



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



II Российская конференция
«ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА –
ВЫЗОВ XXI ВЕКА»,

посвященная 170-летию со дня рождения
профессора Н.А. Миславского

14-15 ноября 2024 г.

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Казань, 2024



**Казанский государственный медицинский университет
Академия наук Республики Татарстан
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
Казанский (Приволжский) федеральный университет
Физиологическое общество им. И.П. Павлова**



**II Российская конференция
«ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА – ВЫЗОВ XXI ВЕКА»,**

**посвященная 170-летию со дня рождения
профессора Н.А. Миславского**

*Казанский государственный медицинский университет
14-15 ноября 2024 г.*

Сборник тезисов

Казань, 2024

УДК 616.873(082)
ББК 56.127.7,3я431
В87

В87 II Российская конференция «Заболевания мозга – вызов XXI века», посвященная 170-летию со дня рождения профессора Н.А. Миславского, 14-15 ноября 2024 г.: Сборник тезисов. – Казань: ИД «МедДоК», 2024. – 100 с.

*Сборник издан с авторского листа, без редактирования.
Организаторы не несут ответственности за мнения авторов,
достоверность и результаты, изложенные в публикациях.*

ВКЛАД ПРОФЕССОРА Н.А. МИСЛАВСКОГО В РАЗВИТИЕ НЕЙРОНАУК

Мухамедьяров М.А., Зефиоров А.Л.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

В 2024 году исполнилось 170 лет со дня рождения выдающегося отечественного физиолога, заведующего кафедрой физиологии, декана Медицинского факультета Казанского университета, члена-корреспондента АН СССР Николая Александровича Миславского (1854-1928).

Н.А. Миславский родился 20 апреля 1854 года в Екатеринбургской губернии в семье именитого уральского врача А.А. Миславского. В 1871 году Николай Миславский окончил с серебряной медалью Екатеринбургскую гимназию и поступил на медицинский факультет Казанского университета. В университете Миславский начал заниматься научной работой под руководством физиолога Н.О. Ковалевского и гистолога К.А. Арнштейна. В 1876 году Миславский начал работу в должности сверхштатного ассистента при кафедре физиологии. В 1891 году после безвременной кончины Н.О. Ковалевского, Н.А. Миславский утверждается экстраординарным профессором, заведующим кафедрой физиологии и руководителем физиологической лаборатории Казанского университета.

К ключевым научным темам исследований Н.А. Миславского и его учеников относится периферическая иннервация органов и тканей, изучение локализации нервных центров в мозге, физиология и морфология вегетативной нервной системы, вопросы рефлекторной регуляции кровообращения. В первый период своей научной деятельности (до 1892 г.) Миславский основное внимание уделял изучению физиологии центральной нервной системы. Открытием мирового уровня стало определение Миславским локализации дыхательного центра в продолговатом мозге. Кроме того, вместе с В. М. Бехтеревым он показал влияние коры головного мозга на работу целого ряда внутренних органов. Во второй период научной деятельности (1892 – 1909 гг.) Н. А. Миславским и его учениками проведены широкие исследования по изучению влияния периферической иннервации на деятельность различных органов и

систем, впервые было описано влияние сосудорасширяющих нервов на некоторые внутренние органы. Исследования Н.А. Миславского, его учеников и сотрудников, посвященные механизмам нервно-гуморальной регуляции в последующем привели к развитию теории взаимосвязи коры головного мозга и внутренних органов (К. М. Быков) и гуморальной теории передачи возбуждения (А. Ф. Самойлов, А. В. Кибяков). В лаборатории Н.А. Миславского было защищено 37 докторских диссертаций, под его руководством было выполнено более 150 научных работ. Многие из его учеников впоследствии стали знаменитыми физиологами и врачами, основавшими свои научные школы: академик К.М. Быков, академик АМН СССР И.П. Разенков, член-корр. РАМН А.В. Кибяков, академик АМН СССР В.В. Чирковский, академик АМН СССР А.В. Вишневский, проф. С.С. Зимницкий, проф. А.Г. Терегулов, проф. Н.К. Горяев и другие.

В ознаменование 50-летия научной и общественной деятельности Н.А. Миславскому в 1926 году было присвоено звание Заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1927 году по представлению академика И.П. Павлова Н.А. Миславский был избран член-корреспондентом АН СССР. Через несколько месяцев после кончины Н.А. Миславского его именем была названа улица в центре Казани.

Николай Александрович Миславский был одним из наиболее ярких и талантливых представителей Казанской физиологической школы, обогатившим отечественную и мировую науку целым рядом научных открытий первоочередного значения в области физиологии и нейронаук. Под его руководством кафедра физиологии окончательно оформилась в самостоятельную научную школу, занимающую передовые позиции в России. Научные направления, основанные Н.А. Миславским, нашли достойное продолжение в работах его талантливых учеников, работавших и основавших свои научные школы в разных городах России.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ МОЗГА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

Нейродегенеративные заболевания – одна из наиболее значимых проблем неврологии и медицины в целом, что обусловлено драматическим увеличением распространенности данной патологии на фоне неуклонного старения населения развитых стран мира. При изучении молекулярного патогенеза основных нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции и др.) большое внимание в последние годы уделяется нарушению возраст-зависимых механизмов метаболической пластичности головного мозга и, в первую очередь – формированию локальной инсулинорезистентности вещества мозга. В докладе будут обобщены современные экспериментальные и клинические данные о биомаркерах, патофизиологии, факторах риска и прогрессирования нарушений метаболической пластичности мозга при нейродегенерации. Новым этапом в разработке мер борьбы с этой группой заболеваний является применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида и других препаратов с противодиабетическим и системным действием, имеющих отчетливый нейропротекторный потенциал.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТЕИНОПАТИЙ ПРИ ПОИСКЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Небогатиков В.О., Чапров К.Д., Устюгов А.А.

Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН,
г. Черноголовка

В настоящее время разработка и поиск лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний является актуальной задачей для научных групп и фармацевтических

компаний. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году до 80 миллионов человек будут страдать от заболеваний, связанных с деменцией. Финансовое бремя, связанное с обеспечением больных нейродегенеративными заболеваниями, оценивается в 2,8 триллиона долларов. Одной из причин неудач в разработке новых препаратов является сложность понимания молекулярных механизмов, вызывающих патологические состояния при нейропатологиях. Для снижения рисков и более глубокого понимания этих механизмов необходимо использовать адекватные модели. Большинство нейродегенеративных заболеваний связаны с дисфункцией белка, поэтому для их изучения можно использовать модели на животных. В докладе представлены исследования и препараты, разработанные в Институте физиологически активных веществ РАН, которые были протестированы на моделях протеинопатий. Особое внимание уделяется линиям мышей, которые представляют интерес для разработки препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Это мыши с мутациями в генах APP и PSEN1, которые отвечают за формирование амилоидных отложений, вызывающих нарушения памяти и когнитивные отклонения. Также используются мыши с трансгенным человеческим геном белка тау, который в норме отвечает за формирование и стабилизацию микротрубочек, а в мутантной форме P301S приводит к формированию тау-положительных отложений, вызывающих двигательные отклонения, тремор и потерю ориентации. При моделировании симптоматической картины бокового амиотрофического склероза была создана линия мышей с эктопной экспрессией укороченной изоформы РНК/ДНК связывающего белка FUS. У животных наблюдается постепенное накопление FUS-положительных отложений в нейронах спинного мозга, что приводит к их гибели и потере функции, вызывая парезы и параличи на поздних стадиях заболевания. Следует отметить, что ни одна из используемых моделей не воспроизводит полностью картину заболевания человека. Однако моделирование отдельных звеньев патологии и оценка эффективности препаратов значительно повышают понимание молекулярных механизмов действия и позволяют выявить потенциальные лекарственные средства. Работы по оценке влияния внеклеточных везикул, полученных из глиальных клеток предшественников человека на модели 5xFAD выполнены при финансовой поддержке РФФИ (23-15-00362).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ, ВЫЗВАННЫЕ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Брежестовский П.Д.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Эпилепсия – это группа сложных неврологических расстройств, характеризующихся повторяющимися непроизвольными припадками, вызванными аномальной синхронизированной активацией нейронов в головном мозге.

Особую группу представляют типы эпилепсий, имеющих генетическое происхождение. Исследования последних десятилетий выявили причину различных синдромов эпилепсии, вызванных несколькими генетическими изменениями, начиная от точечных мутаций и заканчивая хромосомными перестройками.

Из них следует выделить мутации в генах, кодирующих ионные каналы, которые играют фундаментальную роль в передаче сигналов в нервной системе организмов. Это, прежде всего, субъединицы потенциал-управляемых натриевых, кальциевых и калиевых каналов, опосредующих генерацию и распространению потенциалов действия, а также ионотропные рецепторы ГАМК, глутамата (NMDA) и ацетилхолина, регулирующие и обеспечивающие синаптическую передачу. Усиление или ослабление активности этих белков, приводит к аномальной генерации и распространению потенциалов действия, а также нарушению возбудимости в нейрональных сетях и возникновению эпилептических кризов. Одним из типов генетических эпилепсий является синдром Драве – редкая форма эпилепсии, сопровождающаяся нарушениями психомоторного и неврологического развития. Первоначально болезнь была описана в 1978 году как тяжелая миоклоническая эпилепсия младенческого возраста. Аналогичные патологии были описаны во многих странах планеты. Было также обнаружено, что этот тип эпилепсии не ограничивается младенчеством и детством, а сохраняется на протяжении всей взрослой жизни.

Генетическое происхождение этой формы эпилептической энцефалопатии впервые обнаружили в 2001 году, когда было установлено, что у всех участвовавших в исследовании детей с синдромом Драве имеются мутации в гене SCN1A, кодирующим

альфа 1 субъединицу натриевого канала (Nav1.1). Этот канал имеет низкий порог активации, быструю активацию и медленное восстановление после инактивации. Он играет ключевую роль в инициации и генерации повторных запусков потенциалов действия в нервной системе организмов. Поэтому изменение его функциональных свойств или нарушение его нормальной экспрессии приводит может приводить к патологическим последствиям.

В докладе будут описаны другие виды эпилептических синдромов, вызванных мутациями ионных каналов в центральной нервной системе человека.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЭПИЛЕПСИИ: ВЗГЛЯД ИЗ ЛАБОРАТОРИИ

Зайцев А.В.

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

По оценкам ВОЗ 50-65 миллионов людей в мире страдает от эпилепсии. Несмотря на успехи в создании новых противосудорожных препаратов, полного избавления от припадков не удается достичь почти у трети больных.

Одним из перспективных подходов к лечению эпилепсии может стать генная терапия. Так как эпилептическая активность обусловлена нарушением баланса возбуждения и торможения, то усилия исследователей направлены в первую очередь на регуляцию возбудимости нейронных сетей. Первоначально, основные подходы были основаны на гиперэкспрессии ингибирующих пептидов, таких как галанин или NPY, или подавлении возбудимости нейронов путем гиперэкспрессии в них калиевых каналов. Однако эти воздействия должны быть хорошо рассчитаны и строго дозированы, так как скорректировать экспрессию в дальнейшем сложно. При недостаточной экспрессии противосудорожный эффект не достигается, а при избыточной – происходит нарушение функционирования нейронных сетей.

Определенные преимущества могут иметь подходы, при которых воздействие на возбудимость нейронов в эпилептическом

очаге можно контролировать как например при оптогенетическом и хемогенетическом подходах. Оптогенетика использует свет для изменения возбудимости определенных популяций нейронов и, более того, может быть использована в парадигме биологической обратной связи, при которой источник света активируется только при риске генерации судорожной активности. Однако в оптогенетическом подходе есть ряд технических сложностей с подведением источника света и риск развития иммунного ответа на экспрессию чужеродных родопсинов.

Хемогенетический подход основан на модификации эндогенного рецептора или продукции модифицированного химерного рецептора, который отвечает на небольшую экзогенную молекулу. Сейчас получены модифицированные ионотропные (никотиновые, серотониновые (5-HT₃), ГАМКа, глициновые и др.) и некоторые метаботропные рецепторы. Например, основной хемогенетический метод, применяемый при эпилепсии, основан на использовании сконструированных рецепторов, активируемых исключительно специфическими экзогенными молекулами (*designer receptors exclusively activated by designer drugs, DREADD*). Они представляют собой модифицированные метаботропные мускариновые рецепторы или каппа-опиоидные рецепторы. DREADD человеческого мускаринового рецептора активируются не ацетилхолином, а специфическими лекарственными средствами, такими как клозапин-п-оксид или оланзепин. Дозу этих лекарств можно менять, что позволяет подавить судороги без существенных побочных эффектов.

