

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Казанский государственный медицинский университет



Сборник тезисов
Международной научной конференции -
школы молодых ученых
«Заболевания мозга: вызов XXI века»



Казань, 2018



Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ – ШКОЛЫ МОЛОДЫХ
УЧЁНЫХ

«ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА: ВЫЗОВ XXI ВЕКА»
(16-17 МАЯ 2018 г.)

КАЗАНЬ, 2018

ББК 5.43

УДК 612.82

Заболевания мозга: вызов XXI века // Сборник тезисов международной научной конференции-школы молодых ученых. 16-17 мая 2018 г. - Казань: Издательство ООО "Конверт", - 2018. – 76 с.
ISBN 978-5-6041678-0-9

Конференция проведена в рамках актового дня КГМУ
(приказ № 1319 от 4 мая 2018)

председатель организационного комитета: Созинов А.С.

организационный комитет: Мустафин И.Г., Зефилов А.Л, Брежестовский П.Д.,
Нигматуллина Р.Р, Мухамедьяров М.А.

рабочая группа конференции: Ахтямова Д.А., Телина Э.Н., Петухова Е.О.,
Захаров А.В., Земскова С.Н., Мухаметзянов Р.Д., Гиниатуллин А.Р.,
Ушанова Э.А, Закирьянова Г.Ф.

Материалы конференции размещены на сайте кафедры нормальной физиологии
КГМУ
<http://kgmu.kcn.ru/physiology>

составление и вёрстка ассистент кафедры физиологии КГМУ Захаров А.В.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ЛИКВОРЕ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРЫЙ И РАННИЙ ПЕРИОДЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА.....	6
ЭФФЕКТЫ L-ЦИСТЕИНА НА ПРОЦЕССЫ ЭНДОЦИТОЗА СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СОЕДИНЕНИИ МЫШИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.....	8
РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	9
ФОТОФАРМАКОЛОГИЯ КАК ПОДХОД ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	11
ANTIBODIES BEHAVING BADLY: THE WIDE RANGE OF NEUROLOGICAL DISORDERS THAT CAN BE CAUSED BY ANTIBODIES TO RECEPTORS AND ION CHANNELS.	13
ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ГЕННО-КЛЕТОЧНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПУПОВИНЫ И АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ	15
ACTION OF HYDROGEN PEROXIDE ON SYNAPTIC TRANSMISSION AT THE MOUSE NEUROMUSCULAR JUNCTION.....	16
АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ЖИВОТНЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА	18
ЭКЗОЦИТОЗ СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В ДВИГАТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ МЫШИ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ СЕПТИНОВ	20
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ И ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС.....	21
ПРОЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА НА ОБУЧАЕМОСТЬ, ПАМЯТЬ И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ НЕЙРОГЕНЕЗА И НЕЙРОАПОПТОЗА	23
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ.....	25
ОЦЕНКА УРОВНЯ НЕВРОТИЗАЦИИ УЧАЩИХСЯ: СРАНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ..	27
MODERN APPROACH TO DRUG-RESISTANT EPILEPSIES.....	29
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ЭПИПИАЛЬНО АППЛИЦИРУЕМОГО НИТРОПРУССИДА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТЕКТОРА ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	30

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА В-СЕКРЕТАЗЫ (VASE1), КАТАЛИЗИРУЮЩЕЙ СИНТЕЗ В-АМИЛОИДА ИЗ БЕЛКА APP И ЕЁ РОЛИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.....	31
ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЭКСПРЕССИИ TRPC КАНАЛОВ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СОЕДИНЕНИИ	32
ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В НМGB1 В БАЗОЛАТЕРАЛЬНОЙ МИНДАЛИНЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АУТИЗМОМ	34
БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ АНИОННЫЙ САЙТ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ: СТАРЫЙ ДРУГ ЛУЧШЕ НОВЫХ ДВУХ.	36
ПРИМЕНЕНИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ, СВЕРХЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ГЛИАЛЬНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В МОДЕЛИ НА ТРАНСГЕННЫХ МЫШАХ	37
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОБИКИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ 1-2 КУРСОВ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ КГМУ	39
МОДУЛЯЦИЯ ГЛИЦИНЕРГИЧЕСКИХ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ТОКОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НИФЛЮМОВОЙ КИСЛОТЫ	41
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА МЫШЕЧНУЮ ДИСФУНКЦИЮ КОНЕЧНОСТЕЙ ИХ ПОТОМСТВА.....	43
ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ СОПОЛИМЕРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ, КАК ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ ТРАНСМУКОЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ.....	45
ДЕМЕНЦИЯ: ОТ ПОДОЗРЕНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ	47
NEUROINFLAMMATION AND DEVELOPMENT OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY IN ALZHEIMER'S DISEASE	49
ВЕРЕТЕНООБРАЗНЫЕ ОСЦИЛЛЯЦИИ КАК ОСНОВНОЙ РИТМ ГОРИЗОНТАЛЬНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ БОЧОНКОВОЙ КОРЫ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС.....	51
MOLECULAR AND CELLULAR BASIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: PROGRESS TOWARDS MECHANISMS AND THERAPIES.....	52
ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ К СТИМУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ, СВЕРХЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ, ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ У APP/PS1 ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.....	53

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГИПЕРКАПНИЧЕСКИ-ГИПОКСИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ	55
DEVELOPMENT OF PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF PARKINSON'S DISEASE – ILLUSIONS OR REALITY?	57
ВЛИЯНИЕ 35-СУТОЧНОГО АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОГО ВЫВЕШИВАНИЯ НА ДИНАМИКУ АМПЛИТУД ПКП В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НЕРВА M.SOLEUS И M. EDL КРЫС.....	58
ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ GSK3БЕТА-КИНАЗЫ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧЕ МЫШИ.....	60
ИНСУЛЬТОПОДОБНЫЕ ТРАНЗИТОРНЫЕ ЭПИЗОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ ШАРКО-МАРИ-ТУТА X-ТИПА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	62
ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ.....	63
ВЛИЯНИЕ H ₂ O ₂ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ У КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ	65
АНАЛИЗ ПРЕМОРБИДНЫХ ФАКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ИМПРЕССИВНОЙ И ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА...	67
NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS: FUNCTIONS &STRUCTURE, OLD&NEW, BAD&GOOD	69
ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА TRPV1 И ЕГО СВЯЗИ С МИГРЕНЬЮ.....	71
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ЭНДОЦИТОЗА СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В ДВИГАТЕЛЬНОМ НЕРВНОМ ОКОНЧАНИИ МЫШИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗНЫХ ТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА	73

ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ЛИКВОРЕ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРЫЙ И РАННИЙ ПЕРИОДЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

Аглиуллина А.М.¹, Мухамедшина Я.О.^{1,2}, Шульман И.А.², Огурцов С.В.²

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Казанский (Приволжский) Федеральный университет

e-mail: yana.k-z-n@mail.ru

На сегодняшний день результаты лечения пациентов с поражением спинного мозга, возникшим в результате травматических повреждений, крайне неудовлетворительны, требуют разработки и внедрения не только новых терапевтических протоколов, но и объективных методов диагностики, определяющих риск развития осложнений. Поскольку воспалительные и аутоиммунные реакции с позиций усугубления процессов дегенерации и торможения нейрорегенерации приводят к различным отрицательным результатам, представляется исключительно актуальным проведение расширенного мультиплексного анализа цитокинового профиля с целью определения путей возможной модуляции указанных посттравматических реакций.

В ходе работы были исследованы изменения в цитокиновом профиле цереброспинальной жидкости пациентов с травматической болезнью спинного мозга в острый (до 3 суток) и подострый периоды (4-30 суток, три интервала: 4-7, 8-14, 15-30) заболевания. Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского Федерального университета (протокол №3 от 23.03.2017). В работе были использованы наборы: Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay #M500KCAF0Y и Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 21-plex Assay #MF0005KMII (Bio-Rad), позволяющие проводить одновременный мультиплексный анализ 27 и 21 цитокинов/хемокинов/интерлейкинов человека в 50 мкл исследуемого образца, соответственно. Обработка и статистический анализ данных были проведены с использованием языка статистического программирования R и оболочки RStudio. Статистические сравнения групп были проведены с использованием теста Уилкоксона и U-критерия Манна-Уитни. Процедура Бенджамини-Хохберга была использована при проведении множественных сравнений. В качестве критерия статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Исследование цитокинового профиля в ликворе крови пациентов с травматической болезнью спинного мозга в острый и подострый периоды заболевания показало достоверное изменение уровней следующих цитокинов/хемокинов: IL16, CTACK, GROalfa, HGF, IFNalfa2, LIF, MCP.3, M.CSF, MIF, MIG, SCF, SCGF.beta, TNF.beta, IL.1beta, IL.1Ra, IL.2, IL.5, IL.6, IL.4, IL.9, IL.10, IL.12, IL.15, Eotaxin, G.CSF, GM.CSF, IP.10, PDGF.bb, MIP.1beta, TNF.alfa, VEGF, IL.8, IL1 alfa, IL3, IL16, IL18, IL12 p40, IFN.gamma, MIP.1alfa. Таким образом, из 48 исследуемых цитокинов/хемокинов 39 показали достоверные изменения в ликворе в исследуемые периоды заболевания. В ранний

период травматической болезни спинного мозга (в интервале от 8 до 30 суток) мы наблюдали лишь повышенные значения реагирующих на нейротравму цитокинов/хемокинов, в то время как ни один из исследуемых показателей в этот период посттравматического процесса не реагировал в сторону понижения. Значение TNF.beta, CTACK и GROalfa в ликворе пациентов с травматической болезнью спинного мозга оставался повышенным при сравнении с группой условно здоровых людей как минимум в течение 30 суток после получения повреждения.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК-1894.2017.7).

ЭФФЕКТЫ L-ЦИСТЕИНА НА ПРОЦЕССЫ ЭНДОЦИТОЗА СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СОЕДИНЕНИИ МЫШИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Альбова П.Е.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
e-mail: albova.polina96@gmail.com

Сахарный диабет (СД) - заболевание, при котором хронически повышен уровень сахара в крови из-за недостатка инсулина вследствие разрушений β -клеток поджелудочной железы. При СД наблюдается избыточная продукция свободных радикалов. Свободные радикалы нарушают структуру ферментных белков, липидов клеточных мембран, что вызывает развитие осложнений диабета.

Сероводород - внутри- и межклеточный газообразный посредник, является мощным антиоксидантом. L-цистеин - природный изомер цистеина, серосодержащей аминокислоты. Является субстратом синтеза сероводорода ферментами цистатионин- β -синтазой (CBS) и цистотитонин- γ -лиазой (CBE). Эксперименты проводили на изолированных нервно-мышечных препаратах диафрагмальной мышцы лабораторных белых мышей. Фармакологическую модель сахарного диабета создали с помощью внутрибрюшинной инъекции аллоксана (200 мг/кг). Загрузку красителя осуществляли по трем протоколам: "полная" - краситель присутствовал в ванночке во время 1 минуты раздражения при частоте 50Гц и в течение 7 минут после стимуляции; "во время" - краситель присутствовал во время 1 минуты раздражения; "после" - краситель присутствовал в ванночке в течение 7 минут после стимуляции. Для исследования процессов эндоцитоза использовали флуоресцентный микроскоп AxioScope A1 (Carl Zeiss, Германия) и черно-белую видеокамеру AxioCam. L-цистеин и сероводород снижают свечение нервных терминалей при «загрузках» красителя «во время» стимуляции и «полной» и увеличивают свечение нервных терминалей при «загрузке» красителя «после» стимуляции в диафрагмальной мышце мышей контрольной группы.

В условиях экспериментального сахарного диабета L-цистеин и сероводород сохраняют свои эффекты на эндоцитоз синаптических везикул нервного окончания, что свидетельствует о сохранении активности ферментов синтеза сероводорода (CBS и CBE) при гипергликемии.

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ДИСКРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Белова Л. А., Машин В. В., Моисеев М. Ю., Белов Д. В.
ФГБУ ВО «Ульяновский государственный университет»
e-mail: labelova@mail.ru

Актуальность. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной медицины, что связано с их большой распространенностью, высокой смертностью и тяжелыми последствиями. Наиболее распространенным и значимым модифицируемым фактором риска развития хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ) является артериальная гипертензия (АГ). Особое место среди ХЦВЗ занимает гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия (ГДЭ). Известно, что морфологической основой ГДЭ является микроангиопатия, проявляющаяся изменениями архитектоники интракраниального кровеносного русла, в том числе артериол, капилляров и венул и приводящая к структурным изменениям белого вещества головного мозга, визуализируемым на МР-изображениях.

Цель исследования. Определить нейровизуализационные корреляты различных стадий гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии.

Материалы и методы. Обследовано 132 пациента с ГДЭ, находившихся на лечении в неврологическом отделении для больных с нарушением мозгового кровообращения ГУЗ ЦК МСЧ г. Ульяновска. Всем пациентам проведено тщательное клиничко-неврологическое исследование и проведена МРТ головного мозга на аппарате Siemens Magnetom Symphony, оснащенный сверхпроводящей магнитной системой с силой поля 1,5 Тесла. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и Excel.

Результаты. Очаговые изменения белого вещества головного мозга (от 0,52 на I стадии до 3,47 баллов на III стадии ГДЭ по количественной градации очаговых изменений с учетом классификации F.Fazekas в модификации Н.Н. Яхно) визуализируются у 87,9% больных ГДЭ с двухсторонним расположением очагов – у 79,5% пациентов. На I стадии ГДЭ очаговые изменения визуализировались преимущественно в белом веществе лобных долей и располагались субкортикально, на II стадии ГДЭ – в белом веществе лобных и теменных долей субкортикально и перивентрикулярно, а также в подкорковых ядрах и таламусах. Для III стадии ГДЭ характерна локализация очаговых изменений в лобных, теменных, височных, затылочных и островковых долях субкортикально и перивентрикулярно, а также в субтенториальных структурах белого вещества головного мозга.

Диффузные изменения белого вещества головного мозга в виде ЛА (от 0,41 на I стадии до 3,62 баллов на III стадии ГДЭ в соответствии с классификацией С. Liu и соавт.) определяются у 87,1% больных ГДЭ с преобладанием заднего ЛА на I

стадии ГДЭ (у 51,4% пациентов) и переднего ЛА на II и III стадиях данного заболевания (у 49,0% и 59,1% больных соответственно).

Атрофические изменения белого вещества головного мозга выявляются в виде расширения периваскулярных пространств (от 0,37 на I стадии до 2,88 баллов на III стадии ГДЭ по шкале A.M.J. MacLulich) – у 75,8% больных, увеличения размеров III желудочка (от 4,4 на I стадии до 9,2 мм на III стадии ГДЭ) - у 64,4% пациентов с ГДЭ, расширения конвекситальных ликворных пространств (от 4,0 на I стадии до 9,8 баллов на III стадии ГДЭ) - у 78,0% больных с ГДЭ и нарастании МП (от 10,5 на I стадии до 16,2 % на III стадии ГДЭ) – у 52,3% пациентов.

Выводы. По мере прогрессирования ГДЭ нарастают признаки церебральной микроангиопатии в виде очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга, а также меняется их преобладающая локализация.

ФОТОФАРМАКОЛОГИЯ КАК ПОДХОД ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Брежестовский П.Д.

Казанский Государственный Медицинский Университет, Казань, Россия
Aix Marseille University, INSERM, Institute of System Neurosciences, Marseille,
France.

e-mail: pbreges@gmail.com

В последние годы возникло три новых направления – *оптогенетика*, *оптосенсорика* и *оптофармакология*, благодаря которым с помощью света можно исследовать функции клеток и клеточных ансамблей, управлять их активностью, измерять концентрации ионов и других клеточных соединений, управлять поведением живых организмов, а также искать пути для лечения некоторых заболеваний.

