | 83 |
| Абсалямова М.Т. | 26 | Губарева Л.И. | 51, 66 |
| Абхазава Ф. | 129 | Гудашева Т.А. | 79 |
| Авалиани Т.В. | 26, 121 | Гудзь П.А. | 133 |
| Аверченков В.М. | 24 | Далиев Б.Б. | 52 |
| Агалакова Н.И. | 120 | Девяшин А.С. | 98 |
| Агаркова М.К. | 51 | Деданишвили Н.С. | 122 |
| Айрапетов М.И. | 26, 28, 59, 69, 1, 28, 147 | Дергачев В.Д. | 53 |
| Алексанова Е.М. | 117 | Деркач К.В. | 36, 37, 54, 55, 101, 142 |
| Алексашкин С.В. | 58 | Диденко Е.А. | 142 |
| Антонова Е.П. | 30 | Дмитриева А.А. | 104 |
| Антонова Ж.В. | 134 | Доротенко А.Р. | 56, 57 |
| Апраксина Н.К. | 26 | Драволина О.А. | 56, 57 |
| Арсениев Н.А. | 105 | Дробленков А.В. | 99 |
| Аурсалиди А. | 144 | Духницкая А.Д. | 129 |
| Базарный В.В. | 31 | Дюжикова Н.А. | 144 |
| Байрамов А.А. | 110 | Евдокимова Н.Р. | 71, 72, 74, 93, 131 |
| Байрамов А.А. | 32, 34, 35, 47, 49, 98 | Евсеев А.В. | 58 |
| Башишникова И.В. | 30 | Евсеева М.А. | 58 |
| Бакланова В.А. | 84 | Ереско С.О. | 128 |
| Басова Н.Е. | 54 | Ереско С.О. | 26, 28, 59, 69, 147 |
| Бахтюков А.А. | 36, 37, 101, 142 | Ефимов Н.С. | 72 |
| Бейер Э.В. | 117 | Ещенко Н.Д. | 48 |
| Беленький А.Э. | 58 | Жданов А.В. | 60 |
| Белозерцева И.В. | 56, 57 | Забродин О.Н. | 62 |
| Блаженко А.А. | 38, 49, 98 | Зарубина И.В. | 64 |
| Бочкарев И.А. | 51 | Зачепило Т.Г. | 144 |
| Бочкарева К.С. | 51 | Зеленер А.О. | 32, 37, 47 |
| Брусина М.А. | 40, 41, 53, 89, 111, 119 | Земляной А.В. | 132 |
| Бурбелло А.Т. | 134 | Зорина И.И. | 48 |
| Бычков Е.Р. | 26, 49, 52, 53, 69, 71, 72, 73, 86, 98, 99, 105, 106, 113, 114, 122 | Зорина И.И. | 65 |
| Варлашова М.Б. | 132 | Зубченко В.В. | 66 |
| Ветлугин Э.А. | 71, 73 | Иванов А.А. | 86, 104 |
| Водолажская М.Г. | 51 | Иванова В.П. | 68 |
| Востриков В.В. | 42, 43, 44, 46 | Игнатова П.Д. | 28, 69, 128, 147 |
| Гаврилов Н.А. | 47 | Илюха В.А. | 30 |
| Гайковая Л.Б. | 134 | Иноземцев А.Н. | 83 |
| Галкина О.В. | 48 | Казаков С.В. | 49, 98 |
| Галстян Д.С. | 70, 82 | Калашникова Н.М. | 78 |
| Ганапольский В.П. | 74, 131, 119 | Калинина С.Н. | 30 |
| Ганьшина Д.А. | 28, 69, 128 | Калуев А.В. | 82, 60, 70, 88 |
| Гольц В.А. | 49 | Каминская О.В. | 117 |
| Гольц В.А. | 98 | Кардаш Е.В. | 112 |
| Горбунова М.А. | 60 | Карпова И.В. | 71, 72, 73, 74, 131 |
| Горбунова О.Л. | 118 | Кижина А.Г. | 30 |
| | | Ким А.Е. | 76 |

| | | | |
|--------------------------|--|-------------------|--------------------------|
| Кирьянова В.Ю. | 118 | Нетеса М.А. | 114, 115, 122 |
| Клименко Д.И. | 74, 131 | Новиков В.Е. | 24, 102, 139 |
| Клюева Н.Н. | 26, 78 | Новоселова Н.Ю. | 116 |
| Колесникова Т.О. | 70, 82, 88 | Ованесов К.Б. | 117 |
| Колик Л.Г. | 79 | Орлов С.В. | 104 |
| Константинопольский М.А. | 79 | Орлова Е.Г. | 118 |
| Копенкин М.А. | 31 | Павленко В.П. | 46 |
| Королев А.Г. | 83 | Павлова Р.Н. | 134 |
| Косякова Г.П. | 84, 86, 104 | Павлюченкова О.В. | 58 |
| Котова М.М. | 70, 88 | Пальчикова С.А. | 71, 72, 73 |
| Крашенинникова А.А. | 112 | Переверзев В.А. | 58 |