Появление большого спектра методов генной терапии эпилепсии, доказавших свою эффективность на моделях, позволяет предположить, что введение их клиническую практику станет возможно в ближайшие годы.

Финансирование: поддержано грантом на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2024-548.

ЛИПИДНЫЕ РАФТЫ. РОЛЬ В КЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

Петров А.М.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань
Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Липидные рафты представляют собой динамичные микродомены (размером около 10-200 нм), которые создаются в основном благодаря взаимодействию сфинголипидов, содержащих остатки длинных насыщенных жирных кислот, с молекулами холестерина. Специализированные белки (флотилины, кавеолы, тетраспанины, стоматины, MPP1 и др.), а также актиновый цитоскелет принимают участие в формировании мембранных микродоменов. В липидных рафтах молекулы упакованы плотнее и более ограничены в подвижности, чем в окружающей более жидкой мембране. Это создает предпосылки для формирования в пределах липидных рафтов целых сигнальных комплексов, включающих рецепторы, сигнальные ферменты, ионные каналы, белки, обеспечивающие экзоцитоз и эндоцитоз. Кроме того, липидные микродомены внешнего монослоя плазматической мембраны могут упорядочивать липиды внутреннего монослоя, кластеризуя фосфоинозитиды, важные сигнальные фосфолипиды, на обращенной к цитозолю стороне мембраны. Липидные рафты участвуют в формировании контактов плазматической мембраны и эндоплазматической сети, что важно для регуляции транспорта липидов и кальциевой сигнализации. Воздействие многих гормонов, паракринных и аутокринных молекул, а также нейропептидов и нейромедиаторов запускают сигнальные процессы, которые, по крайней мере частично, связаны с липидными рафтами. В свою очередь, нарушение целостности рафтов или, наоборот, чрезмерная стабилизация рафтов и их слияние в большие (сотни нанометров до микрометра) липидные платформы, значительно влияет на внутри- и межклеточную коммуникацию. В клетке существуют механизмы контроля стабильности / целостности липидных рафтов, которые зависят как от клеточного гомеостаза холестерина и сфинголипидов, так и от активности ферментов, метаболизирующих компоненты рафтов (сфингомиелиназа, церамидаза, холестерин оксидаза,

холестерин 24-гидроксилаза). Таким образом, формирование липидных рафтов и регуляция их стабильности являются одними из ключевых процессов в клеточной сигнализации. Главными ограничениями исследований липидных микродоменов остаются отсутствие широкодоступных методов для визуализации липидных рафтов, а также недостаток фармакологических инструментов для селективной модуляции стабильности липидных микродоменов.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ МИГРЕНИ: РОЛЬ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В СЕНСИТИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АФФЕРЕНТОВ

Ситдикова Г.Ф.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Мигрень – хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися приступами головной боли и часто сопровождающееся вегетативными и сенсорными нарушениями. Несмотря на то, что триггерами мигрени считаются процессы, происходящие в центральной нервной системе, в основе возникновения болевого ощущения лежит активация периферических афферентов тригеминального нерва. Повышение уровня гомоцистеина в плазме является фактором, повышающим риск возникновения и тяжесть приступов головной боли при мигрени.

В экспериментальных моделях доказана связь гипергомоцистеинемии (гГЦ) и развитии поведенческих и электрофизиологических коррелятов мигрени у животных. В модели мигрени вызванной введением нитроглицерина крысы с гГЦ проявляли более быстрые изменения порогов механической чувствительности и времени, проводимого в светлой камере в тесте темно-светлая камера. Анализ периферических механизмов мигрени показал повышение возбудимости афферентов тройничного нерва и нейронов, изолированных из тройничного ганглия крысы. Кроме того, в условиях хронической гГЦ показано усиление электрической активности афферентов тройничного нерва и кальциевых ответов нейронов и сателлитных клеток на АТФ, что указывает на повышение экспрессии/активности ионотропных и метаботропных рецепторов в

периферическом звене тройничного нерва, и может лежать в основе сенситизации. Наконец, нами показано усиление дегрануляции тучных клеток у крыс с гГЦ, что является дополнительным фактором способствующим нейрогенному воспалению в тригемино-васкулярной системе. Повышение уровня маркеров воспаления и окислительного стресса наряду с нарушением гематоэнцефалического барьера при гГЦ также может способствовать развитию мигрени.

Таким образом, гГЦ приводит к усилению АТФ-зависимых механизмов, участвующих в регуляции возбудимости тригеминоваскулярной системы, что приводит к локальному нейровоспалению в области менингеальных оболочек и сенситизации афферентов тройничного нерва. Полученные данные позволяют предложить гомоцистеин как один из биомаркеров мигрени, определение которого может прогнозировать появление головных болей, частоту и тяжесть приступов. Работа поддержана грантом РФФИ №20-15-00100

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

*Петров К.А.¹, Krejci E.², Ленина О.А.¹,
Нуруллин Л.Ф.³, Самигуллин Д.В.³*

¹Институт органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

²Университет Парижа, г. Париж, Франция

³Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Нервно-мышечный синапс (НМС) является синапсом химического типа, в котором в качестве основного нейромедиатора выступают молекулы ацетилхолина (АХ). Однако известно, что помимо АХ в НМС секретируются и другие классические нейромедиаторы, играющие роль модуляторов секреции АХ. Недавно нами было обнаружено, что активация $\alpha 7$ -холинорецепторов перисинаптических шванновских клеток в НМС мышцы вызывает секрецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК, активируя

метаботропные ГАМК-В рецепторы, запускает снижение секреции АХ. Проведенный анализ литературы позволил нам высказать гипотезу о том, что вклад исследуемого пути ауторегуляции секреции АХ в результате нейроглиальных взаимодействий может быть выражен у мышей с мутацией гена коллагена Q (ColQ), а также у мутантных мышей с моделью бокового амиотрофического склероза (БАС). ColQ – специфический коллаген, выполняющий функцию якорной субъединицы для молекул ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в НМС. В настоящее время описано порядка 40 мутаций в гене ColQ. Большинство из данных мутаций приводит к развитию врожденного синдрома мышечной слабости, вызванного недостатком активности АХЭ в НМС. Нами было показано, что блокада ГАМК-В рецепторов у мышей с мутацией ColQ приводит к значительному снижению степени падения амплитуды синаптических потенциалов, вызванных высокочастотной стимуляцией двигательного нерва.