Оптогенетика – это научно-технологическое направление, в котором используются *генетически кодируемые светочувствительные молекулы* для оптической регистрации и контроля генетически визуализированных клеток разных типов возбудимых тканей.

Основными инструментами являются *светочувствительные бактериальные белки*, которые при встраивании в мембраны способны вызывать возбуждение или торможение клеток.

Оптосенсорика - это регистрация и анализ изменений концентраций ионов и других клеточных компонент с помощью специфических генетически кодируемых биосенсоров. *Генетически кодируемые сенсоры* – это белковые макромолекулярные комплексы, имеющие флуорофорные группы, способные избирательно изменять флуоресценцию при взаимодействии с определенными ионами, специфическими молекулярными группами или белками.

При создании биосенсоров необходимо, чтобы эти молекулярные комплексы:

- были высокочувствительны и избирательны к иону или молекуле, присутствие которых нужно исследовать в клетке;
- позволяли определять не только присутствие, но и концентрацию, а также динамику изменений внутриклеточной концентрации;
- не нарушали функционального состояния клеток, т.е. не были токсичными;
- были достаточно яркими, чтобы избежать артефактов, связанных с автофлуоресценцией некоторых белков клеток и тканей;
- были стабильными при длительных экспериментах;
- позволяли включение в промоторы, обеспечивающие их экспрессию в определенных типах клеток, или содержали специализированные «якорные» участки аминокислот, позволяющие локализовать сенсоры в определенных клеточных пространствах.

Используются две основные категории генетически кодируемых биосенсоров:

- а) состоящие из одного флуоресцентного белка, чувствительного к определенной молекуле или иону (single FP-сенсоры):

б) состоящие из двух флуоресцентных белков и работающие по принципу резонансной передачи энергии от донорного флуоресцентного белка к акцепторному (FRET-сенсоры) (FRET – передача энергии посредством флуоресцентного резонанса).

Фотофармакология - это направление, в котором используются химически синтезируемые фотохромные соединения способные избирательно активировать или угнетать определённые молекулы (рецепторы, ионные каналы, ферменты) клеток биологических организмов. При этом методе лиганд подсоединяется ковалентно к молекуле, являющейся «светоуправляемым химическим переключателем», т.е. молекулой, которая способна изменять свою конформацию при действии света. Одним из таких широко используемых светопереключателей является азобензен, который при действии ультрафиолета быстро переходит из *транс*- в *цис*-конформацию.

В общем, фотохромные переключатели можно разделить на две основные категории: I) молекулы, которые действуют как растворимые фотохромные лиганды; II) молекулы, способные ковалентно привязываться к цели-белку. Для этого к светопереключателю присоединяется группа, способная образовывать ковалентные связи с определенными молекулами ионного канала или рецептора, который необходимо активировать. Как правило, к азобензону присоединяется малеимид, способный образовывать ковалентные связи с цистеинами.

В плане применения для лечения неврологических заболеваний особенно перспективной представляется фотофармакология. В докладе будут изложены потенциальные возможности использования этих направлений и перспективы.

Литература:

Брежестовский П.Д. (2015) Оптогенетика в неврологии: обзор направлений и перспективы // Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. В 3-х т. (под. ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян). Т. III: Современные исследовательские технологии в экспериментальной неврологии. М.: АТМО, 315-349.

Bregestovski P., Mukhtarov M. (2016) Optogenetics: perspectives in biomedical research (review). *Sovremennye tehnologii v medicine (Rus)* 8(4): 212–221

Bregestovski, P., Maleeva, G. and Gorostiza, P. (2017). Light-induced regulation of ligand-gated channel activity. *British journal of pharmacology*.

Брежестовский П. Д., Малеева Г. В. (2017) Фотофармакология: краткий обзор на примере управления калиевыми каналами *ЖУРНАЛ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ*, том 67, № 5, с. 41–52

Kramer, R.H., Mourof, A. and Adesnik, H., (2013). Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins. *Nature neuroscience*, 16(7), p.816-823.

Deisseroth, K., 2015. Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature neuroscience*, 18(9), p.1213-1225.

ANTIBODIES BEHAVING BADLY: THE WIDE RANGE OF NEUROLOGICAL DISORDERS THAT CAN BE CAUSED BY ANTIBODIES TO RECEPTORS AND ION CHANNELS.

Angela Vincent, Emeritus Professor of Neuroimmunology, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, OX3 9DU, UK
e-mail: angela.vincent@ndcn.ox.ac.uk

In the 1970s, myasthenia gravis was shown to be caused by antibodies to acetylcholine receptors (AChRs), and these seminal findings have helped lead the way to the recognition and treatment of other antibody-mediated diseases of the peripheral, autonomic and central nervous systems.

In the 1990s, we identified antibodies to that immunoprecipitated the shaker type voltage-gated potassium channels (VGKC Kv1s) in acquired neuromyotonia, a condition caused by peripheral nerve hyperexcitability that leads to muscle fasciculations, cramps and pain. Subsequently, it was demonstrated that the antibodies were not directed to the VGKC Kv1 subunits themselves, but to other protein components of a VGKC-complex that exists in the brain. The two principal proteins help localise (CASPR2) and modify (LGI1) VGKC function.

Patients with CASPR2 antibodies often have Morvan's syndrome with insomnia, autonomic dysfunction as well as peripheral nerve hyperexcitability. Neuropathic-type pain is common, and can be shown to be caused by the antibodies (Dawes et al Neuron 2018).

Patients with LGI1 antibodies have a limbic encephalitis (memory loss, seizures and personality change) often preceded by faciobrachial dystonic seizures; these are a recently described form of epilepsy which presents as brief dystonic movements of one arm and unilateral face, lasting only seconds and very frequent (up to 200 per day). The antibodies are thought to dissociate LGI1 from its binding partners (ADAM 22, 23) in the CNS synapses. The seizures improve very quickly with treatments that reduce the levels and activities of the antibodies (immuno-therapies).

Other antibodies bind directly to CNS ligand-gated receptors. Antibodies to NMDA receptors (NR1 principally) are found mainly in younger patients, often women and small children, who have a severe encephalopathy with movement disorders. The antibodies cause down-regulation of the NMDARs in excitatory synapses and also on inhibitory neurons. A recent finding is the presence of the NMDA receptor antibodies during relapses in children following herpes simplex viral encephalitis, showing that antibodies can be secondary to the virus-induced brain inflammation.

Antibodies to glycine receptors are associated with extreme rigidity and brainstem disturbance which can be life threatening. These antibodies can directly block GlyR currents on rodent motor neurons.

Importantly, each of the antibodies described above bind to extracellular epitopes on the target proteins and there is growing evidence of their pathogenicity. The conditions, although rare, can now be diagnosed regularly by serum or CSF antibody tests and the patients treated with immunotherapies which lead to substantial improvement.

The ability of the immune system to recognise both peripheral and central ion-channels and receptors or related proteins is proving a challenging but exciting area of clinical neurology.

References

- Irani SR, Alexander S, Waters P, *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain : a journal of neurology.* 2010 Sep;133(9):2734-2748.
- Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C, Vincent A. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol.* 2012 Aug;72(2):241-55.
- Dawes JM, Weir GA, Middleton SJ *et al.* Immune or genetic-mediated disruption of CASPR2 causes pain hypersensitivity due to enhanced primary afferent excitability. *Neuron* 2018; 97: online Feb 8 2018.
- Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, *et al.* Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *The Journal of neuroscience* 2013 Nov 13;33(46):18161-74
- Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, Menson E, Lin JP, Tardieu M, Vincent A, Lim MJ. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord.* 2014 Jan;29(1):90-6.
- Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, Lang B, Pettingill P, Carr A, Sheerin UM, Press R, Lunn MP, Lim M, Maddison P, Meinck HM, Vandenberghe W, Vincent A. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain.* 2014 Aug;137(Pt 8):2178-92
- Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol.* 2014 Aug;76(2):168-84. doi: 10.1002/ana.24200. Epub 2014 Jul 10. Review.
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, & Waters P (2011) Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 10(8):759-772.
- Lancaster E & Dalmau J (2012) Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 8(7):380-390.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ГЕННО-КЛЕТОЧНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПУПОВИНЫ И АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ

Гайсина А.И., Галембикова А.Р.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: gaisinaaida@mail.ru

Клеточно-опосредованную генную терапию на современном этапе можно определить как лечение заболеваний путём введения генетического материала в организм пациентов с целью направленного изменения генных дефектов или придания клеткам новых функций. Принято считать, что данный подход является одним из наиболее перспективных методов регенеративной медицины. В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось получение генно-клеточного препарата для стимулирования нейрорегенерации у мини-свиней после контузионной травмы спинного мозга. Материалы и методы. Кровь пуповины разделяли на фракции путём центрифугирования в градиенте плотности фиколла ($\rho=1.077$) в течение 40 минут при 400g и последующим отбором интерфазного кольца. Полученные мононуклеары инкубировали (37°C , 5% CO_2) в культуральных планшетах в полной культуральной среде RPMI-1640 с добавлением L-глутамина, антибиотиков (пенициллин, стрептомицин) и эмбриональной телячьей сыворотки. На следующие сутки клетки трансдуцировали аденовирусными векторами, кодирующими молекулы, обладающие регенеративным потенциалом, а именно: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF) и нейрональную молекулу адгезии (NCAM). Вектора предоставлены НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н.Ф. Гамалеи. Подбор оптимальной инфекционной дозы был осуществлен в ходе предварительных экспериментов с использованием аденовирусного вектора, экспрессирующего ген зелёного флуоресцирующего белка (GFP), и последующего подсчета доли GFP-позитивных клеток методом проточной цитофлуометрии. В результате проведенных исследований была отработана технология получения генно-клеточного препарата, который применили для стимулирования нейрорегенерации у экспериментальных животных.

ACTION OF HYDROGEN PEROXIDE ON SYNAPTIC TRANSMISSION AT THE MOUSE NEUROMUSCULAR JUNCTION

Giniatullin A.¹, Petrov A.^{2,3} and Giniatullin R.^{4,5}

¹ Department of Physiology, Medical University, 49 Butlerova Street, Kazan, Russia;

² Institute of Neuroscience, Kazan State Medial University, Butlerova st. 49, Kazan, Russia;

³ Laboratory of Biophysics of Synaptic Processes, Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of RAS", Lobachevsky St., 2/31, Kazan, Russia;

⁴ Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

⁵ A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland.

e-mail: kvestor80@rambler.ru

Reactive oxygen species (ROS), which are byproducts of aerobic metabolism of the cell, have been typically described as highly toxic molecules, substantially impairing cells functions due to oxidative damage of various macromolecules. The main source of ROS in cells is the electron transport chain (ETC), mitochondria, membrane bound NADPH oxidase, as well as xanthine oxidase. However, the growing evidence suggest ROS also as signalling molecules producing temporal modulatory effects. Hydrogen peroxide (H_2O_2), out of all ROS, is a good candidate for the role of signalling molecule as this compound is stable while keeping the mild oxidizing features. Moreover, H_2O_2 is stable not only in the intracellular, but also in the extracellular space, which allows this ROS to perform para- and autocrine functions including the regulation of transmitter release and synaptic plasticity.

Previously we showed that in the frog neuromuscular junction of the frog to bidirectional modulation of transmitter release by different concentrations of H_2O_2 . While slightly facilitatory at low concentrations in frogs, the high doses of H_2O_2 produced the typical depressant effect in both amphibian and mammalian muscles. Notably, H_2O_2 -induced impairment of releasing machinery was likely mediated by the SNAP25 protein, which appears to be a pre-synaptic ROS sensor. However, in mammals, the action of low concentrations of ROS were not explored.

As well as the action of H_2O_2 as a signal molecule was not studied at different patterns of synaptic activity. In the present study, by using imaging technique and electrical recording of spontaneous and evoked multiquantal endplate currents, we studied the use-dependent action of low concentrations of H_2O_2 and other oxidants penetrating cell membrane in mouse neuromuscular junction (NMJ). We found that: (i) H_2O_2 at concentrations of 10-30 μM reversibly inhibited both spontaneous and evoked transmitter release from the motor nerve terminals, (ii) the antioxidant N-acetylcysteine eliminated the depressant action of this oxidant, (iii) depression by H_2O_2 was not associated with oxidative modification of the lipids suggesting a pure fast signalling action, (iv) the oxidant chloramine-T penetrating cell membrane produced the similar depressant effect, (v) a depletion of glutathione also produced the inhibitory effect of

secretion. Taken together, our data revealed the effective inhibition of secretion in the NMJ, proportional to intensity of synaptic activity and combination of tested oxidants suggest the intracellular location of redox sensitive sites for this type of neuromodulation.

АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ЖИВОТНЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б.
ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
e-mail: yana_20@bk.ru

Отложение амилоидных бляшек и формирование нейрофибриллярных клубков, приводящих к прогрессирующей потере нейронов в головном мозге, являются основными патологическими признаками болезни Альцгеймера. Другим важным клиническим признаком, который наблюдается на ранних стадиях развития нейродегенерации, является нарушение пространственной памяти.

Одним из надежных нейроповеденческих методов изучения рабочей и долговременной пространственной памяти на различных моделях животных является восьмирукавный радиальный лабиринт.

Цель исследования - изучение развития нарушения пространственной памяти у животных с генетической моделью болезни Альцгеймера.

Анализ долговременной пространственной памяти проводили путём подсчета количества корректных и некорректных входов в рукава в фазе тестирования.

Объекты исследования: генетическая модель болезни Альцгеймера – мыши линии B6SLJ -Tg(APP^SwFl^{Lon},PSEN1*^{M146L}*^{L286V})6799^{Vas}, самцы в возрасте 4 месяцев (n=10); контрольная группа – мыши линии C57BL/6 x SJL, самцы в возрасте 4 месяцев (n=10). Данные линии мышей получены из The Jackson Laboratory.

В первый день тестирования, после предварительной тренировки, животные линии Tg 6799 в возрасте 4 месяцев показали средний балл памяти (-0,65±0,06), который к четвертому дню тестирования статистически значимо не изменился (p=0,803) и составил (-0,62±0,05). Кроме того, на четвертый день тестирования выявлено, что у животных линии Tg 6799 в возрасте 4 месяцев статистически значимо (p≤0,05) меньше средний балл памяти (-0,62±0,05) по сравнению с животными контрольной группы в возрасте 4 месяцев (-0,38±0,07), что указывает на совершение животными опытной группы большего количества некорректных входов в рукава по сравнению с животными контрольной группы. С возрастом животные линии Tg 6799 (12 месяцев) первый день тестирования, после предварительной тренировки, показали средний балл памяти (-0,33±0,08), который к четвертому дню тестирования статистически значимо не изменился (p=0,881) и составил (-0,35±0,07). При этом у животных линии Tg 6799 в возрасте 12 месяцев в первый день тестирования наблюдалась тенденция (p=0,424) к совершению большего количества ошибок, а именно, повторных входов в рукав, по сравнению с животными контрольной группы в возрасте 12 месяцев, о чем свидетельствовал средний балл памяти опытной и контрольной группы ((-0,33±0,08) и (-0,20±0,07), соответственно). Аналогичная ситуация наблюдалась на второй, третий и четвертый день тестирования.

В целом, полученные данные позволяют предположить, что у животных линии Tg 6799 происходит нарушение пространственного обучения и долговременной памяти по мере прогрессирования нейродегенерации.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-6240.2018.7).