| Кропачева П.П. | 89 | Пестряков А.Д. | 28 |
| Крылова И.Б. | 91, 93 | Петрова Е.С. | 143 |
| Ксенофонтов К.А. | 129 | Печорина Э.Ф. | 30 |
| Кубарская Л.Г. | 40, 41 | Пиотровский Л.Б. | 40, 41, 53, 104, 119 |
| Кузнецов С.В. | 95 | Погорелый В.Е. | 109 |
| Кузнецова В.С. | 36, 37 | Полевщиков А.В. | 97 |
| Кузнецова Н.Н. | 95, 96 | Полушина Л.Г. | 31 |
| Курдюмова И.В. | 103 | Потапенко А.В. | 127 |
| Кутукова Н.А. | 97 | Потапкин А.М. | 119 |
| Лебедев А.А. | 26, 28, 49, 52, 69, 71, 72, 73, 86, 98, 99, 100, 105, 106, 113, 114, 122, 129, | Прокопенко Е.С. | 120 |
| Лебедев В.А. | 49, 52, 98, 113, 114, 122 | Птицына И.Б. | 121 |
| Лебедев И.А. | 37, 101, 142 | Пшеничная А.Г. | 78 |
| Левченкова О.С. | 102 | Пюрвеев С.С. | 49, 122 |
| Леонова Л.Е. | 103 | Пюрвеев С.С. | 99 |
| Лизунов А.В. | 104 | Рейхардт Б.А. | 99, 123, 124 |
| Лисовский А.Д. | 32 | Родионова О.М. | 125 |
| Лисовский Д.А. | 35, 110 | Савченко А.А. | 56, 57 |
| Литвинова М.В. | 105, 106 | Сазонова Н.М. | 79 |
| Логинава О.А. | 118 | Свиткин К.В. | 112 |
| Лукашкова В.В. | 113, 114 | Себер В.О. | 66 |
| Любашина О.А. | 127 | Сексте Э.А. | 99 |
| Любимов А.В. | 108 | Селина Е.Н. | 91, 93, 125 |
| Маградзе Р.Н. | 34 | Семенцова Е.А. | 31 |
| Макарова Л.М. | 109 | Скиба Я.Б. | 127 |
| Мамина Н.Ш. | 35, 110 | Скорняков А.А. | 117 |
| Мандра Ю.В. | 31 | Слободчикова А.С. | 60 |
| Матвеев Н.М. | 59, 147 | Соколов А.Ю. | 127 |
| Меньшиков М.А. | 111 | Сорокоумов В.Н. | 101 |
| Михайлова А.А. | 69, 128 | Сорокоумов В.Н. | 142 |
| Морозов А.В. | 30 | Сорокоумов В.Н. | 36 |
| Морозова Е.А. | 112 | Сосин Д.В. | 58 |
| Мосин О.А. | 58 | Степанов Д.В. | 58 |
| Москалев А.Р. | 71, 73 | Страшнов В.И. | 62 |
| Мусатова С.А. | 28 | Сурменёв Д.В. | 58 |
| Мызников Л.В. | 52, 125 | Суханов И.М. | 56, 57 |
| Нагуманова С.И. | 60 | Суханова Д.Д. | 128 |
| Надей О.В. | 120 | Тиссен И.Ю. | 71, 72, 73, 74, 129, 131 |
| | | Торкунов П.А. | 132 |

| | | | |
|---------------------------------|--|------------------------|--------------------------------------|
| <i>Торкунова О.В.</i> | 132 | <i>Шалагинова И.Г.</i> | 144 |
| <i>Труфанова Е.Д.</i> | 133 | <i>Шаляпин П.В.</i> | 84, 86 |
| <i>Тюнина Н.В.</i> | 134 | <i>Шамаева С.А.</i> | 28, 59 |
| <i>Ураков А.Л.</i> | 136 | <i>Ширшев С.В.</i> | 118 |
| <i>Усачева Н.Э.</i> | 139 | <i>Шпаков А.О.</i> | 36, 37, 54, 55, 65, 101, 142, 145 |
| <i>Фокина Е.А.</i> | 142 | <i>Шпакова Е.А.</i> | 36 |
| <i>Хацко С.Л.</i> | 60 | <i>Щукина А.А.</i> | 147 |
| <i>Хохлов П.П.</i> | 49, 86, 98, 140 | <i>Эльбекьян К.С.</i> | 117 |
| <i>Хруцкий К.С.</i> | 133 | <i>Юкина С.И.</i> | 34 |
| <i>Цикунов С.Г.</i> | 26, 73, 114 | <i>Яковлева Е.Е.</i> | 53 |
| <i>Чепкасов-Мелекесцев Г.А.</i> | 84 | | |
| <i>Чепур С.В.</i> | 132 | | |
| <i>Чернякова И.В.</i> | 79 | | |
| <i>Чумасов Е.И.</i> | 143 | | |
| <i>Шабанов П.Д.</i> | 11, 27, 28, 32, 34, 35, 47, 49, 52, 53, 59, 69, 71, 72, 73, 74, 86, 98, 99, 100, 105, 106, 110, 113, 114, 122, 123, 124, 128, 129, 131, 132, 147 | | |