БАС – тяжелое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей функциональности периферических мотонейронов. На ранних стадиях больные БАС страдают от мышечной слабости. По мере прогрессирования заболевания наступает потеря моторики и инвалидизация. Течение болезни неблагоприятное и в большинстве случаев приводит к смерти. Нами было обнаружено, что терапия блокатором ГАМК-В рецепторов у мышей с генетической моделью БАС (Fus (dhFUS (1-359))) значительно снижала прогрессирование симптомов мышечной слабости в тесте оценки времени активного бега на тредбане. Работа поддержана грантом РФФ № 24-15-00249.

ДИСФУНКЦИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ В МОДЕЛИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Мухамедьяров М.А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся гибелью мотонейронов спинного и головного

мозга. Отсутствие эффективных способов лечения делает БАС серьезной медико-социальной проблемой современного общества. Необходимо отметить, что достигнут значительный прогресс в понимании механизмов патогенеза БАС. В частности, установлено, что дисфункция и деструкция нервно-мышечных синапсов является одним из ранних и важнейших событий в патогенезе БАС. При этом молекулярные механизмы дисфункции нервно-мышечных синапсов при БАС (и в модели БАС) остаются недостаточно изученными.

Нами были исследованы механизмы развития дисфункции нервно-мышечных синапсов в моделях БАС на FUS- и mSOD1-трансгенных мышцах. Было установлено, что в модели БАС уже на досимптомной стадии патологии наблюдается изменение экспрессии ряда синаптических белков, уровня вызванной секреции нейромедиатора, дизрегуляция пресинаптического везикулярного нарушения и другие изменения. Кроме того, была изучена возможность коррекции нарушений, наблюдающихся на уровне нервно-мышечного синапса, при помощи инновационных, экспериментальных терапевтических подходов в модели БАС.

Полученные результаты значительно расширяют наши представления о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза БАС.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00438, <https://rscf.ru/project/23-15-00438/> .

НЕЙРОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ТЕХНОЛОГИЯМ КОРРЕКЦИИ

Ким К.Х.

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М.Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

Проект «Применение современных нейротехнологий для исследования механизмов регуляции и компенсации патологий возбудимости нервной системы» направлен на трансляцию результатов фундаментальных исследований механизмов работы

мозга в новые нейротехнологии для медицины. Ученые из Санкт-Петербурга, Москвы и Новосибирска объединили усилия для достижения пяти ключевых целей:

1. Нейрогенетические подходы к эпилепсии: Исследуются возможности использования генно-инженерных вирусных векторов для коррекции патологий возбудимости нервных клеток при эпилепсии. Основное внимание уделяется разработке вектора на основе гена кальций-активируемого калиевого канала KCa3.1 (KCNN4), который будет направленно экспрессировать гены в глутаматергических нейронах коры головного мозга.

2. Регуляция нейронной возбудимости: Исследуются эпигенетические механизмы, влияющие на долговременные изменения в нейронных сетях. Анализируются системы репарации ДНК в нейронах и глиальных клетках, а также рассматривается влияние глиальных клеток и секретируемых молекул на возбудимость нейронов. Это включает в себя изучение роли аполипопротеинов и эффективность синтеза поли(ADP-рибозы) в различных клетках.

3. Терапия атаксий: Разрабатываются фармакологические и нейрогенетические технологии для регулирования нарушений возбудимости нейронов Пуркинье в мозжечке. Поскольку эффективной терапии атаксий на сегодняшний день нет, проект предполагает разработку новых подходов, направленных на нормализацию гомеостаза кальция и восстановление функций клеток Пуркинье.

4. Создание новых препаратов: Исследуется возможность разработки новых классов препаратов для лечения эпилепсии и других судорожных состояний, связанных с гипервозбудимостью. Учитывается потребность в создании новых молекулярных мишеней и уникальных модуляторов для традиционных ионных каналов, что позволит преодолеть проблемы, связанные с существующими лекарствами и фармакорезистентностью.

Проект ставит перед собой масштабные задачи, нацеленные на улучшение диагностики, лечения и понимания механизмов патологий нервной системы, с акцентом на интеграцию новейших научных разработок в клиническую практику.

Исследование выполнено при поддержке гранта No075-15-2024-548 Министерства науки и образования Российской Федерации

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СУПЕРПАРАМАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В КЛЕТОЧНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ

Самигуллин Д.В.^{1,2}, Сибгатуллина Г.В.¹, Мустафина А.Р.³

¹Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ», г. Казань

³Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

В последние годы суперпарамагнитные наночастицы (SPIONs) стали одним из многообещающих средств для дистанционного и неинвазивного воздействия на клетки и межклеточную сигнализацию. SPIONs способны обеспечивать прецизионный контроль, служить селективными маркерами, влиять на процессы роста аксонов, а также дистанционно запускать механизмы активации нейронов. Использование флуоресцентных меток в SPIONs дает возможность с помощью оптических методов отслеживать поведение SPIONs внутри клеток. Кроме того, целенаправленное применение магнитного поля позволяет контролировать клеточную активность в дозированном режиме и даже инициировать генерацию потенциалов действия в отдельных клетках при помощи SPIONs. Наложение вращающихся магнитных полей позволяет воздействовать на опухолевые клетки, загруженные SPIONs, что является перспективным инструментом в терапии онкологических заболеваний.

В рамках настоящего исследования проверялась возможность использования новых синтезированных SPIONs для активации потенциал-чувствительных кальциевых каналов мотонейронов и целевого воздействия на раковые клетки. В исследовании использовались SPIONs с флуоресцентным комплексом $[Ru(dipy)3]^{2+}$, синтезированные в институте ИОФХ им. Арбузова. Исследования проводили на первичной культуре мотонейронов и клетках M-HELA.