ЭКЗОЦИТОЗ СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В ДВИГАТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ МЫШИ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ СЕПТИНОВ

Григорьев П.Н., Хисамиева Г.А.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: grigorievp@yahoo.com

Септины представляют собой относительно недавно открытый элемент цитоскелета. Литературные данные свидетельствуют о нарушении функции септинов в ряде неврологических заболеваний, однако роль септинов в функционировании нейронов остается недостаточно изученной. Целью исследования служило изучение процессов секреции медиатора и экзоцитоза синаптических везикул в условиях стимуляции полимеризации септинов. Эксперименты проведены на нервно-мышечных препаратах диафрагмы мыши, были использованы электрофизиологический подход (внутриклеточное микроэлектродное отведение постсинаптических сигналов) и флуоресцентная конфокальная микроскопия. Для стимуляции полимеризации септинов был использован форхлорфенурон, который добавлялся в перфузионный раствор за 30-40 мин до начала стимуляции секреции медиатора. Для инициации вызванной секреции медиатора производилось раздражение двигательного нерва с частотой 50 имп/сек. Для увеличения интенсивности спонтанной секреции медиатора препарат подвергался экспозиции в гиперкалиевом растворе (содержание ионов K^+ увеличено до 40 мМ, содержание ионов Na^+ изотонически уменьшено). Блокирование сокращений мышечных волокон осуществляли с помощью мю-конотоксина GШВ. Обнаружено, что стимуляция полимеризации септинов форхлорфенуроном приводила к снижению интенсивности индуцированной гиперкалиевым раствором секреции, а также углублению динамики депрессии вызванной секреции медиатора. Раздражение двигательного нерва в присутствии флуоресцентного красителя FM 1-43 вызывало захват красителя процессами эндоцитоза синаптических везикул, что выражалось в увеличении интенсивности свечения двигательных нервных терминалей. Как высокочастотное раздражение, так и экспозиция в гиперкалиевом растворе предварительно окрашенных FM 1-43 контрольных препаратов приводили к быстрому падению интенсивности свечения нервных терминалей; однако, в присутствии форхлорфенурона динамика падения свечения замедлялась. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение функции септинов в двигательных нервных окончаниях приводит к нарушению процессов рециклирования синаптических везикул в двигательных нервных окончаниях. Исследование поддержано грантом РФФИ 17-04-01870-а.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ И ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС

Зиганшина А.Р., Попова А.В., Богатова К.С.

Казанский Федеральный (Приволжский) Университет, Институт
Фундаментальной Медицины и Биологии, Российская Федерация, Казань,
e-mail: fenix_milenium@mail.ru

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, производное метаболизма метионина, относится к эндогенным тиолам. Повышение уровня гомоцистеина в плазме (гипергомоцистеинемия, более 15 мкм/л) является независимым фактором риска развития ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративных заболеваний, патологий, развивающихся во время старения. Известно, что гомоцистеин способен проникать через плаценту и вызывать нарушения в развитии плода. Целью данного исследования было изучение влияния материнской гипергомоцистеинемии на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность их потомства.

Объектом исследования были крысы в возрасте от 0 до 26 дня после рождения (ДПР). Крысы были разделены на две группы: 1) контрольную группу составили крысы (n= 53) полученные от самок находящихся на стандартном рационе питания, 2) опытную группу составили крысы (n= 53) от самок находящихся на метиониновой диете (7.7 мг/кг). Двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность оценивали методом «Открытого поля». Установка «Открытое поле» модифицировалась в соответствии с возрастом животных (ОП1, ОП2, ОП3). Для тестирования крыс в возрасте ДПР 8 (ОП1) установка представляла собой квадратную коробку со стороной 30 см, расчерченную на квадраты. Для тестирования крыс в возрасте ДПР16-17 (ОП2) установка представляет собой круглую арену, пол которой имеет отверстия и разлинован на квадраты («Открытая Наука», Москва). Для тестирования крыс в возрасте ДПР 26-27 (ОП3) установка представляет собой квадратную арену со стороной 100 см и высотой бортов 30 см, пол которой имеет отверстия и разлинован на квадраты. Крысенка помещали в центр арены и в течение 3-х минут подсчитывали количество пересеченных квадратов (горизонтальная активность), вертикальных стоек (исследовательская активность, неспецифическая возбудимость), заглядываний в отверстия (исследовательская активность), число актов груминга, болюсов дефекации. В связи с возрастом животных к вертикальной активности относили также и поднятие головы. Достоверность различий оценивалась с помощью теста Манн-Уитни.

Результаты теста «Открытое поле» показали, что у опытной группы в разные возрастные периоды горизонтальная двигательная активность была достоверно ниже (25.9 ± 2.9 пересеченных квадратов в ОП2), чем в контрольной (45.4 ± 3.2 , $p < 0.05$). Вертикальная двигательная активность и исследовательская активность также были ниже относительно контрольной группы во всех возрастных периодах.

При этом увеличивалось количество актов груминга (в ОПЗ: 1.85 ± 0.31 и 3.95 ± 0.22 , $p < 0.05$), что может быть связано с активным выведением из организма веществ и повышенной тревожностью животных. Повышенная тревожность животных подтверждается увеличением количества болюсов дефекации у животных, подвергшихся пренатальному влиянию гипергомоцистеинемии.

Таким образом, при оценке эмоционально-двигательного состояния животных были отмечены повышенная тревожность и снижение двигательной и исследовательской активности животных подвергшихся материнской гипергомоцистеинемии.

Поддержано РФФ № 14-15-00618

ПРОЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА НА ОБУЧАЕМОСТЬ, ПАМЯТЬ И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ НЕЙРОГЕНЕЗА И НЕЙРОАПОПТОЗА

Калинин И.А.

Научно-исследовательский институт Нормальной Физиологии имени П.К.
Анохина (г. Москва)

Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.
Сеченова

e-mail: kalinin_i_a@mail.ru

Введение.

Известно, что при старении мозга могут снижаться когнитивные способности и повышается риск развития нейродегенеративных патологий. В данном ключе особый интерес представляет то, что интраназальное введение инсулина может напрямую воздействовать на нервную ткань, в частности стимулировать компенсаторное действие аутофагии, а также повышать выживаемость и синаптопластичность нейронов.

Цель.

Изучить влияние интраназального введения инсулина на обучаемость, память, а также экспрессию некоторых генов аутофагии, нейрогенеза и нейроапоптоза.

Методы и материалы.

В качестве биологической модели будут использованы трёхмесячные самцы мышей C57Bl6 которым на протяжении 14 дней ежедневно будут интраназально вводить инсулин (n=15), либо физраствор (n=15), после чего на 15ый день они будут протестированы в модели «Открытое поле», а на следующий день в модели «Распознавание Нового Объекта» (установка «Open Field» Columbus Instruments). Сбор и обработка данных будет производиться с помощью программного обеспечения Ethovision XT 8.5 (Noldus, Голландия). На 17ый день будет произведен забой животных с последующим извлечением гиппокампа, коры головного мозга и мозжечка, с последующей заморозкой в жидком азоте до -80 градусов по Цельсию. Далее из этих образцов будет извлечена матричная РНК, из которой в дальнейшем будет синтезирована кДНК и проведена ПЦР в режиме реального времени использованием праймеров следующих генов: Ascl1, Numb, Notch2, Bcl-2, Cas-9, Cas-8, Cas-3, S100A6, Park-7, IR, IGF1-R. В качестве дополнительного контроля для ПЦР будут использованы наивные животные.

Предполагаемые результаты.

Ожидается повышение коэффициента различения в модели «Распознавание нового объекта» у экспериментальных животных по сравнению с контролем, ожидается повышение экспрессии генов S100A6, Ascl1, Numb, Notch2, Bcl-2, S100A6, Park-7, а также снижение экспрессии генов апоптоза Cas-9, Cas-8, Cas-3.

Предполагаемые выводы.

В ходе данной работы предполагается показать роль инсулинового каскада в процессах, которые либо нарушаются в ходе развития нейродегенеративных заболеваний (например, существенное снижение экспрессии Notch2 и Numb в

гиппокампе параллельно со снижением внимания у стареющих животных), либо участвуют в компенсаторных механизмах (в частности, Park-7).
Данный проект поддержан Фондом Содействия Инновациям, проект № 0038931

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Каримова Л.К.

ГАУЗ "Детская республиканская клиническая больница" МЗ РТ, Казань
email: leysan.karimova.83@mail.ru

Введение. Перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) – гематома из области герминативного матрикса вследствие разрыва мелких вен между хвостатым ядром и зрительным бугром. Основными неврологическими исходами у детей, перенесших ПВК являются расстройства движения и детский церебральный паралич (ДЦП). Этиология ПВК различна и в настоящее время отсутствуют данные о влиянии антиагрегантной терапии во время беременности на частоту возникновения ПВК и особенностей их течения у новорожденных. Цель исследования: изучить особенности течения и исходов ПВК у новорожденных, родившихся от беременностей на фоне антиагрегантной терапии по поводу гиперкоагуляционного синдрома (ГКС). Материалы и методы: Обследовано 112 новорожденных детей от 1 до 15 дней жизни с ПВК ≥ 5 мм по данным НСГ на 5-7 день жизни. I гр. - 37 (33%) детей, родившиеся от беременности на фоне подтвержденного ГКС и антиагрегантной терапии (дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты). II гр. - 55 (49%) детей, родившиеся от беременности, без ГКС, но протекавшей на фоне антиагрегантной терапии с целью - «профилактики» ГКС и гипоксии плода. III гр. – 20 (18%) детей, родившиеся от беременности, протекавшей без ГКС и без антиагрегантной терапии (гр. сравнения). Для оценки состояния здоровья детей при рождении применялись общепринятые клинические методы исследования органов и систем. Сведения о состоянии здоровья детей при рождении, данные соматического и акушерского анамнеза матерей были получены из сопровождающей новорожденного медицинской документации. Результаты: В III гр. доношенными родились 12 (60%) детей, тогда как в I и II гр. лишь 4 (11%) и 14 (25,5%) детей. По данным НСГ у новорожденных I и II гр. визуализированы преимущественно двусторонние перивентрикулярные гематомы у 27 (73%) детей в I гр. и 39 (71%) во II гр., тогда как в III гр. двусторонние гематомы диагностированы лишь у 1 ребенка (5%). Односторонняя локализация ПВК обнаружена у 10 (27%) детей I гр., у 16 (29%) II-й и почти у всех новорожденных (19 – 95%) III гр. Размеры гематом у детей III гр. меньше, чем у новорожденных, родившихся от беременностей на фоне антиагрегантной терапии. На фоне регулярно проводимых реабилитационных/абилитационных мероприятий оценка неврологического статуса в 12-ти месячном скорректированном возрасте выявила, что без патологии нервной системы годовалого возраста достигли 22% (8) детей I гр.; 38% (21) – II гр. и 90% (18) – III гр. Пирамидный синдром чаще всего наблюдался у детей в I гр. (54%), несколько реже во II-ой (44%) и в III гр. (10%; $p < 0,05$). Диффузная мышечная гипотония диагностирована у 5,4% детей I гр. и 10,9% II-ой, а у малышей III гр. не наблюдалась вовсе. Двигательный дефицит в виде гемипареза сформировался у 8,1% и 3,6% детей I-ой и II гр., спастическая

диплегия и тетрапарез – у 10,8% детей I гр. Задержка моторного и психоречевого развития наблюдалась у 43,2% и 8,1% детей I гр. и 16,4% и 1,8% детей II гр. ДЦП в исходе ПВК сформировался у 7 (19%) детей I гр., у 2-х (3,6%) детей II-ой и ни у одного ребенка из III гр. Выводы: Коррекция ГКС антиагрегантными препаратами у матерей во время беременности небезразлична для новорожденного и может влиять на тяжесть состояния ребенка при рождении и неврологические исходы.

ОЦЕНКА УРОВНЯ НЕВРОТИЗАЦИИ УЧАЩИХСЯ: СРАНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Кузьмин Н.Д.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: skouzmin21@list.ru

Психическое здоровье учащихся представляет собой важнейший медико-социальный ресурс страны, способствующий обеспечению её социального, экономического процветания, а также эффективности развития и оптимальному уровню качества жизни. В связи с этим, охрана и укрепление психического здоровья подростков является одной из важнейших медико-социальных задач современного государства, вставшего на путь создания общества с высоким уровнем развития экономики и культуры. В настоящее время данными официальной медицинской статистики фиксируется стойкая тенденция к росту показателей распространенности психических заболеваний среди всех возрастных групп, в том числе и детей и подростков школьного возраста, при этом в большей степени увеличение болезненности происходит за счет пограничных форм психической патологии.

Цель исследования. Определить уровень психического здоровья школьников подросткового возраста в условиях обучения в лицее и гимназии. Материал и методики. Работа проводилась в течение 2013-2015 гг. на базе МАОУ «Лицей», МБОУ «Гимназия». В исследовании приняли участие 241 учащихся: 1 гр. - 7 классы Лицея, где, наряду с увеличением нагрузки, по сравнению с нагрузкой в 1-6 классах, дополнительным фактором риска является необходимость адаптации в новом коллективе учащихся и к совершенно новому коллективу преподавателей; 2 гр. - 10 классы Лицея, где адаптация, как к образовательному процессу, так и к коллективу учащихся и педагогического коллектива должна быть пройдена; 3 гр. - 7 классы Гимназии, где учащиеся продолжали образование в сложившемся за 1-6 годы обучения коллективе, у постоянного педагогического состава; 4 гр. - 10 классы Гимназии, заново сформированные профильные коллективы из учеников 9 классов, учащимся приходилось адаптироваться как к возросшей нагрузке (профильные классы), так и к частично новому коллективу учителей. Параллель 9 и 11 классов не рассматривалась, в связи с повышенным уровнем эмоциональной и образовательной нагрузки: подготовка к сдаче ГИА и ЕГЭ. Методы исследования: Опросник невротизации под редакцией К.К. Яхина, Д.М. Менделевича, адаптированный для лиц подросткового возраста. Опрос проводился анонимно, требовалось указать лишь параллель и гендерную принадлежность. Использовались методики статобработки данных. Результаты исследования. По данным НИИ возрастной физиологии РАО примерно 79 % детей школьного возраста страдают пограничными нарушениями психического здоровья. Главных факторов риска для здоровья в реальной деятельности школы три: фактор условий обучения, фактор нагрузки учебной - и фактор взаимоотношений. В связи с тем, что МАОУ «Лицей» и МБОУ «Гимназия» является образовательным учреждением с повышенной нагрузкой, было

проведено исследование, позволяющее выявить донозологические формы невротизации, ещё не являющиеся заболеванием. Полученные цифры позволяют нам предположить, что под влиянием второго и третьего факторов риска, у подростков, только что оказавшихся в новых условиях, увеличивается риск развития конверсионных и обсессивно-фобических расстройств, который, в процессе адаптации, почти в два раза снижается к 10-му классу. В тоже время, за время обучения в условиях повышенной учебной нагрузки (факторы 1 и 2), постепенно нарастает уровень невротической депрессии и развиваются вегетативные нарушения.

MODERN APPROACH TO DRUG-RESISTANT EPILEPSIES

Lagarde S.