С помощью фармакологического подхода анализировали пути эндоцитоза SPIONs в исследуемых клеточных линиях. Проникновение SPIONs в клетки M-HeLa становится заметным уже через 30 секунд инкубации за счет как кавеоллин-зависимого эндоцитоза, так и микропиноцитоза. Однако для интернализации SPIONs в клетки

культуры двигательных нейронов требуется более длительная инкубация (не менее 1 часа), обеспечиваемая динамин-зависимым эндоцитозом и макропиноцитозом. Анализ внутриклеточной колокализации показывает, что лизосомальный путь гораздо более выражен для клеток М-HeLa по сравнению с двигательными нейронами. Полученные различия в клеточных реакциях двух клеточных линий открывают новые возможности для применения SPIONs в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

Исследования показали, что представленные новые SPIONs можно использовать для магнитомеханического разрушения клеток М-HeLa при наложении вращающегося магнитного поля низкой частоты.

Для локальной манипуляции SPIONs в мотонейронах использовали электромагнитную иглу (ЭИ), которая позволяет адресно воздействовать на отдельные клетки, загруженные SPIONs. Применение флуоресцентного кальциевого красителя Fluo3 AM и фармакологического подхода позволило показать, что наложение магнитного поля, генерируемого ЭИ запускает вход кальция в клетки мотонейронов, преимущественно за счет активации Cav2.2 кальциевых каналов. Это может использоваться для запуска различных внутриклеточных сигнальных цепочек и позволяет неинвазивно управлять клеточной активностью.

Таким образом представленные новые многофункциональные суперпарамагнитные наночастицы являются перспективным инструментом в клеточной физиологии и терапии.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ризванов А.А.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань
Отделение медицинских и биологических наук,
Академия наук Республики Татарстан

На сегодняшний день проблема лечения нейродегенеративных заболеваний остается одной из наиболее актуальных в современной медицине. Многие из этих заболеваний являются наследственными и

связаны с мутациями в различных генах, что затрудняет их эффективное лечение традиционными методами. В отличие от классической фармакотерапии, которая направлена преимущественно на устранение симптомов и замедление прогрессирования заболевания, генная терапия позволяет воздействовать на его первопричину. Это достигается путем коррекции или замены мутированных генов, что открывает новые горизонты в лечении таких заболеваний, как спинальная мышечная атрофия, метахроматическая лейкодистрофия, GM2 ганглиозидозы и др.

Кроме того, генная терапия способна стимулировать процессы нейрорегенерации. Это особенно важно для восстановления функций нервной системы, поврежденных вследствие нейродегенерации или травм. Например, терапия с использованием вирусных векторов для доставки генов может замедлить дегенерацию нейронов, восстанавливать утраченные функции и замедлять прогрессирование таких заболеваний, как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и другие генетические расстройства.

На сегодняшний день ведется активная разработка и клинические испытания различных подходов генной терапии, таких как CRISPR/Cas9 для редактирования генов и использование аденоассоциированных вирусов (AAV) для безопасной доставки генетического материала. Эти методы обладают потенциалом не только для патогенетического лечения наследственных нейродегенеративных заболеваний, но и для улучшения качества жизни пациентов с такими патологиями.

Таким образом, генная терапия представляет собой перспективное направление, которое не только позволяет воздействовать на причину нейродегенеративных заболеваний, но и стимулирует процессы восстановления поврежденной нервной системы. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. Проект № FZSM-2023-0011.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОТОНЕЙРОНОВ СПИННОГО МОЗГА

*Мухамедшина Я.О.^{1,2}, Агеева Т.В.¹, Давлетшин Э.Ф.¹,
Плотникова Е.А.¹, Шигапова Р.Р.¹*

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

В рамках настоящего исследования разработаны и апробированы аденоассоциированные вирусные векторы AAV-Hb9-LMO3-EYFP, AAV-hSyn-mCherry и AAV-CMV-GFP для оценки возможности селективной модификации нейронов спинного мозга с последующей целью использования их в качестве инструмента для нейромодуляции в терапии неврологических заболеваний. В процессе валидации плазмидные конструкции были проверены методом рестрикционного анализа, что подтвердило их генетические структуры, а также иммуноцитохимическим методом, что показало корректную экспрессию репортерных белков в клетках *in vitro*.

Для *in vivo* экспериментов аденоассоциированные вирусы 9 серотипа, содержащие соответствующие конструкции, были введены интратекально крысам на уровне L6-S1. На 7 сутки после инъекции вирусов экспрессия репортерных белков в различных сегментах спинного мозга и коре мозжечка оценивалась методом конфокальной микроскопии. Установлено, что промотор Hb9 обеспечивает высокую селективность экспрессии жёлтого флуоресцентного белка (EYFP) в мотонейронах IX пластинки спинного мозга, тогда как промотор hSyn вызывает экспрессию другого флуоресцентного белка mCherry преимущественно в нейронах пластинок IV-VIII и X, с минимальной экспрессией в пластинке IX. Промотор CMV демонстрирует значительно более низкую экспрессию зеленого флуоресцентного белка (GFP) по сравнению с другими конструкциями, однако экспрессия GFP также наблюдалась в клетках глии, особенно в областях, близких к месту инъекции.

Сравнительный анализ показал, что уровень экспрессии репортерных белков варьирует в зависимости от сегмента спинного мозга. В поясничных сегментах наблюдается максимальная экспрессия EYFP и mCherry, тогда как в грудных сегментах

количество трансдуцированных нейронов было минимальным ($p < 0,05$).

Функциональная активность люминопсина LMO3, введенного в составе конструкции AAV-Hb9-LMO3-EYFP, была подтверждена методом визуализации биолюминесценции с использованием целентеразина (CTZ). Максимальная биолюминесценция в спинном мозге наблюдалась в интервале от 10 до 30 минут после введения CTZ.

Полученные данные демонстрируют высокую тропность вирусного вектора к мотонейронам спинного мозга, а также подтверждают эффективность его использования для биолюминесцентной оптогенетической стимуляции, что открывает перспективы для дальнейшего применения в терапевтических подходах к лечению заболеваний центральной нервной системы. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23-75-10041 (<https://rscf.ru/project/23-75-10041/>).

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННЫХ В ДЕТСТВЕ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ

Мухина И.В., Кузьмина Д.М.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, г. Нижний Новгород

Стресс является распространенной причиной психоневрологических заболеваний человека, особенно аффективных расстройств, таких как депрессия, тревога, паника, фобии, расстройство адаптации и посттравматическое стрессовое расстройство. Неблагоприятные условия детства в форме жестокого обращения и пренебрежения широко распространены во всем мире и представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Поскольку изучение стресса на людях ограничено этически и методологически, модели на животных становятся оптимальным инструментом в исследованиях нейробиологии стресса.