Hospital la Timone, Marseille, France

e-mail: stanislas.lagarde@ap-hm.fr

Epilepsies are frequent neurological diseases associated with significant morbidity. About one third of epilepsies are actually resistant to antiepileptic's drug. In a first part of this talk, i will focus on the pathophysiology of drug-resistant epilepsies especially focal epilepsies. I will used a « bottom-up » approach: coming from molecular alterations to large-scale network disruptions. I will challenge the concept of epileptogenic *focus* in order to suggest a more complex organisation of the epileptic networks. In a second part of this talk, i will highlight the treatment possibilities in patient resistant to antiepileptic's drugs especially the surgery. I will expose the process of epilepsy surgery from identification of the epileptogenic zone to surgical operation. I will show also the palliative techniques of neuromodulation. I will finish with encouraging novel treatment options in development.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ЭПИПИАЛЬНО АППЛИЦИРУЕМОГО НИТРОПРУССИДА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТЕКТОРА ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Лебедева Ю.¹, Чернова К.¹, Бурханова Г.¹, Захаров А.^{1,2}

¹ НИЛ Нейробиологии, Казанский федеральный университет, Россия

² Кафедра нормальной физиологии, Казанский государственный медицинский университет, Россия

e-mail: AnVZaharov@kpfu.ru

Донор NO нитропруссид натрия (SNP) является вазодилататором, который часто используется как гипотензивный агент при коррекции острой гипертензии и для понижения кровяного давления в операциях на мозге. При этом в основном используется системное введение SNP. Однако SNP может также иметь опасные побочные эффекты, связанные с высвобождением цианидов и сопутствующими изменениями энергетического метаболизма. В данной работе изучается влияние SNP на электрическую активность сенсорной коры крыс *in vivo* при его эпилептической аппликации.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на крысах линии Wistar в возрасте 23-26 постнатальных дней. В качестве анестезии использовали уретан. Локальный полевой потенциал регистрировали в бочённой коре с использованием многоканального кремниевого зонда, вводимого на глубину 1800 мкм перпендикулярно поверхности коры, предварительно удалив оболочки мозга. Анализ оцифрованных данных производили в среде компьютерной математики MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). SNP апплицировали на тот же участок коры, в который вводили зонд. Концентрация статически апплицируемого нитропрусида натрия составляла 50 мкМ. Длительность аппликации вещества составляла 1 час.

Результаты. Анализ сенсорно-вызванной и спонтанной электрической активности не выявил достоверных изменений в присутствии нитропрусида натрия на поверхности коры мозга (n=3). Амплитуда вызванных сенсорным раздражением потенциалов, а также плотность сопутствующих потенциалов действия и мощность вызванных осцилляций проявляли лишь тенденцию на понижение. Также не изменялась частота спонтанных потенциалов действия, амплитуда и частота вспышек осцилляционной активности.

Заключение. Сохраняющаяся электрическая активность коры мозга крысы указывает на незначительный токсический эффект нитропрусида натрия. Учитывая вазодилататорные свойства SNP, эпилептическая аппликация данного агента может потенциально рассматриваться как способ уменьшения негативных последствий при мозговых нарушениях.

Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности № 6.5520.2017/9.10

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА В-СЕКРЕТАЗЫ (BACE1), КАТАЛИЗИРУЮЩЕЙ СИНТЕЗ В-АМИЛОИДА ИЗ БЕЛКА APP И ЕЁ РОЛИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Миронова О.Б.

Казанский государственный медицинский университет
e-mail: scienceprof@mail.ru

Болезнь Альцгеймера - нейродегенеративное заболевание, характеризующееся образованием амилоидных бляшек вследствие накопления β -амилоидного протеина с последующей дегенерацией (распадом) нервной ткани и тяжелой деменцией. β -амилоид синтезируется в результате экспрессии гена APP (amyloid precursor protein) и последующего протеолиза белка-предшественника β -секретазой, кодируемой геном BACE1, локализованным в хромосоме 11 области q23.2.

Цель исследования – доказательство роли избыточной экспрессии гена β -секретазы в развитии болезни Альцгеймера.

Произведен анализ базы данных о секвенировании промотора гена BACE1 человека и крысы. Данный участок гена содержит сайты связывания с факторами транскрипции – глюкокортикоидными рецепторами, NF κ B, HSF-1 и т.д., включая сайт связывания с транскрипционным регулируемым пролифератор-активируемым рецептором γ (PPR γ). Исследования показали, что данные сайты активируются в процессе клеточного стресса, что существенно повышает экспрессию гена β -секретазы и как следствие синтез β -амилоида. Острый энцефалит в анамнезе повышает риск развития болезни Альцгеймера при лечении его нестероидными противовоспалительными препаратами или агонистами PPR γ -рецептора. Активированный PPR γ -рецептор, связываясь с НПВП, подавляет активность промотора гена BACE1, в то время как провоспалительные цитокины, снижающие уровень PPR γ , приводят к повышению концентрации мРНК BACE1. Иными словами, провоспалительные цитокины компенсаторно увеличивают экспрессию гена BACE1 с последующим накоплением β -амилоида в ткани мозга.

В заключение следует сказать, что риск развития болезни Альцгеймера существенно высок при клеточном стрессе и остром воспалительном процессе в нервной ткани, являющимися причинами избыточной экспрессии гена BACE1. Активация сайтов связывания факторов транскрипции промотора гена индуцирует протеолиз белка-предшественника APP, повышая каталитическую активность β -секретазы. Ингибирование данного энзима является терапевтической стратегией лечения болезни Альцгеймера.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЭКСПРЕССИИ TRPC КАНАЛОВ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СОЕДИНЕНИИ

Нуруллин Л.Ф.

Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

e-mail: leniz2001@mail.ru

Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , может служить спусковым механизмом для ряда молекулярных событий, таких как фосфорилирование белков, активация Ca^{2+} -зависимых ферментов, экзоцитоз синаптических везикул и т.д. Различные типы потенциал-зависимых селективных Ca^{2+} -каналов, открывающихся во время деполяризации клеточной мембраны, увеличивают содержание Ca^{2+} в цитоплазме. Источниками входа Ca^{2+} внутрь клетки, могут быть также катион-селективные каналы, которые активируются специфическими агонистами (ацетилхолин, глутамат, 5-гидрокситриптамин, АТФ, цАМФ, диацилглицерол, инозитол-1,4,5-трифосфат, арахидоновой кислота). Кроме того, в изменении уровня внутриклеточного Ca^{2+} , большую роль играет семейство катион-селективных TRPC каналов, среди которых известно 7 типов. Известно, что в функционировании молекулярных механизмов химических синапсов ключевую роль играют ионы Ca^{2+} . Установлено, что вход Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы в нервную терминаль, приводит к слиянию с пресинаптической мембраной синаптических везикул и освобождению их содержимого. При этом, в литературе также имеются данные, предполагающие участие в процессе освобождения нейротрансмиттера в нервно-мышечном соединении TRPC каналов, способных влиять на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} . Однако вопрос относительно наличия этих каналов на нервно-мышечном синапсе до сих пор оставался открытым. Целью настоящего исследования стало изучение экспрессии TRPC каналов на нервно-мышечном соединении теплокровных. Эксперименты проводили на нервно-мышечных препаратах длинного поднимателя уха (*levator auris longus* - LAL) лабораторной мыши. Обнаружение, идентификацию и локализацию TRPC каналов проводили с использованием методов флуоресцентной иммуногистохимии, при помощи поликлональных первичных антител к 7 типам TRPC каналов (TRPC1 - TRPC 7). Пресинаптическую область нервно-мышечного контакта визуализировали при помощи антител к синаптофизину. Постсинаптическую мембрану локализовали окрашиванием никотиновых холинорецепторов TRITC- α -бунгаротоксином. Исследование проводили на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе. Иммуногистохимическое мечение антителами пресинаптического белка синаптофизина и взаимодействие TRITC- α -бунгаротоксина с ацетилхолиновыми рецепторами концевой пластинки мышцы LAL, выявило типичную картину окрашивания пре- и постсинаптической мембраны, характерную для нервно-мышечного синапса млекопитающих. Мечение антителами на TRPC каналы, обнаружило иммунопозитивную реакцию на все 7 типов TRPC каналов в области нервно-мышечного контакта. Окрашивание на все типы TRPC каналов, не

повторяло паттерн окрашивания на синаптофизин и ацетилхолиновые рецепторы, а также обнаруживалось во внесинаптической области. Анализ полученных изображений позволяет предположить, что TRPC каналы могут быть локализованы как на нервной терминали, и/или Шванновской клетке, и/или мембране мышечного волокна в области нервно-мышечного соединения. Таким образом, на нервно-мышечном синапсе были получены иммуногистохимические доказательства наличия TRPC каналов, что может представлять несомненную ценность для исследования роли TRPC каналов в молекулярных механизмах функционирования периферического холинергического синапса млекопитающих.

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В НМGB1 В БАЗОЛАТЕРАЛЬНОЙ МИНДАЛИНЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АУТИЗМОМ

Панина Ю.А., Малиновская Н.А., Салмина А.Б.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого
e-mail: yulia.panina@list.ru

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Аутизм – это пренатальное нарушение развитие головного мозга, характеризующееся расстройством социального взаимодействия и повторяющимся поведением. В настоящее время всё больше доказательств получает роль нейровоспаления в патогенезе расстройств аутистического спектра. Одним из маркеров нейровоспаления является НМGB1 – белок-алармин, необходимый для активации инфламмасом и синтеза интерлейкина-1 β – провоспалительного цитокина.

Объектом исследования были крысы линии Wistar возрастом 60 и 90 суток с экспериментальной моделью аутизма в сравнении с контролем. Возраст был выбран в соответствии с «подростковым» и «юношеским» возрастом человека. Модель аутизма создавалась путём подкожного введения беременным самкам крыс на 12-й день беременности (критический период развития) 500 мг/кг веса вальпроевой кислоты в физиологическом растворе, в контроле - введение растворителя (физиологический раствор) из расчета 1 мл/кг веса. Эффективность создания модели была подтверждена с помощью теста на социальное взаимодействие «3-камерная активность», тестов на стереотипное (рытье подстилки, аутогруминг) и эмоциональное (приподнятый крестообразный лабиринт) поведение. Оценка экспрессии НМGB1 и интерлейкина-1 β проводилась с помощью иммуногистохимической окраски парафиновых срезов головного мозга, полученных от экспериментальных животных. При микроскопии срезов оценивалась площадь их внеклеточной экспрессии в базолатеральной миндалине, которая ответственна за формирование эмоций и социальные отношения.

В результате выявлено, что экспрессия этих маркеров практически полностью отсутствует у контрольных животных и значимо отличается от животных с введением вальпроевой кислоты. При этом экспрессия интерлейкина-1 β у животных с аутизмом на 60 сутки в 1,7 раз выше, чем на 90 сутки, а экспрессия НМGB1 на 60 сутки выше в 1,55 раз по сравнению с другой группой. Так же выявленная корреляционная высокозначимая положительная средняя по силе связь между экспрессией маркеров подтверждает влияние НМGB1 на синтез интерлейкина-1 β .

Таким образом, при экспериментальном аутизме отмечается значимая экспрессия маркеров нейровоспаления в сравнении с контролем, отмечается значимое

снижение маркеров воспаления у животных с аутизмом в период с P60 по P90, подтверждено влияние HMGB1 на синтез интерлейкина-1 β .

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ АНИОННЫЙ САЙТ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ: СТАРЫЙ ДРУГ ЛУЧШЕ НОВЫХ ДВУХ.

Петров К.А., Зуева И.В., José Dias, Лушекина С.В., Семенов В.Э., Мухамедьяров М.А., Nachon F., Нуруллин Л.Ф., Masson P., Никольский Е.Е.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Institut de Recherche Biomédicale des Armées, 91223 Brétigny-sur-Orge, France

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

Казанский государственный медицинский университет

Институт биохимии и биофизики – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

e-mail: kpetrov2005@mail.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) - наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание позднего возраста, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций, вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом. Начинаясь с легких когнитивных нарушений, БА постепенно охватывает все сферы жизнедеятельности человека и неуклонно становится причиной инвалидизации. Причины, лежащие в основе БА не известны. Поэтому существующая терапия БА базируется на подходах, направленных на коррекцию последствий патологических изменений, т.е. является симптоматической и имеет целью максимально отсрочить момент потери дееспособности. Недавно в ИОФХ им А.Е. Арбузова КазНЦ РАН были описаны ингибиторы холинэстераз на основе производных 6-метилурацила для которых рентгеноструктурный анализ показал связывание в районе периферического анионного сайта ацетилхолинэстеразы. Для соединения-лидера (1,3-бис[5-(*орто*-нитробензил-этиламино)пентил-1]-6-метилурацила, лабораторный шифр №35) была показана способность снижать скорость олигомеризации β -амилоидного пептида и способность восстанавливать параметры памяти у трансгенных мышей линии B6C3- Tg(APP695)85Dbo Tg(PSEN1)85Dbo в Т-лабиринте. Кроме того, было показано, что после трёх недель ежедневного применения соединения №35 количество амилоидных бляшек в коре головного мозга трансгенных мышей было снижено на 50% по сравнению с контрольной группой трансгенных животных. Таким образом, можно предположить, что соединение №35 восстанавливает способность к обучению в Т-лабиринте не только за счет ингибирования АХЭ, но и за счет снижения вероятности образования амилоидных бляшек.

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ, СВЕРХЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ГЛИАЛЬНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В МОДЕЛИ НА ТРАНСГЕННЫХ МЫШАХ

Петухова Е.О.¹, Мухамедшина Я.О.^{1,2}, Леушина А.В.¹, Ризванов А.А.², Зефирова А.Л.¹, Мухамедьяров М.А.¹

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Казанский (Приволжский) федеральный университет

e-mail: maratm80@list.ru

В настоящей работе на модели болезни Альцгеймера (APP/PS1 трансгенные мыши) протестирована терапевтическая эффективность генно-клеточной конструкции на основе моноклеарных клеток пуповинной крови человека (МКПК) трансдуцированных аденовирусным вектором, кодирующим GDNF (МКПК-ad5-GDNF). Основанием для применения моноклеарных клеток пуповинной крови является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что позволяет вводить терапевтические конструкции в периферический кровоток. GDNF способствует поддержанию жизнеспособности нейронов, стимулирует рост аксонов и формирование новых синаптических связей, является мощным блокатором активации микроглии.

Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1) мыши дикого типа; 2) APP/PS1 мыши; 3) APP/PS1 мыши после трансплантации МКПК, экспрессирующей репортерный белок EGFP; 4) APP/PS1 мыши после трансплантации МКПК, экспрессирующей GDNF. Трансплантацию генно-клеточных конструкций осуществляли однократно путём инъекции в ретроорбитальный венозный синус 100 мкл препарата на основе физиологического раствора, содержащего 2 млн. модифицированных клеток. Возраст животных был в пределах 11-12 месяцев. Провели оценку пространственной рабочей памяти мышей методом вознаграждаемого чередования в Т-образном лабиринте. Методами иммуногистохимии и вестерн-блот провели количественную оценку экспрессии ключевых синаптических белков (синаптофизина и PSD-95) в гиппокампе. Для оценки степени микроглиоза провели подсчет Iba1-позитивных клеток в теменной коре на площади 636.4x636.4 мкм.

Тестирование мышей в Т-образном лабиринте показало, что трансплантация МКПК, сверхэкспрессирующей как GDNF, так и EGFP, оказывала равное положительное влияние на пространственную память. Среди мышей с моделью болезни Альцгеймера, не получивших лечения, обучаемость составила 15%, а трансплантация любой из конструкций увеличивала показатель в среднем до 45% (при обучаемости мышей дикого типа 72,5%). В гиппокампе APP/PSN1 мышей наблюдалось некоторое снижение экспрессии PSD-95 и синаптофизина, однако отличия от показателей мышей дикого типа не были статистически значимыми. На 9-е сутки после трансплантации конструкции МКПК-ad5-EGFP экспрессия исследуемых синаптических белков в гиппокампе APP/PSN1 мышей не

отличалась от показателей мышей, не получивших лечения. Напротив, конструкция МКПК-ad5-GDNF приводила к достоверному увеличению экспрессии PSD-95 и синаптофизина. У мышей с моделью болезни Альцгеймера количество Iba1-позитивных клеток в теменной коре составило $175.3 \pm 11.0\%$ относительно показателей мышей дикого типа ($P < 0.05$). Трансплантация конструкции МКПК-ad5-EGFP не влияла на микроглиоз. В теменной коре мышей с моделью болезни Альцгеймера после трансплантации МКПК, экспрессирующих GDNF, количество клеток микроглии уменьшилось: $123.1 \pm 32.1\%$ относительно дикого типа.

Искусственная доставка GDNF, опосредованная генно-клеточными конструкциями, введенными в периферический кровоток, уменьшает количество Iba1-позитивных клеток в мозге мышей с моделью болезни Альцгеймера, увеличивает синаптическую плотность в гиппокампе, однако не оказывает более выраженного действия на память по сравнению с конструкцией МКПК-ad5-EGFP.

Исследование поддержано стипендией Президента РФ молодым ученым и аспирантам № СП-2331.2018.4.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОБИКИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ 1-2 КУРСОВ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ КГМУ.

Пономарева Д.Н., Земскова С.Н.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: Daria_PN@mail.ru.

Студенты младших курсов медицинских ВУЗов, кроме всем известной проблемы с запоминанием большого объёма информации, часто испытывают трудности с концентрацией внимания и активацией коры головного мозга в процессе монотонного обучения. Обычно эти вопросы решаются с помощью тренингов по увеличению объёма кратковременной памяти (А.Р. Лурия, метод «Заучивание 10-ти слов»). Мы предлагаем качественно новый подход для активизации когнитивных процессов – использование принципов сравнительно молодой науки – нейробики, созданной американским нейробиологом Лоуренсом Кацем в 1999 г. «Нейробика» - или «фитнес для мозга» - это комплекс несложных упражнений, вовлекающих в работу все пять органов чувств, благодаря чему активизируется работа головного мозга (Лоренс Кац и Мэннинг Рубин, 1999; переведено на русский язык - 2009 г.).

К основным приемам нейробики относятся: выполнение привычных движений правой и левой рукой одновременно или попеременно; постоянное «прокладывание» новых маршрутов пути; использование запахов для специфической привязки к месту; метод ассоциаций; движение по комнате и нахождение предметов в темноте или на ощупь и т.д.

Процесс запоминания новой информации является стрессом для организма. «Стресс» разделяют на «полезный стресс», «терпимый стресс» и «токсичный стресс». Процесс активация когнитивных способностей – это «полезный» стресс для организма. Механизмом адаптации к стрессовым воздействиям является аллостаз или предиктивное регулирование гомеостаза. Аллостаз означает эффективное регулирование, которое требует предугадывать потребности и готовиться удовлетворять их прежде, чем они возникают. Оно включает линейную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нелинейные взаимодействия с метаболизмом, про- и противовоспалительными компонентами иммунитета. Как было показано, «полезный» стресс вызывает следующие перестройки: 1) удлинение и ветвление дендритов, а также увеличение количества шипиков; 2) увеличение плотности синаптических контактов; 3) усиление нерогенеза в районе зубчатой извилины гиппокампа или «нейрогенной ниши» для новообразования нейронов. Структурные перестройки касаются гиппокампа, миндалина и префронтальной коры.

Упражнения нейробики относятся к непривычным нагрузкам, которые активируют возникновение новых связей между нейронами головного мозга и новых паттернов их взаимодействия. Эти упражнения не требуют дополнительного времени и очень просты в исполнении, но эффект от них – грандиозный. На данном этапе идет подбор наиболее эффективных упражнений с участием самих студентов 1 и 2 курсов в рамках заседаний СНО кафедры. Затем

планируется ввести некоторые принципы нейробики в практические занятия по разделу «Физиология центральной нервной системы».

МОДУЛЯЦИЯ ГЛИЦИНЕРГИЧЕСКИХ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ТОКОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НИФЛЮМОВОЙ КИСЛОТЫ

Пономарева Д.Н.¹, Петухова Е.О.¹, Мухамедьяров М.А.¹, Брежестовский П.Д.^{1,2}

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Институт системных нейронаук, ИНСЕРМ, Университет Экс-Марсель, Франция.

e-mail: Daria_PN@mail.ru.

Известно, что нифлюмовая кислота относится к классу нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако недавние исследования показывают, что нифлюмовая кислота является также специфическим блокатором глициновых рецепторов.

С помощью электрофизиологического анализа на линиях клеток, экспрессирующих в условиях культуры ткани различные субъединицы глицинового рецептора, было обнаружено, что блокирующая активность нифлюмовой кислоты на порядок выше для рецепторов, сформированных $\alpha 2$ субъединицами, чем для рецепторов, образованных $\alpha 1$ субъединицами. В нервной системе грызунов набор субъединиц глицинового рецептора изменяется в раннем постнатальном периоде развития: уменьшается содержание $\alpha 2$ "эмбриональных" субъединиц и повышается уровень "взрослых" $\alpha 1$ субъединиц. Таким образом, в физиологических условиях ингибирующее действие нифлюмовой кислоты на глициновые рецепторы должно изменяться в зависимости от соотношения $\alpha 2/\alpha 1$ субъединиц.

Целью данного исследования является оценка модуляции глицинергических синаптических токов под действием нифлюмовой кислоты на разных периодах постнатального развития.

В экспериментах использовали две группы мышей: 1) новорожденные – 3 дня после рождения (P3); 2) мыши в возрасте 9 дней (P9). Опыты проводили на срезах гиппоглоссального ядра (XII), мотонейроны которого получают мощные синаптические глицинергические сигналы. Регистрацию ионных токов осуществляли методом patch-clamp в конфигурации whole-cell при поддерживающем потенциале (V_h) -70 мВ. Оценивали амплитуду и частоту глицинергических спонтанных постсинаптических токов (сПСТ) в контроле и после добавления нифлюмовой кислоты. Для блокады глутаматергических и ГАМК-эргических синаптических токов использовали антагонисты: 10 мкМ CNQX и 20 мкМ бикикуллин. Экспериментальные значения частоты и амплитуды мы выражали в процентах относительно их теоритических значений для данного момента времени.

В группе P3 (N=3) к третьей минуте действия нифлюмовой кислоты (100 мкМ) происходило уменьшение амплитуды сПСТ на $36,27 \pm 3,46\%$ ($p \leq 0,05$) и частоты – на $80,80 \pm 4,16\%$ ($p \leq 0,05$), которое сохранялось в течение дальнейшего инкубирования в нифлюмовой кислоте. В группе P9 (n=4) эффект нифлюмовой кислоты развивался постепенно: на третьей минуте эксперимента уменьшение амплитуды и частоты составило $21,20 \pm 6,43\%$ и $3,51 \pm 30,6\%$, соответственно; к

восьмой минуте действия нифлюмовой кислоты амплитуда уменьшилась на $26,75 \pm 9,07\%$ ($p \leq 0,05$), и частота – на $44,86 \pm 24,96\%$ ($p \leq 0,05$).

Таким образом, в физиологических условиях нифлюмовая кислота блокирует синаптические глициновые рецепторы, и её блокирующая активность для группы P3 выше, чем для P9, что отражает, по-видимому, изменения соотношения $\alpha 2/\alpha 1$ субъединиц в раннем постнатальном периоде развития. Также группы отличаются по времени развития эффекта нифлюмовой кислоты: если максимальный эффект в группе P3 наблюдался уже на третьей минуте, то в группе P9 – на восьмой. Эти изменения в кинетике могут быть связаны с постепенным уменьшением амплитуды синаптических токов при whole-cell регистрации (run-down), а также пластических изменений при действии блокатора. Требуется дальнейшие исследования для определения характера и степени возрастных различий в действии нифлюмовой кислоты.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА МЫШЕЧНУЮ ДИСФУНКЦИЮ КОНЕЧНОСТЕЙ ИХ ПОТОМСТВА

Попова А.В., Зиганшина А.Р., Палий В.В.

Казанский Федеральный (Приволжский) Университет, Институт
Фундаментальной Медицины и Биологии, Российская Федерация, Казань
e-mail: popowa.nasty2010@yandex.ru

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – это заболевание, связанное с повышением уровня гомоцистеина в крови более чем на 15 мкмоль/л. Уровень гомоцистеина увеличивается с возрастом, а также под влиянием вредных привычек. Однако основная причина связана с дефицитом витаминов В12, В6 и фолиевой кислоты в организме. ГГЦ при беременности приводит к различным нарушениям развития потомства. Целью данной работы явилось исследование эффектов витаминной терапии беременных крыс с ГГЦ на мышечную дисфункцию конечностей их потомства в разные возрастные периоды.

Объектом исследования были крысята в возрасте от 4 до 26 дней после рождения. Крысята были разделены на 6 групп: 1) контрольную (К) группу составили крысята (n=53) полученные от самок находящихся на стандартном рационе питания; 2) гомоцистеиновую (ГГЦ) группу составили крысята (n=53) от самок на метиониновой диете (7.7 мг/кг); 3) группа Витамины группы В (ВК), крысята (n=30) от самок, находящихся на стандартном рационе питания с введением витаминов В6, 9, 12 во время беременности и кормления крысят; 4) группа Витамины группы В (ВГГЦ), крысята (n=30) от самок, находящихся на метиониновой диете с введением витаминов В6, 9, 12 во время беременности и кормления крысят; 5) группа Витамины А, Е (АЕК), крысята (n=30) от самок, находящихся на стандартном рационе питания с введением витаминов А, Е во время беременности и кормления крысят; 6) группа Витамины А, Е (АЕГГЦ), крысята (n=30) от самок, находящихся на метиониновой диете с введением витаминов А, Е во время беременности и кормления крысят. Для оценки изменения функций мышц конечностей использовали тест «Удержание на горизонтальной сетке» в возрасте 4, 16 и 26 дней.

В контрольной группе в тесте «Удержание на горизонтальной сетке» с возрастом увеличивается время пребывания крысенка на сетке 2.6 ± 0.3 , 20.9 ± 5.1 и 107.1 ± 7.9 секунд на 4, 16, 26 день жизни соответственно. В ГГЦ группе наблюдается снижение времени пребывания крысенка на сетке (1.7 ± 0.3 , 8.3 ± 1.2 и 75.2 ± 8.1 секунды, $p < 0.05$ относительно контрольной группы). В ВК и АЕК группах время пребывания крысенка на сетке не отличалось от контрольной группы ($p > 0.05$ относительно контрольной группы).

В АЕГГЦ группе несмотря на начальное снижение времени пребывания крысенка на сетке на 4 день жизни (1.5 ± 0.4 секунд, $p > 0.05$ относительно ГГЦ группы), наблюдалось увеличение времени пребывания крысят на сетке до контрольных значений (30.8 ± 4.3 и 118.4 ± 26.8 секунд на 16, 26 день жизни, $p < 0.05$ относительно ГГЦ группы). В ВГГЦ группе наблюдалось увеличение времени

пребывания крысят на сетке (2.5 ± 0.7 , 38.1 ± 3.8 и 125.5 ± 19.3 , $p < 0.05$ относительно ГГЦ группы).

При оценке развития мышечной системы на ранних сроках жизни у крысят с пренатальной гипергомоцистеинемией наблюдается снижение выносливости и силы мышц. Добавление в рацион самкам с гипергомоцистеинемией витаминов группы В и А, Е во время беременности и кормления детенышей снимали данные изменения.

Поддержано РФФ № 14-15-00618

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ СОПОЛИМЕРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ, КАК ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ ТРАНСМУКОЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Порфирьева Н.Н., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В.
Казанский государственный медицинский университет,
Университет Рединга (Великобритания)
e-mail: natasssha@mail.ru

Неврологические заболевания в настоящее время уверенно лидируют среди взрослого населения по всему миру, как по распространенности, так и по частоте смертельных исходов.

По недавним статистическим данным случаи возникновения проблем неврологического характера у людей до 40 лет за последнее десятилетие увеличились более чем вдвое, и на данный момент они приобретают всё большие масштабы. Лечение различного рода неврологических заболеваний сопровождается применением лекарств в различных лекарственных формах, но, к сожалению, зачастую в головной мозг доставляется лишь около 3% от принятой дозы препарата, что значительно ухудшает фармакотерапию.

В этой связи одним из перспективных путей увеличения эффективности медикаментозного лечения является интраназальный способ доставки лекарств. Преимущества интраназального введения лекарственных препаратов включают увеличение биодоступности, быстрое всасывание, эффективность небольших доз, сокращение времени наступления фармакологического эффекта. При этом использование новых подходов и широкий ассортимент современных вспомогательных веществ, в том числе высокомолекулярных соединений, с определенными технологическими свойствами позволяет создать препараты с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

На протяжении многих десятилетий одним из основных лидеров в области полимеров, используемых в качестве вспомогательных веществ является немецкий концерн «Evonik Röhm GmbH» (ранее «Degussa», «Röhm Pharma»), выпускающий сополимеры под общим названием эудрагиты (Eudragit). В данной работе предпринята попытка химической модификации двух эудрагитов - Eudragit® EPO, являющийся тройным сополимером диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата, и Eudragit® L100, представляющий собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата.

Eudragit® EPO модифицировали путём флуоресцентного мечения и кватернизирования. Полученные конъюгаты были охарактеризованы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, при этом было проведено определение его токсичности на слизнях.

Модификацию Eudragit® L100-55, провели с помощью ПЭГиления. Такие методы, как ИК, ЯМР-спектроскопии, дифференциальная сканирующая калориметрия были использованы для оценки физико-химических свойств.

Следующим этапом было получение и оценка нано- размерных частиц на основе интерполиэлектролитных комплексов Eudragit® EPO/L100-55 и Eudragit® EPO/ПЭГилированного L100-55. Эффективность полученных наночастиц была доказана с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и теста на определение мукоадгезивной способности веществ.

ДЕМЕНЦИЯ: ОТ ПОДОЗРЕНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Сайфеева А.А.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: m172463@mail.ru

Деменция-состояние беспомощности, наступающее на фоне некоторых заболеваний, характеризуется ухудшением работы памяти, мышления и внимания.

Данная проблема является актуальной на сегодняшний день, так как в мире около 50 миллионов семей страдают от деменции.

С точки зрения экономики проблема развития деменции также злободневна, ведь финансовые затраты огромны. Как следует из доклада Американского стратегического исследовательского центра RAND, в 2010 году расходы на лечение склеротического слабоумия составили 200 миллиардов долларов США. Если учесть, что терапию получают только около 15% страдающих деменцией, то статистика получается ошеломляющей.

Также следует отметить и психологическую нагрузку, которую испытывают ухаживающие за пациентом люди.

Наиболее частые причины появления деменции:

1. Заболевания нервной системы, приводящие к гибели нервных клеток головного мозга;
2. Нарушения кровообращения в головном мозге;
3. Отравления различными химическими веществами, лекарственными средствами;
4. Инфекции, возбудители которых поражают головной мозг;
5. Рассеянный склероз;
6. Опухоли головного мозга;
7. Нормотензивная гидроцефалия
8. Черепно-мозговая травма;
9. Алкоголизм.