В экспериментах на мышах линии C57BL/6 и мышей, гетерозиготных по гену *Suflr1*, который вовлечен в ключевые

процессы работы нейронов и синапсов, изучено влияние хронического стресса в инфантильном возрасте на формирование общей двигательной и исследовательской активности, социального поведения, выработки условных рефлексов, формирование рабочей памяти, тревожно-фобического состояния во взрослом возрасте. Выявлены механизмы изменения поведения мышей и их когнитивных способностей, связанные с формированием иммунного ответа, повышением уровня провоспалительных интерлейкинов, активации клеток микроглии, а также зависимость степени изменения поведения от генетической предрасположенности мышей.

ПОРОЖДЕНИЕ И ПОНИМАНИЕ СЛОВ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Худякова М.В.

Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики» Нижний Новгород

Введение. У пациентов, перенесших операцию на головном мозге, могут наблюдаться языковые нарушения, в том числе проблемы с порождением и пониманием слов. Известно, что различные части речи имеют различные представления в головном мозге. Мы исследовали динамику изменения нарушений порождения и понимания существительных и глаголов у пациентов до и после нейрохирургического вмешательства.

Метод. В исследовании приняли участие 86 пациентов (от 18 до 69 лет, средний возраст – 37,71; SD = 12,81), подвергшиеся хирургической резекции эпилептических очагов и опухолей головного мозга, находящимися близко к речевым зонам мозга. Все пациенты были протестированы с помощью Русского афазиологического теста (РАТ) в трех временных точках: до операции (1-2 дня), непосредственно после (3-5 дней) и в отсроченном послеоперационном периоде (3-4 месяца). Для исследования порождения слов были проанализированы результаты субтеста «Называние объектов» и «Называние действий», понимания слов – результаты субтестов «Понимание существительных» и «Понимание глаголов».

Результаты. Правильность порождения слов до операции составила 0,92 (SD = 0,15) для объектов и 0,94 (SD = 0,14) для действий, после операции – 0,71 (SD = 0,31) и 0,82 (SD = 0,24), в отсроченном послеоперационном периоде – 0,86 (SD = 0,17) и 0,92 (SD = 0,14) соответственно. Правильность понимания слов до операции составила 0,99 (SD = 0,05) для существительных и 0,97 (SD = 0,07) для глаголов, после операции – 0,95 (SD = 0,09) и 0,91 (SD = 0,14), в отсроченном послеоперационном периоде – 0,99 (SD = 0,03) и 0,97 (SD = 0,06) соответственно. Анализ с помощью критерия Фридмана и последующие попарные сравнения с помощью критерия Уилкоксона показали, что существует значимое ухудшение как понимания, так и порождения слов непосредственно после операции, а также значимое улучшение через несколько месяцев после операции. Правильность называния объектов в отсроченном послеоперационном периоде остается значимо более низкой по сравнению с предоперационным уровнем, в то время как называние действий и понимание существительных и глаголов восстанавливается до предоперационного уровня.

Выводы. В результате анализа данных было показано, что динамика восстановления различается для понимания и порождения, а также для называния объектов и действий.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ФЕНОТИПА МЫШЕЙ, ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ПО ГЕНУ *СУФ1*, ПОСЛЕ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В ИНФАНТИЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

*Кузьмина Д.М.¹, Прудникова Е.Ю.¹,
Еремеева Н.А.², Щелчкова Н.А.^{1,2}, Мухина И.В.¹*

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, г. Нижний Новгород

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
г. Нижний Новгород

Изучение социального поведения и связанных с ним процессов в нервной системе позволяет исследовать механизмы развития болезней человека, мешающих его социализации – например,

шизофрении. Известно, что развитие шизофрении начинается в ранние годы жизни человека, однако проявление симптоматики происходит в зрелом возрасте. Считается, что психические расстройства, в том числе шизофрения, являются нарушениями развития нервной системы, которые возникают в ранней жизни. Таким образом, необходимость понимания роли стресса в разные периоды развития является приоритетной, и особый интерес представляет изучение влияния хронического социального стресса на животных, являющихся генетической моделью нейropsychиатрических заболеваний. Целью работы явилось изучение влияния хронического стресса социального поражения в раннем постнатальном периоде на поведенческий фенотип самцов мышей, гетерозиготных по гену *Suñip1*.

Исследование проводилось на самцах мышей, гетерозиготных по гену *Suñip1* (далее – *Suñip1 +/-*), $n=24$. В качестве групп сравнения использовались самцы мышей линии C57Bl/6 дикого типа (далее – WT), $n=24$. Моделирование социального поражения осуществлялось по схеме «резидент – интродер» с 20 по 29 дни постнатального развития (ПР)). Контроль эксперимента осуществлялся путем использования групп интактных мышей аналогичного возраста и генотипа. Для мониторинга изменений поведенческого фенотипа на 31-36 дни ПР использовались следующие методики: тест «открытое поле», тест социального распознавания, тест объектного распознавания, исследование предстимульного торможения, формирование условного рефлекса пассивного избегания. Было показано, что хронический социальный стресс не оказывает влияния на двигательную и исследовательскую активность мышей *Suñip1 +/-*, однако мыши WT демонстрировали снижение данных показателей. Также было выявлено сохранение объектной памяти и социальной активности мышей *Suñip1 +/-* на фоне ухудшения данных параметров у мышей WT, однако показатели социальной памяти были снижены у обеих экспериментальных групп.

Таким образом, хронический стресс социального поражения оказывает различный эффект на животных в зависимости от генотипа, при этом частичный нокаут гена *Suñip1* сводит последствия стресса лишь к изменению социального поведения без воздействия на общие поведенческие характеристики.

ВКЛАД КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИЯ СПИНАЛЬНЫХ СОСУДОВ В РАЗВИТИЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

Аверчук Е.С.¹, Салмина А.Б.¹, Мухамедьяров М.А.²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

Введение: боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой тяжелое нейродегенеративное заболевание, которое приводит к прогрессирующему поражению двигательных нейронов и к летальному исходу. В настоящее время отсутствуют эффективные методы лечения БАС, что делает крайне актуальным исследование механизмов его патогенеза и разработку новых терапевтических подходов. Одним из важнейших факторов, влияющих на развитие БАС, является нарушение целостности гематоспинального барьера (ГСБ) и развитие нейровоспаления.