Выделяют три степени деменции: легкую, умеренную и тяжелую. Основными критериями классификации служат:

1. Память;
2. Ориентировка;
3. Мышление;
4. Взаимодействие с окружающими;
5. Поведение дома и увлечения;
6. Самообслуживание.

При легкой деменции человек забывает текущие события, возникают проблемы с пониманием времени, однако, даже если человек не помнит время, он всегда правильно называет место, где произошло то или иное событие. Возникают небольшие затруднения при сравнительно – сопоставительном анализе предметов и явлений. Следует обратить внимание на то, что люди, не живущие

вместе с пациентом, могут не заметить возникших нарушений. Начинаются трудности в быту, происходит потеря интереса к любимым занятиям.

При умеренной деменции возникает выраженная забывчивость, текущие события не остаются в памяти, сохранены лишь воспоминания об отдаленных наиболее значимых событиях жизни. Человек дезориентирован во времени, не ориентируется в местности. При сравнительно-сопоставительном анализе возникают выраженные трудности. Вне дома больной утрачивает самостоятельность, в контакты с посторонними людьми не вступает. Возникают проблемы в быту, нуждается в помощи при одевании, гигиенических процедурах. Тяжелая деменция характеризуется ориентированием человека только на собственную личность, пациент помнит лишь фрагментарные воспоминания о жизни, интеллектуальные задачи не в состоянии решить. В контакт даже с близкими людьми вступает редко. Нуждается в постоянном уходе.

Не следует забывать, что деменция – не заболевание, а лишь проявление какого-то заболевания, которое мешает работать мозгу в нормальном режиме. Поэтому можно устранить деменцию, если определить причину, вызвавшую её. Однако если проблема связана с неизлечимым заболеванием, то можно замедлить его прогрессирование. Именно поэтому важно поставить правильный диагноз и своевременно начать лечение. Для этого необходимо внимательнее относиться к своим близким и не списывать возникающие изменения на проявление старости. От первых признаков деменции до потери близкого человека проходит в среднем 5 лет нашей невнимательности и халатного отношения.

NEUROINFLAMMATION AND DEVELOPMENT OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY IN ALZHEIMER'S DISEASE

Salmina A.B.

Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Department of Biochemistry. Medical, Pharmaceutical & Pharmacological Chemistry
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, Russia
e-mail: allasalmina@mail.ru

Cerebrovascular dysfunction is a feature of various cerebrovascular diseases as well as chronic neurodegeneration, particularly, Alzheimer's disease (AD). The vascular hypothesis of AD suggests that pathology begins with cerebral hypoperfusion associated with local hypometabolism, insulin resistance, and aberrant gliovascular control of cerebral blood flow. As a result, Alzheimer type of neurodegeneration is characterized by wide spectrum of alterations in brain hemodynamics, microcirculation, blood-brain barrier (BBB) integrity, and activity of vessel-supported processes such as neurogenesis and/or oligodendrogenesis. These processes contribute to progression of cerebral amyloid angiopathy (CAA) which is a hallmark of AD and is caused by amyloid- β ($A\beta$) deposition in small vessels, impairment of $A\beta$ clearance, and development of inflammation at the loci of excessive $A\beta$ accumulation.

Neuroinflammation in AD is supported by the activation of astroglial and microglial cells, particularly, at the loci of BBB breakdown. Glial cells cooperate with brain microvessel endothelial cells (BMECs) to control BBB permeability and access of pro-inflammatory molecules to the brain tissue. This control is partially mediated by lactate released by activated glial cells and acting at BMEC to regulate their metabolism and angiogenesis. Also, $A\beta$ acts at BMECs in a different ways depending on the concentrations - physiological or supraphysiological - thereby affecting endothelial function, angiogenesis, and transendothelial transport.

Impairment of BBB structural and functional integrity is mainly observed in hippocampus where neuroinflammation may also affect neurogenesis, i.e. via expression of inflammasomes in the cells of neurogenic niches. Establishment of local microenvironment within the niches is very sensitive to alterations in brain metabolism and microcirculatory changes. Thus, neurogenesis and angiogenesis that are functionally integrated in this brain region are greatly affected in CAA. This is a critical mechanism of cognitive deficits and memory loss in AD.

Deciphering molecular mechanisms of CAA would provide novel approaches to prevention and pharmacotherapy of chronic neurodegeneration.

The work is supported by the grant given by the President of Russian Federation for the Leading Scientific Teams (N 6240.2018.7).

References

Salmin V.V., Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Hilazheva E.D., Lopatina O.L., Pozhilenkova E.A., Shapovalov K.A., Uspenskaya Yu.A., Salmina A.B.

- Differential roles of environmental enrichment in Alzheimer type of neurodegeneration and physiological aging // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2017. - 9. - P.1-12.
- Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Chernykh A.I., Salmina A.B. Insulin resistance in the development of social and cognitive disorders in Alzheimer disease // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. - 2017. - 37. - P.198-199.
- Salmin V.V., Morgun A.V., Hilazheva E.D., Pisareva N.V., Boytsova E.B., Lavrentev P.V., Sadovsky M.G., Salmina A.B. Secret life of tiny blood vessels: lactate, scaffold and beyond // *Lecture Notes in Computer Science*. - 2017. - 10208. - P.591-601.
- Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Shuvaev A.N., Chernykh A.I., Salmina A.B. Insulin resistance and cognitive function: new insights from neuroinflammation // *Frontiers in Metabolism*. - Lausanne, *Frontiers in Metabolism*. - 2017. - P.99.
- Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Komleva Yu.K., Salmin V.V., Salmina A.B. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain // *Reviews in the Neurosciences*. - 2016.. - P.1-10.
- Salmina A.B., Komleva Yu.K., Szijarto I.A., Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Gertsog G.E., Filipovic M.R., Gollasch M. H₂S- and NO-signaling pathways in Alzheimer amyloid vasculopathy: synergism or antagonism? // *Frontiers in Physiology*. - 2015. - 6. - P.361-365.
- Salmina A.B., Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Gorina Ya.V., Malinovskaya N.A., Pozhilenkova E.A., Panina Yu.A., Zhukov E.L., Medvedeva N.N. CD38 and CD157 Expression: Glial Control of Neurodegeneration and Neuroinflammation // *Messenger*. - 2014. - V. 3. - P.78-85.
- Komleva Y.K., Lopatina O.L., Gorina Ya.V., Volkova V.V., Salmina A.B. Expression of inflammasome in neuronal and astroglial cells in neurodegeneration // *Abstract book Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society*. - Goettingen, *Neurowissenschaftliche*. – 2015
- Salmina A.B., Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Komleva Y.K., Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Gorina Y.V., Taranushenko T.E., Petrova L.L. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. - 2015.- 64. - P.174-184.

ВЕРЕТЕНООБРАЗНЫЕ ОСЦИЛЛЯЦИИ КАК ОСНОВНОЙ РИТМ ГОРИЗОНТАЛЬНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ БОЧОНКОВОЙ КОРЫ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

Сучков Д.С.¹, Шарипзянова Л.С.¹, Минлебаев М.Г.^{1,2}

¹ Лаборатория нейробиологии, Казанский федеральный университет, Россия

² INMED-INSERM U901, Марсель, Франция

Первая послеродовая неделя у грызунов характеризуется наличием в соматосенсорной коре уникальных ритмов ранней электрической активности: ранние гамма осцилляции (РГО) и веретенообразные осцилляции (ВО). Мы провели исследования по изучению пространственно-временных характеристик РГО и ВО в неонатальной бочонковой коре во время одновременной множественной стимуляции вибрисс, что приближенно воспроизводит стимуляцию вибрисс у новорожденных крыс в естественных условиях. У крыс возраста P4-7 мы наблюдали наличие многокомпонентной вызванной активности, включающей в себя РГО и ВО. Было обнаружено, что вызванная активность в соседних бочонках синхронизируется на частотах характерных для ВО. В то же время, частотная компонента соответствующая РГО являлась уникальной для каждого бочонка. Более того, кортикальное представительство вибриссы, подвергнутой острой депривации (путём её удаления), также оказывалось вовлеченным в вызванную активность во время одновременной множественной стимуляции вибрисс. Нейронная активность такого бочонка (отсутствие прямого сенсорного входа) оказалась синхронизирована на частотах ВО с нейронной активностью других бочонков, где прямой сенсорный вход был сохранен. Таким образом, мы показали что: 1) Компонент РГО присутствует в кортикальном представительстве вибриссы не только при единичной, но и при множественной стимуляции вибрисс; 2) горизонтальная синхронизация бочонковой коры при одновременной множественной стимуляции вибрисс осуществляется с помощью ВО. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (РНФ №16-15-10174) и в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета.

**MOLECULAR AND CELLULAR BASIS OF ALZHEIMER'S DISEASE:
PROGRESS TOWARDS MECHANISMS AND THERAPIES.**

Anthony J. Turner¹ & Natalia N. Nalivaeva^{1,2}

¹ School of Biomedical Sciences, University of Leeds, Leeds LS2 9JY, UK

² I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia.

e-mail: a.j.turner@leeds.ac.uk

Alzheimer's disease, the commonest cause of dementia, is a growing global health concern with around 40 million patients worldwide and huge implications for individuals and society. In the thirty years since the first genetic analyses of families with Alzheimer's disease huge progress in understanding the molecular and cellular bases of this disease has been made, with primary focus on the amyloid β -peptide and hyper-phosphorylated tau protein as key agents in disease progression and pathology. The research field, and therapeutic development, has largely been driven by the "amyloid cascade hypothesis" first proposed in 1991 yet no clinically effective new drugs based on this concept have emerged in the last two decades. This does not refute the underlying hypothesis and this presentation will address recent developments and limitations in our understanding of disease progression as well as novel pathways and targets for drug development including the role of epigenetics. Despite the setbacks in clinical progress, the central tenet of the disease biology remains strong and there are good grounds for optimism for future drug treatments and prevention based on our accumulated knowledge to date. However, the need for early diagnosis and intervention, effective biomarkers and a holistic approach to treatment of this heterogeneous disease remain paramount.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ К СТИМУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ, СВЕРХЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ, ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ У APP/PS1 ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Тихонова А.Е., Бен Талеб Р., Леушина А.В., Мухамедьяров М.А.,
Казанский государственный медицинский университет, Казанский
(Приволжский) Федеральный Университет
e-mail: aetikhonova@mail.ru

Одним из наиболее перспективных подходов к лечению болезни Альцгеймера (БА) является применение моноклеарных клеток пуповинной крови (МКПК), экспрессирующих различные нейротрофические факторы.

Целью данной работы явилось исследование возможности стимулирования нейрогенеза в гиппокампе у трансгенных APP/PS1 мышей с использованием моноклеарных клеток, трансдуцированных аденовирусами, экспрессирующими фактор роста нервов (NGF). Инъекция МКПК осуществлялась ретроорбитально. Было сформировано 4 экспериментальных группы: WT (дикий тип, контроль), Alz-EGFP (трансгенные мыши после трансплантации МКПК, экспрессирующих репортерный белок EGFP), Alz-NGF (трансгенные мыши после трансплантации МКПК, сверхэкспрессирующих NGF) и Alz (трансгенные мыши, контроль). Забор материала (головной мозг) у мышей осуществлялся на сроке 7 и 48 суток после трансплантации. Оценку эффективности терапии выполнили на основании характера и интенсивности иммуноэкспрессии маркеров стволовых и прогениторных клеток, используя антитела к даблкортину и нестину.

Анализировалось суммарное значение экспрессии в CA1 и CA3 областях гиппокампа, а также в зубчатой извилине. Значение интенсивности рассчитывали с помощью программы ImageJ и выражали в условных единицах параметра mean grey value, который определяется как сумма серых значений всех пикселей в выделенном сегменте, деленная на количество пикселей. Значения представлены в виде средней величины и стандартной ошибки.

В зубчатой извилине гиппокампа у мышей групп Alz-NGF на сроке 48 суток после трансплантации наблюдался наиболее высокий уровень экспрессии нестина ($4,23 \pm 0,363$), который был достоверно выше значений групп WT ($1,01 \pm 0,169$) и Alz ($1,62 \pm 0,251$). В зоне CA1 mean grey value группы Alz-NGF на сроке 48 суток после трансплантации был достоверно выше всех остальных групп ($3,4 \pm 0,30$). В зоне CA3 экспрессия нестина группы Alz-NGF на сроке 48 суток после трансплантации была наиболее высокой ($4,69 \pm 0,347$) и достоверно превысила показатели групп WT ($1,76 \pm 0,3$) и Alz ($2,05 \pm 0,458$).

Экспрессия нестина в зубчатой извилине была наиболее высокой в группе Alz-NGF на сроке 7 суток после трансплантации ($6,02 \pm 0,962$) и была достоверно выше показателей групп Alz ($1,24 \pm 0,153$), Alz-EGFP ($3,9 \pm 0,566$) и WT ($1,57 \pm 0,394$). В CA1 наиболее высокая экспрессия нестина наблюдалась в группе Alz-NGF на

сроке 48 суток после трансплантации ($4,6 \pm 0,3$) и была достоверно выше групп Alz-EGFP ($2,85 \pm 0,15$) и Alz ($1 \pm 0,32$). В СА3 экспрессия нестина в группе Alz-NGF на сроке 7 суток после трансплантации была наиболее высокой ($7,6 \pm 0,186$) и достоверно отличалась от всех остальных групп.

Нами было показано, что трансплантация МКПК, экспрессирующих фактор роста нервов стимулирует нейрогенез в гиппокампе трансгенных мышей, что свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале данных генно-клеточных конструкций. Предполагается, что интенсивность нейрогенеза увеличивается со сроком трансплантации клеток.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГИПЕРКАПНИЧЕСКИ-ГИПОКСИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Трегуб П.П.^{1,2}, Куликов В.П.¹, Паршин Д.В.⁴, Смирнова Ю.В.³, Смирнов К.В.³

¹ ООО «Алтайский медицинский институт последипломного образования»,
Барнаул

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

³ КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница», Барнаул

⁴ КГБУЗ "Краевой психоневрологический детский санаторий", Барнаул
e-mail: pfiza_asmu@mail.ru

В наших работах продемонстрировано, что тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному снижению неврологического дефицита и двигательного-координационных нарушений, вызванных экспериментальным ишемическим повреждением головного мозга. Курсовое воздействие гиперкапнической гипоксии приводит к увеличению толерантности головного мозга к ишемии в среднем в 2,7 раза. Поэтому, сочетанное использование гипоксии и гиперкапнии может быть более эффективным средством для коррекции двигательных и неврологических нарушений при расстройствах, вызванных перинатальным поражением ЦНС, в т.ч. при детском церебральном параличе.

Было проведено рандомизированное тройное слепое плацебо-контролируемое исследование на пациентах со спастической формой детского церебрального паралича. Пациенты проходили курс гиперкапнически-гипоксических тренировок на дыхательном тренажере «Карбоник» средней продолжительностью 15 дней и длительностью сеанса 20 минут. До и после курса тренировок у пациентов оценивали неврологический статус и проводили нейрофизиологическое обследование. Через все этапы исследования прошло 45 пациентов в возрасте 3-7 лет: Группа «А» (плацебо) – 20 детей; Группа «В» (основная) – 25 детей.

В динамике Положительная динамика неврологического статуса по истечению реабилитационного курса была выявлена в обеих группах, что свидетельствует об эффективности проводимой пациентам комплексной терапии. При этом, достоверных различий в неврологическом статусе между пациентами групп А и В не наблюдалось.