Цель исследования: изучение механизмов повреждения гематоспинального барьера и нейровоспаления при экспериментальном БАС и разработка новых терапевтических методов для коррекции указанных нарушений. **Задачи исследования:** оценить степень повреждения ГСБ и процессы ангиогенеза у животных с экспериментальной моделью БАС.

Методы исследования: Для оценки двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения мышей были сформированы четыре экспериментальные группы, включающие по шесть животных в каждой. Первая группа состояла из мышей дикого типа, представляющих контрольную выборку. Вторая группа включала мышей с моделью БАС без применения микровезикул. Третья группа представляла собой животных с моделью БАС, которым однократно вводились микровезикулы. В четвертую группу вошли мыши с моделью БАС, подвергшиеся двукратному введению микровезикул. Использовались тесты и оборудование: открытое поле, ротарод и грип-тест. Для изучения уровня экспрессии маркеров ангиогенеза и нейровоспаления использовали иммуногистохимический анализ по стандартному протоколу с первичными антителами к CD31, VEGFR1, IBA1 в срезах спинного мозга. Забор образцов спинного мозга проводился на 150-й день

постнатального развития. Путем препарирования был изолирован поясничный отдел спинного мозга. Впоследствии, с использованием криотома, были выполнены серийные срезы ткани толщиной 10 мкм, что обеспечило подготовку образцов для последующего гистохимического окрашивания.

Результаты: по данным исследований было выявлено, что в группе мышей с моделью БАС без лечения наблюдалось прогрессивное снижение показателей по мере развития заболевания. В группе с однократным введением микровезикул данное снижение оказалось менее выраженным по сравнению с первой группой. Наиболее значительное замедление ухудшения показателей было зафиксировано у животных во второй группе, где уменьшение показателей было менее выраженным как относительно группы с однократным введением, так и по сравнению с мышами, не получавшими лечение. Также нами оценена экспрессия маркеров клеток эндотелия в составе гематоспинального барьера – CD31, VEGFR1, а также маркера активированной микроглии – IBA1 – в образцах спинного мозга экспериментальных животных. Полученные результаты позволяют оценить вклад нарушения процессов ангиогенеза/барьерогенеза и нейровоспаления в патогенез БАС.

Заключение: расшифровка механизмов участия клеток эндотелия гематоспинального барьера в прогрессирование нейровоспаления при БАС актуально для разработки новых патогенетических обоснованных методов терапии этого нейродегенеративного заболевания.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00438, <https://rscf.ru/project/23-15-00438/> .

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТНОЙ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ ГРУППЫ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

Алексеева А.С., Ломтатидзе О.В.

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Изменение тонуса лицевой и жевательной мускулатуры, в том числе их гипо- и гипертонус, асимметрия по силе и амплитуде движений зачастую связывается в медицинской литературе с нахождением пациента в состоянии хронического стресса, нестабильным психоэмоциональным фоном, с одной стороны, и постуральным дисбалансом, с другой. По мнению авторов, асимметричный тонус жевательных мышц вызывает диспропорцию проприоцептивного потока, идущего в соответствующие сенсорные зоны коры головного мозга, что, в свою очередь, оказывает влияние на функциональную регуляцию моторных мышц. С этой точки зрения представляет научный интерес вопрос о применимости данной модели взаимосвязи моторных асимметрий жевательных мышц с общим нейромоторным развитием в онтогенезе, в частности на этапе формирования межполушарных связей у средних дошкольников.

В исследовании приняли участие 25 нормотипичных детей в возрасте 5-6 лет (средний возраст 5.7 года), 13 мальчиков и 12 девочек. Для регистрации биоэлектрической активности мышц применялся метод поверхностной электромиографии с использованием комплекса беспроводного мониторинга электрофизиологических сигналов “Колибри” (Нейротех, Россия, регистрационное свидетельство Министерства Здравоохранения РФ РЗН 2016/5020). Для фиксирования и обработки данных использовалась штатная программа “Нейротех миография”. Активность жевательной мускулатуры регистрировалась одновременно с двух групп мышц с двух сторон – собственно жевательных мышц и передних пучков височных мышц. Процедуру начинали с изучения биоэлектрической активности мышц в состоянии относительного физиологического покоя, затем проводили стандартизованную запись при максимальном волевом сжатии зубов. Выявленные асимметрии группы жевательных мышц не превышали

пределы физиологической нормы. Для определения уровня и типа нейромоторного развития ребенка применялись графические и моторные нейропробы.

Результаты работы показывают, что симметрия группы жевательных мышц значимо связана с моторным развитием дошкольников. В частности, асимметрия височных мышц сопровождается усиленным дрожанием руки при графомоторных пробах, уменьшением левых моторных индексов при движениях рук. Асимметрия собственно жевательных мышц проявляется параллельно увеличению количества ошибок по усвоению и переключению двигательных программ, снижению левых моторных индексов рук и ног.

Таким образом пилотное исследование подтвердило первоначальную гипотезу о взаимосвязи моторных асимметрий жевательных мышц с общим нейромоторным развитием дошкольников, что может являться следствием комплексного механизма контроля и регуляции данных функциональных систем, наличием единого опосредованного потока прямых и обратных связей, особенностей процессов формирования функциональных асимметрий. Дальнейшее развитие темы требует исследования базовых механизмов, лежащих в основе выявленных закономерностей, апробирования методик определения лицевых и жевательных асимметрий как маркера нейромоторного развития ребенка.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ФОНОВОЙ (ПОДПороГОВОЙ) ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕМОТОРНЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРЕДШЕСТВЕННИКА СИНТЕЗА СЕРОТОНИНА 5-ОКСИТРИПТОФАНА

*Арсланов А.И., Силантьева Д.И., Андрианов В.В.,
Дерябина И.Б., Гайнутдинов Х.Л.*

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань
Казанский физико-технический институт ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Серотонин является одним из широко распространенных и наиболее изученных медиаторов нервной системы. Известно, что серотонин играет важную роль в процессах обучения и формирования памяти, участвует в модуляции силы синаптической связи.