Результаты нейрофизиологического обследования показали, что в обеих группах после лечения увеличилась выраженность и частота альфа-ритма, что свидетельствует о позитивном влиянии лечения на биоэлектрическую активность мозга пациентов. Однако в основной группе частота альфа-ритма увеличивалась значительно больше по сравнению с группой плацебо-воздействия. Это свидетельствует о позитивном влиянии тренировок с гиперкапнической

гипоксией на биоэлектрическую активность (БЭА) мозга у детей с ДЦП и, в частности, на снижение гипервозбудимости ЦНС.

Также было установлено, что в обеих группах происходило улучшение когнитивных функций. Однако, в группе В было обнаружено значимое уменьшение латентного периода пика N2, что является признаком повышения уровня направленного внимания.

Магнитная стимуляция пирамидного тракта выявила в обеих группах ускорение центрального моторного проведения в пирамидном тракте от мотонейронов коры мозга до аксонов корешков CVI-CVII и снижение порога возбудимости мотонейронов.

DEVELOPMENT OF PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF PARKINSON'S DISEASE – ILLUSIONS OR REALITY?

M.V. Ugrumov

Institute of Developmental Biology RAS, Moscow, Russia

Numerous attempts to develop a preclinical diagnosis of neurodegenerative diseases (NDD) - Parkinson's and Alzheimer's disease, by searching peripheral biomarkers as changes in biological fluids and non-motor functions were not successful. A drawback of this methodology is the search for markers in patients at the clinical stage without guarantees that they are characteristic for preclinical stage. Indeed, all markers detected so far are nonspecific. We propose to upgrade this methodology, using only markers found both in patients and animals at modeling clinical and preclinical stages of NDD. Detection of the same marker in patients and symptomatic animals is believed to indicate adequate reproduction of pathogenesis along this metabolic pathway, and detection of this marker in presymptomatic animals proves its specificity for preclinical stage. We showed that 50% and 20% of the markers found in blood of patients were characteristic of MPTP-treated symptomatic and presymptomatic mice, respectively. Besides, we propose a different approach to early diagnosis of NDD - a provocative test that has long been successfully used in internal medicine. We showed that the systemic administration of α -methyl-p-tyrosine, a reversible inhibitor of dopamine synthesis (provocative agent), to MPTP-treated mice at presymptomatic stage results in a reversible decrease in dopamine level in the striatum up to the threshold (30%) and short-term motor disorders. In controls, although the dopamine level decreases under α -methyl-p-tyrosine administration, it does not reach the threshold level and is not accompanied by motor disorders. Thus, we proposed a new complex methodology for the development of preclinical diagnosis of NDD.

ВЛИЯНИЕ 35-СУТОЧНОГО АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОГО ВЫВЕШИВАНИЯ НА ДИНАМИКУ АМПЛИТУД ПКП В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НЕРВА M.SOLEUS И M. EDL КРЫС

Тяпкина О.В.

Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: anti-toxin@mail.ru

Антиортостатическое «вывешивание» крыс воспроизводит состояние «безопорности» у космонавтов, находящихся в условиях космического полета и является одной из причин развития гипогравитационного двигательного синдрома (напоминает таковую у неврологических больных). Нарушения двигательной функции в основном связывают с изменениями в мышцах и мотонейронах, а передача возбуждения с нерва на мышцу остается мало изученной, но может вносить вклад в формирование локомоторной дисфункции. В настоящем исследовании оценивали динамику изменений амплитуд последовательных ПКП при ритмической стимуляции нерва пачками по 20 сигналов, с частотой 10, 20, 50, 70 и 100 импульсов в секунду в контрольной группе крыс и после 35 суток антиортостатического вывешивания. Установлено, что в контрольной группе крыс в *m. soleus* развивалась депрессия амплитуд последовательных ПКП при всех режимах стимуляции. При стимуляции 10-20 имп/с амплитуда ПКП шестого ответа от начала стимуляции падала на 28%. При стимуляции нерва 50-70 имп/с в *m. soleus* падение амплитуд достигало до 52% от значений первого ПКП. Ритмическая стимуляция нерва *m. EDL* контрольных крыс с частотой 10 имп/с не приводила к существенному изменению амплитуды ПКП (до 90%). При стимуляции 20-100 имп/с наблюдалось увеличение амплитуды ПКП второго ответа в пачке: 20 - 50 имп/с на 3%; 70 – 100 имп/с – 5%. Амплитуда третьего и четвертого ответов в пачке не отличались от значений первого ответа, а с пятого ответа амплитуда ПКП падала. У интактных крыс степень падения амплитуд ПКП была более выражена в *m. soleus* (30-50%), чем в *m. EDL* (20-40%) в зависимости от частоты подаваемых стимулов. В группе крыс после 35-суточного «вывешивания» наблюдалось существенное видоизменение характера динамики падения амплитуд ПКП в обеих мышцах по сравнению с контрольной группой животных. Так при стимуляции с частотой 10 имп/с наблюдалось более выраженное уменьшение амплитуд ПКП в *m. EDL*, чем в *m. soleus* (соответственно на 29%, и 17% после вывешивания; на 19% и 30% в контроле $n=8$; $p<0.05$). Также в *m. soleus* появился рост амплитуды третьего ПКП по сравнению с первым, а в *m. EDL* такая реакция облегчения исчезала. При частоте 20 и 50 имп/с в *m. EDL* у крыс после «вывешивания» динамика падения амплитуд ПКП соответствовала динамике падения амплитуд ПКП в контрольной *m. soleus*, а депрессия амплитуд ПКП имела более выраженный характер, чем в контрольной *m. EDL*. В *m. soleus* после «вывешивания» стимуляция 50 имп/с также как и при стимуляции 20 имп/с приводила к снижению степени депрессии

амплитуд ПКП в пачке. Динамика падения амплитуд ПКП при частоте стимуляции 70-100 имп/с имела подобный характер в контрольной и подопытной группах животных в *m.soleus*. В *m. EDL* подопытных крыс падение амплитуд ПКП было более выраженным при всех режимах стимуляции нерва по сравнению с интактными животными. Таким образом, динамика изменения амплитуд ПКП при ритмической стимуляции в диапазоне частот 10-100 имп/с претерпевает ряд изменений под влиянием снижения опорных и осевых нагрузок на мышцы задних конечностей крыс как в *m. EDL*, так и в *m.soleus*.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ GSK3БЕТА-КИНАЗЫ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧЕ МЫШИ.

Ушанова Э.А., Мухамедьяров М.А.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: elmirus1@yandex.ru

Гликоген-синтаза киназа 3 (GSK-3) является протеинкиназой, играющей важную роль в ряде физиологических процессов. Для неё установлена способность фосфорилировать несколько субстратов, включая тау-белок и гликогенсинтазу. GSK-3 интенсивно экспрессируется в центральной и периферической нервной системе. Известны две изоформы GSK-3 киназы: GSK-3alpha и GSK-3beta. Установлено, что GSK-3beta вовлечена в процессы синаптической пластичности и реконсолидацию памяти, она необходима для объемного эндоцитоза и участвует в пресинаптических функциях. Нарушение регуляции GSK-3beta киназы наблюдается в ряде заболеваний, среди которых болезнь Альцгеймера, рак, диабет, биполярное аффективное расстройство. В научной литературе упоминаются исследования, посвященные роли GSK-3beta в нейронах и центральных синапсах, но её роль в функционировании периферических синапсов остается практически неизвестной.

Целью данной работы является изучение роли GSK-3beta в нервно-мышечной передаче.

Нами были проведены электрофизиологические эксперименты на нервно-мышечных препаратах диафрагмы мышей дикого типа 2-3 месячного возраста. Исследование вклада GSK-3beta в функционирование периферических нервно-мышечных синапсов (оценка вклада в регуляцию спонтанной и вызванной нейросекреции, кратковременной пластичности) проводилось путём блокирования активности GSK-3beta селективным GSK-3 ингибитором AR-A014418 (химическое название: N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-N'-(5-nitro-2-thiazolyl)urea) в концентрации 10 мкМ.

Нами были получены следующие результаты: в контроле частота МПКП составила $1,4 \pm 0,6 \text{ с}^{-1}$, времена нарастания и полуспада МПКП $522,4 \pm 94,3$ мкс и $1573,9 \pm 147,7$ мкс, соответственно. Квантовый состав ПКП составил $190,4 \pm 17,4$, времена нарастания и полуспада ПКП $598,6 \pm 61,2$ мкс и $2240,4 \pm 167,9$ мкс, соответственно. При стимуляции двигательного нерва с частотой 5 и 10 Гц в контроле к 500-му стимулу наблюдалось снижение амплитуды ПКП до 61,3% и 71%, соответственно. На фоне действия AR-A014418 наблюдалось увеличение частоты МПКП на 95,5%, а также возрастание времен нарастания и полуспада МПКП на 41,6% и 59,9%, соответственно. Также изменялись параметры ПКП: воздействие AR-A014418 приводило к снижению квантового состава ПКП до $120 \pm 20,9$, а также возрастанию времен нарастания и спада ПКП на 47,2% и 38,5% соответственно. При высокочастотной стимуляции с частотами 5 и 10 Гц на фоне действия AR-A014418 наблюдалась более выраженная депрессия амплитуды ПКП в сравнении с контролем: к 500-ым сигналам она снижалась до 38% и 49,5% от исходных значений, соответственно.

Таким образом, действие ингибитора AR-A014418 (10 мкМ) на GSK3-beta оказывало резко выраженный пре- и постсинаптический угнетающий эффект на нервно-мышечную синаптическую передачу, который затрагивал как спонтанную, так и вызванную секрецию медиатора. Можно предположить, что данный эффект связан с воздействием на целый ряд мишеней в области нервно-мышечного синапса. Для более специфического воздействия на механизмы, участвующие в реализации нервно-мышечной синаптической передачи, вероятно, необходимо использовать более низкие концентрации AR-A014418. Полученные данные расширяют сведения о роли GSK3-beta и её ингибиторов в синаптической передаче, что повышает интерес для их дальнейшего исследования.

Исследование поддержано грантом РФФИ 17-04-02175 А.

ИНСУЛЬТОПОДОБНЫЕ ТРАНЗИТОРНЫЕ ЭПИЗОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ ШАРКО-МАРИ-ТУТА X-ТИПА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Хабибрахманов А. Н.

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет
e-mail: aidarxah@gmail.com

У пациентов с болезнью Шарко-Мари-Тута (БШМТ) X-типа могут наблюдаться острые транзиторные инсультоподобные эпизоды, в основном в детском и подростковом возрасте. Их развитие, вероятно, связано с лейкоэнцефалопатией вследствие мутации гена GJB1, который представлен как в периферической, так и центральной нервной системе. Острая неврологическая симптоматика с МРТ-верифицированной лейкоэнцефалопатией могут привести к неверному диагнозу «острый рассеянный энцефаломиелит». Таким пациентам могут быть назначены ненужные исследования и потенциально опасное лечение. Приводим клинический разбор пациента 19 лет с БШМТ, который поступил в неврологическое отделение РКБ после развития двух транзиторных инсультоподобных эпизодов в виде гемипареза, дизартрии, дисфагии с МРТ-верифицированным поражением белого вещества головного мозга.

Данный клинический случай и случаи, описанные в литературе, расширяют взгляд на природу пароксизмальных состояний у пациентов молодого возраста. В случае, когда транзиторные эпизоды предшествуют манифестации полинейропатии, может быть поставлен неверный диагноз, проведены ненужные и опасные диагностические процедуры (люмбальная пункция) и лечебные мероприятия (приём ГКС).

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ.

Хафизова И.Ф., Фархутдинова А.И.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: farkhutdinowa.albina22@yandex.ru

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) это хроническая, прогрессирующая, ступенчатая или рецидивирующая проксимальная и дистальная слабость всех конечностей, а также их сенсорная дисфункция, развивающиеся в течение, по меньшей мере, двух месяцев. На долю ХВДП приходится примерно 20-50% «недиагностированных» полиневропатий, что связано с отсутствием специфичных лабораторных показателей, трудностью диагностики атипичных форм, а также наличием у пациента коморбидных состояний, сопровождающихся полиневритическим синдромом. Последнее делает актуальным выделение клинических, нейрофизиологических и лабораторных особенностей коморбидных состояний при ХВДП, для своевременной и точной диагностики заболевания.

При ВИЧ-инфекции наиболее распространенным неврологическим осложнением является дистальная симметричная полиневропатия. ХВДП при ВИЧ может быть зарегистрировано на всём протяжении заболевания. Клинически, картина ХВДП у ВИЧ-инфицированных пациентов схожа у пациентов без ВИЧ. Основное различие заключается в лимфоцитарном плеоцитозе, который встречается у ВИЧ-позитивных пациентов. При ВИЧ-инфекции, в ликворе часто обнаруживается плеоцитоз в сочетании с повышением уровня белка, что мешает диагностике ХВДП у данной подгруппы пациентов. Большое значение имеет иммунокомпетентность пациентов. Так, если у пациента обнаруживается наличие CD4 200 и более клеток на мм³, то его иммунная система способна формировать аутоиммунный ответ. Если же клеток менее 200 на мм³, то в большей степени стоит задуматься о наличии у пациента инфекции или онкологического осложнения. Окончательное решение в отношении диагноза дает нейрофизиологическое обследование. Электронейромиография (ЭНМГ) при ВИЧ-ассоциированной полиневропатии выявляет аксональное, дистальное, преимущественно сенсорное поражение, что проявляется в уменьшении амплитуды потенциала сенсорного ответа, в умеренном и симметричном снижении скорости проводимости или умеренно повышенные задержки F-волны или H-рефлексов. Игольчатая ЭМГ обычно регистрирует минимальные изменения, но может выявлять спонтанную активность и изменения двигательной единицы, соответствующие денервации и реиннервации.

Нами в течение 2 лет наблюдался пациент М, 37 лет. Впервые поступил в отделение неврологии с жалобами на онемение и слабость в конечностях, также с вовлечением проксимальных мышц ног. Жалобы появились год назад, слабость постепенно нарастала, присоединились сильные боли в конечностях. В анамнезе ВИЧ, гепатит С, АРВТ-терапию не принимал. ЭНМГ-исследование верифицировало признаки демиелинизирующей полиневропатии, анализ ликвора

не выявил каких-либо значимых изменений. На основании клинических проявлений, результатов ЭНМГ и течения заболевания, пациенту был выставлен диагноз ХВДП и проведена терапия стероидами. Отмечался положительный ответ на пульс-терапию гормонами, что с большой вероятностью подтверждало наше предположение в отношении ХВДП.

Выводы: следует внимательно относиться к развитию полиневритического синдрома у пациентов с ВИЧ-инфекцией и включать в диагностический поиск диагноз ХВДП, так как у данной подгруппы пациентов возможно применение эффективной терапии, способной изменить течение аутоиммунной патологии.

ВЛИЯНИЕ H_2O_2 НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ У КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Хузахметова В.Ф.¹, Бухараева Э.А.¹, Ситдикова Г.Ф.².

¹ Казанский институт биохимии и биофизики - обособленное структурное подразделение ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

² Казанский Федеральный университет, Казань, Россия
e-mail: venerik87@mail.ru

В ходе развития организма повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) может стать причиной развития нейродегенеративных заболеваний, мышечной слабости. ГЦ известен как мощный окислитель, продуцирующий активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид анион (O_2^-) и перекись водорода (H_2O_2), влияющие на синаптическую передачу в центральной и периферической нервной системе. Для ликвидации АФК задействуются супероксиддисмутаза, каталазы и глутатионпероксидазы, чтобы предотвратить образование еще более реактивных гидроксильных радикалов ($-OH$), ведущих к апоптозу. На нервно-мышечном соединении мыши было показано, что H_2O_2 ингибирует или снижает (в зависимости от времени аппликации и концентрации) Ca^{2+} -зависимое вызванное и спонтанное освобождение квантов ацетилхолина, а предварительная инкубация в ГЦ значительно увеличивает ингибирующее действие H_2O_2 на спонтанную секрецию нейромедиатора. Однако какой эффект оказывает H_2O_2 на синаптическую передачу в ходе развития организма малоизучен.

Эксперименты проводили на животных, развивающихся в условиях пренатальной гипергомоцистеинемии (пищевая нагрузка метионином крыс при беременности и во время молочного вскармливания). Потомство развивалось в условиях окислительного стресса, индуцированного повышенным уровнем ГЦ в плазме крови самки и формирующегося плода. Наличие развившейся гиперГЦ контролировали по содержанию ГЦ в крови животных. На изолированном нервно-мышечном диафрагмальном препарате крыс с гиперГЦ, находящихся на разных стадиях развития (Р6, Р10 и взрослые особи), регистрировали потенциалы действия нервного окончания и одноквантовые вызванные и спонтанные токи концевой пластинки (ТКП) и сравнивали эти параметры с наблюдаемыми у животных контрольной группы. Аппликация H_2O_2 (300 μM) приводила к снижению частоты спонтанной секреции в синапсах всех животных с моделью гиперГЦ и взрослых животных контрольной группы. Однако на вызванную секрецию медиатора H_2O_2 не влияла. H_2O_2 не влияла на кинетику секреции взрослых крыс с моделью гиперГЦ, однако в синапсах новорожденных животных модельной группы аппликация H_2O_2 увеличивала количество вызванных ответов с короткими синаптическими задержками. Таким образом, анализ параметров секреции квантов ацетилхолина показал, что в нервно-мышечных синапсах животных с гиперГЦ высвобождение квантов медиатора стало более синхронным, при этом аппликация перекисного агента приводила к синхронизации секреции.

Можно заключить, что хроническое воздействие гомоцистеина приводит к кардинальным перестройкам синаптического аппарата крыс, особенно на ранних стадиях развития организма. Возможно, в модели гиперГЦ дополнительное окисление экзогенной H_2O_2 приводит к пролонгированию пресинаптического входа Ca^{2+} и последующему высвобождению удаленных везикул в развивающихся синапсах.

Поддержано грантом РФФ 14-15-00618.

АНАЛИЗ ПРЕМОРБИДНЫХ ФАКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ИМПРЕССИВНОЙ И ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ягунова К.В.

Казанский государственный медицинский университет

e-mail: yagunova.ks@gmail.com

В детской популяции частота встречаемости первичных расстройств речи варьирует от 5 до 15%, до 10% обращений к неврологу поликлиники связаны с жалобами на нарушения речевого развития. Проблемами речи занимаются специалисты разных областей (медицина, педагогика, психология, лингвистика), однако, схемы их взаимодействия недостаточно отлажены, зачастую запоздалая диагностика нарушений импрессивной и экспрессивной речи приводит к отсроченному началу терапии. Целью нашей работы стала разработка унифицированного подхода к диагностике и раннему выявлению речевых нарушений у детей раннего возраста. Обследовано 57 детей (30 мальчиков, 27 девочек) 3-4 лет (средний возраст 3 года 10 месяцев) детского дошкольного образовательного учреждения общеразвивающего вида. Проводилось анкетирование родителей, анализ данных психомоторного и соматического развития детей, акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка неврологического статуса по общепринятой методике. Диагностика речевых и неречевых психических функций, моторной сферы, описание строения речевого аппарата осуществлялись по специально разработанной Шкале оценки психомоторного и речевого развития детей раннего возраста. Все показатели выражены в баллах. Подсчёт производился по всем разделам Шкалы в целом, и по «Речевому блоку» в отдельности. В зависимости от набранных баллов и в соответствии с параметрами Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (МКФ-ДП) определялась степень недостаточности (функциональный класс – ФК). Детальная комплексная оценка обнаружила отклонения в развитии мелкой и крупной моторики: незначительной степени – 11 % детей (n=7), умеренной степени (ФК2) – 50% (n=28), 39% (n=22) – значимые расстройства, требующие специализированной коррекции (ФК3). 52% детей с ФК 2 и 3 не имели речевых нарушений (n=26). У остальных детей этих групп были выявлены изолированное нарушение экспрессивной речи и экспрессивно-рецептивное нарушение речи (дисфазия развития) – 20% (n=10) и различные формы дизартрий – 28% (n=14). Анализ анамнестических данных и анкетирования родителей выявил наличие факторов риска, оказывающих влияние на речевые нарушения: дисфазии развития – возраст матери старше 35 лет на момент рождения ребенка, ЭКО, анемия у матери во время беременности, отягощенный акушерский анамнез, использование соски дольше 1 года, двуязычие в семье; нарушения механизма звукопроизношения (различных видов дизартрий) – токсикоз во время беременности, кесарево сечение, искусственное вскармливание и частые (>4 раз) простудные заболевания ребёнка на 1-ом году жизни. Степень тяжести речевых

нарушений определяют: курение родителей, анемия у матери во время беременности, патология течения беременности и родов, искусственное вскармливание, использование соски дольше 1 года, мужской пол ребенка. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения диагностики процессов формирования речевых и неречевых психических функций уже на ранних этапах жизни ребёнка. Шкала оценки психомоторного и речевого развития детей раннего возраста позволяет комплексно оценить уровень развития ребёнка, на основании которого специалист может составить максимально индивидуализированную программу коррекции отклонений развития.

NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS: FUNCTIONS & STRUCTURE, OLD & NEW, BAD & GOOD

Victor Tsetlin

Department of Molecular Basis of Neurosignaling
Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
e-mail: victortsetlin3f@gmail.com

It is difficult to imagine present-day medicine without at least minimal knowledge about receptors and their **structure**: primary (amino-acid and nucleotide sequences) and spatial (secondary, tertiary, quaternary) and numerous functions ensuring healthy life of our organisms. “**Function**” means reception and transmission of signals and closely involves the interactions of a given receptor with many other partners. Impairments in the receptor are manifested in relations with partners and eventually result in diseases. Detailed knowledge of mechanisms of the “correct behavior” of receptors and pinpointing of those involved in disturbances resulting in pathologies at present is essential for design of new drugs. To solve such challenging tasks, many directions of the life sciences are attracted: biology, chemistry, genomics, transcriptomics and proteomics, metabolomics, microbiomics, connectome and interactome in combination with various physical methods (bioimaging, X-ray analysis and cryo-electron microscopy), plus bioinformatics and computer methods. These trends will be illustrated with nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs).

About 50 years ago nAChR from the electric ray *Torpedo* was the first receptor (implicated in the nervous signal transmission) isolated in the individual state, somewhat later it became the first with the subunits cloned and the first with the spatial structure determined (although with a low resolution) revealing the channel along the symmetry axis between the subunits. The beginning of this century was marked by “explosion” in the structural analysis of nAChRs and other, similar in structure, so-called Cys-loop receptors (GABA-A, 5HT-3 and glycine receptors): in 2000 the crystal structure of the water-soluble acetylcholine-binding protein (AChBP), an excellent model of ligand-binding domains (LBD) of all Cys-loop receptors, was solved and this helped to establish by cryo-electron microscopy at 4Å resolution the structure of *Torpedo marmorata* nAChR (2005). In 2012-2014 with high resolution the X-ray structures were solved for prokaryotic proteins ELIC and GLIC belonging to the Cys-loop family, while in 2014-2016 by X-ray and/or cryo-electron microscopy the spatial structures were elucidated for 5HT-3, GABA-A and $\alpha 4\beta 2$ nAChR of mammals, in some cases in complexes with agonists, antagonists or drugs. Thus, in these receptors considered as targets for various drugs (analgesics, anticancer or against nicotine addiction), the geometry of their binding sites which serve as precise targets for drug development is known.

Thus, the nAChR “**function and structure**” from the lecture title have been considered, as well as “**bad**” (muscle dystrophies and neurodegenerative diseases) and “**good**” (involvement in a wide range of normal physiological processes, from muscle contraction to cognitive capacities). “**Old and new**” mostly covers the author’s

research on neurotoxic peptides and proteins from different venoms[1-3]: alpha-bungarotoxin played a crucial role in the already mentioned identification and purification of nAChR, while the work of the author's group will be illustrated by earlier and very recent publications about alpha-conotoxins from poisonous *Conus* snails, about new types of snake venom neurotoxins and also about Ly6 proteins from mammals which have the same three-finger 3D structure as alpha-neurotoxins and differ in regulating the activity of various nAChR subtypes.

References

1. Tsetlin VI. Three-finger snake neurotoxins and Ly6 proteins targeting nicotinic acetylcholine receptors: pharmacological tools and endogenous modulators. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Feb;36(2):109-23.
2. Dutertre S, Nicke A, Tsetlin VI. Nicotinic acetylcholine receptor inhibitors derived from snake and snail venoms. *Neuropharmacology.* 2017 Dec;127:196-223.
3. Durek T, Shelukhina IV, Tae HS, Thongyoo P, Spirova EN, Kudryavtsev DS, Kasheverov IE, Faure G, Corringer PJ, Craik DJ, Adams DJ, Tsetlin VI. Interaction of Synthetic Human SLURP-1 with the Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Sci Rep.* 2017 Nov 30;7(1):16606.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА TRPV1 И ЕГО СВЯЗИ С МИГРЕНЬЮ

Якубова А.Ш., Хайрутдинова О.С., Нурхаметова Д.Ф., Давидюк Ю.Н., Ризванов А.А., Гиниатуллин Р.Г.

Казанский федеральный университет
e-mail: alionesity@gmail.com

Мембранные TRPV1 рецепторы, экспрессированные в нейронах тригеминальной системы, по современным данным, вовлечены в патогенез мигрени, наиболее частого неврологического расстройства. Активация данных рецепторов приводит к высвобождению генетически родственного кальцитонину пепетида (ГРКП), основного медиатора боли при мигрени, и развитию нейрогенного воспаления.

Существует предположение, что полиморфизм гена TRPV1, локализованного в 17p13 хромосоме, rs8065080 (1911A>G) играет важную роль в наследуемых изменениях восприимчивости боли.

Цель. Оценить наличие однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена TRPV1 у больных мигренью и здоровых лиц, а также выявить ассоциации ОНП гена TRPV1 и клинического проявления мигрени.

Материалы и методы. В исследование были включены 9 пациентов с диагнозом эпизодическая мигрень, установленным согласно диагностическим критериям мигрени по Международной классификации головной боли III пересмотра (2013), и 45 здоровых лиц как контрольная группа. Для уточнения диагноза эпизодической мигрени у пациентов проводился сбор анамнеза, включая подробную характеристику приступов: наличие/отсутствие ауры, частоту, интенсивность болевого синдрома, для объективизации, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). ДНК из крови выделяли фенол-хлороформным методом с помощью набора реактивов производства «Литех» (Россия) согласно методике производителя.

Определение ОНП гена TRPV1 1911A>G проводили методом аллель-специфичной ПЦР с использованием разработанной нами двухпраймерной тест-системы. Продукты амплификации детектировали методом гель-электрофореза в 1% агарозном геле. Генотипы определяли по наличию аллель-специфичных ПЦР-продуктов.

Результаты. По результатам проведенной аллель-специфичной ПЦР установлено, что частоты генотипов в контрольной группе равны: гомозиготы AA – 35.6%, гетерозиготы AG – 40.0%, гомозиготы GG – 24.4%. Среди пациентов с эпизодической мигренью частоты генотипов составили: гомозиготы AA – 33,3%, гетерозиготы AG – 33,3%, гомозиготы GG – 33,3%. Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о преобладании AG и AA генотипов в контрольной группе, по сравнению с группой пациентов с мигренью. Однако малая численность данной группы не позволяет сделать однозначный вывод. Для получения более достоверных результатов планируется продолжить исследования на большей выборке пациентов с мигренью.

Выводы. По результатам предварительных исследований полиморфизма 1911A>G в гене TRPV1 в группе больных мигренью наблюдается более высокая частота генотипа GG и более низкая частота генотипов AA и AG по сравнению с контрольной группой. Необходимо проведение дополнительных исследований для проверки этой гипотезы.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ЭНДОЦИТОЗА СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В ДВИГАТЕЛЬНОМ НЕРВНОМ ОКОНЧАНИИ МЫШИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗНЫХ ТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Ярмиев И.З., Яковлева О.В.

Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань
e-mail: yarmiev82@gmail.com

Сахарный диабет (СД) — это группа эндокринных заболеваний, которая развивается вследствие недостаточности гормона инсулина. Самое распространенное осложнение в нервной системе при сахарном диабете это нейропатии, связанные с поражением нервов. Нейропатии характеризуются мышечной слабостью, уменьшением чувствительности, параличами и атрофией мышц. Большое значение для лечения и профилактики СД имеет экспериментальная диабетология.

Целью работы было исследование процессов эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании мышцы при моделировании СД разных типов. Эксперименты проводили на изолированных нервно-мышечных препаратах диафрагмальной мышцы лабораторных мышей. Для исследования процессов эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании использовали флуоресцентный маркер FM 1-43, который обратимо связывается с пресинаптической мембраной и во время эндоцитоза оказывается внутри нервной терминали («Загрузка» красителя). «Загрузку» красителя FM 1-43 осуществляли по стандартному протоколу: полная «загрузка» или full (FM 1-43 присутствовал в растворе 1 мин во время стимуляции с частотой 50 Гц и 7 мин после её окончания).

Экспериментальный сахарный диабет I типа вызывали однократной инъекцией аллоксана (250 мг/кг), либо стрептозоцина (80-100 мг/кг), контрольным животным вводился физиологический раствор в эквивалентных объёмах. Измерение уровня глюкозы в крови проводили каждые 10 дней после инъекций и на 45 день животные с уровнем глюкозы выше 9 ммоль/л выводились из опыта.

Экспериментальный сахарный диабет II типа вызывали инъекцией стрептозоцина (100мг/кг) и никотинамид (100 мг/кг) за 15 минут до введения стрептозоцина. Никотинамид останавливает процесс разрушения β -клеток поджелудочной железы.

У контрольных животных при добавлении FM 1-43 на весь период во время стимуляции и после её окончания свечение нервных терминалей составило 87 ± 20 е. (n=12). У животных с аллоксановым сахарным диабетом свечение нервных терминалей «загрузка» красителя достоверно увеличивалось (99 ± 20 е., n=11, $p < 0.05$)

Аналогичные результаты мы получили и при анализе «загрузок» у животных со стрептозоциновым СД (102 ± 20 е., n=9, $p < 0.05$)

У животных со стрептозоциновым СД II типа с предварительной инъекцией никотинамида свечение нервных терминалей достоверно снижается до 74 ± 20 е., n=6, $p < 0.05$.

Несмотря на увеличение глюкозы в крови животных во всех трёх моделях СД и её длительное влияние на нервно-мышечный аппарат, механизмы патологического влияния на эндоцитоз синаптических везикул отличаются при СД I и II типа и требуют дальнейшего изучения

Научное издание

«ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА: ВЫЗОВ XXI ВЕКА»

**СБОРНИК ТЕЗИСОВ
МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ – ШКОЛЫ МОЛОДЫХ
УЧЁНЫХ
(16-17 МАЯ 2018 г.)**

Подписано в печать 24.08.2018 г. Формат 60x1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная.

Тираж 250 экз. Заказ А180824.