Целью данной работы было исследование действия предшественника синтеза серотонина 5-окситриптофана (5-НТР) на формирование условного оборонительного рефлекса у виноградной улитки. Для реализации данной цели была поставлена задача: провести анализ изменения фоновой активности премоторных интернейронов при формировании условного рефлекса аверзии к определенному виду пищи у виноградной улитки после аппликации 5-НТР.

Для выполнения поставленной задачи в данном исследовании использовали внутриклеточную регистрацию активности премоторных интернейронов париетальных ганглиев виноградной улитки *Helix pomatia* крымской популяции, LPa2, LPa3, RPa3и RPa2. Работы проводились на изолированном препарате подглоточного комплекса ганглиев. Электрофизиологические измерения проводились с применением стеклянных микроэлектродов, имевших сопротивление 5-15 МОм и заполненных раствором 2.5 М КСl. Добивались минимального уровня шумов при регистрации трансмембранного потенциала, что позволило обнаруживать возбуждающие постсинаптические потенциалы(ВПСП) с амплитудой от 0.3 мВ. ВПСП определялись визуально по характерной форме изменения мембранного потенциала, крутому переднему фронту и плавному снижению. Для исследования эффектов обучения на уровень и характер фоновой электрической активности нейронов, у

животных формировали условный рефлекс отвергания (аверзии) одного вида пищи (ПУОР, морковь), методика выработки которого описана нами ранее. Перед ежедневной сессией выработки ПУОР, за 30 минут до ее начала, животные получали инъекцию 5-НТР в дозе 10 мг/кг, в 0.1 мл физиологического раствора. Статистический анализ проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, результаты представлены в виде $M \pm SEM$, где M -среднее значение, SEM -стандартная ошибка среднего.

В фоновой электрической активности премоторных интернейронов наблюдались одиночные ВПСП различной амплитуды. Был проведен анализ частоты появления ВПСП у групп интактных животных ($n = 5$), животных после аппликации 5-НТР ($n = 5$) и у животных, которых обучали после аппликации 5-НТР ($n = 5$). Все наблюдаемые ВПСП были разделены по величине их амплитуды на интервалы: 1) от 0.3 до 0.5 мВ, 2) от 0.5 до 1.0 мВ, 3) от 1.0 до 1.5 мВ, 4) от 1.5 до 2.0 мВ, 5) от 2.0 мВ до порога. Было найдено, что частота появления ВПСП амплитудой от 0.3 до 0.5 мВ достоверно ($P < 0.05$) увеличивается в группе животных получавших 5-НТР и в группе животных, которых обучали после аппликации 5-НТР. Достоверных изменений в частоте появлений ВПСП остальных интервалов амплитуд обнаружено не было.

Таким образом, было найдено, что аппликация 5-НТР у виноградной улитки приводит к достоверному увеличению частоты появлений ВПСП амплитудой от 0.3 до 0.5 мВ. При этом наблюдается недостоверная тенденция к еще большему увеличению количества ВПСП этого интервала амплитуд после выработки ПУОР на фоне аппликации 5-НТР. Увеличение количества одиночных ВПСП в данном случае может говорить либо об увеличении количества ПД в соответствующих пресинаптических нейронах, либо об увеличении амплитуды ВПСП ранее не поддававшихся измерению. Предпринятый нами анализ подпороговой фоновой активности молчащих премоторных интернейронов оборонительного поведения виноградной улитки позволил найти изменения в синаптическом входе, связанные с воздействием предшественника серотонина 5-НТР, а также с выработкой условного оборонительного рефлекса пищевой аверзии на фоне аппликации 5-НТР.

ИЗУЧЕНИЕ АВТОНОМНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ НА ПРИМЕРЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Ахмадиева Л.А., Низамутдинов В.М., Мухамедьяров М.А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание (распространенность 2-4 на 100000), которое характеризуется поражением верхнего и нижнего мотонейронов с развитием соответствующих двигательных нарушений. Однако, на сегодняшний день известно о наличии немоторной симптоматики у пациентов с БАС, в том числе об автономной дисфункции. Признаки дизавтономии встречаются у приблизительно 75% пациентов с БАС, среди которых 40% имеют проблемы с мочеиспусканием. Существует необходимость в прицельном изучении данной группы людей в связи с найденной корреляцией между урологическими нарушениями и более короткой выживаемостью пациентов с БАС. Также такие проявления как недержание или задержка мочи могут значительно влиять на качество жизни пациентов, что делает этот вопрос более актуальным. Учитывая разноуровневое поражение нервной системы при данной патологии, возникают трудности в определении структур, задействованных в развитии симптомов нижних мочевыводящих путей. Можно предположить, что патологические процессы происходят на одном или нескольких этапах контроля мочеиспускания: супрапонтинный уровень, мостовой центр мочеиспускания, околородопроводное серое вещество, инфрапонтинный/супрасакральные уровни, ядро Онуфа и инфрасакральные уровни.

В ряде исследований у пациентов с БАС описываются различные нарушения мочеиспускания: как симптомы накопления, так и опорожнения, или их сочетание. Необходимо соотнести эти данные с результатами патоморфологических материалов с целью более точного определения источника урологических нарушений. Патогенез бокового амиотрофического склероза остается до конца неизвестным. Ключевым механизмом патогенеза считается развитие хронического нейровоспаления. Его развитию способствует

накопление агрегатов патологической супероксиддисмутазы 1, FUS или TAR ДНК-связывающего белка 43 в мотонейронах и олигодендроцитах. Можно предположить, что аналогичные патологические процессы затрагивают и немоторные структуры, приводя к автономной дисфункции. Возможно, аномальные белковые агрегаты распространяются от клетки к клетке посредством антероградного аксонального транспорта. Однако, этот раздел патофизиологии БАС требует дальнейшего исследования, в связи с отсутствием достаточного количества данных.

Таким образом, урологические нарушения при БАС, и автономная дисфункция в целом, требуют дальнейшего изучения в связи с недостатком клинических и фундаментальных исследований. Определение механизмов патогенеза дизавтономии при БАС будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и, предположительно, приблизит к разработке новых способов увеличения продолжительности жизни.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 5-НТ2А И 5-НТ2В У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В МОДЕЛИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО РИНИТА В МИОКАРДЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ТКАНЯХ НОСА

Безбязов А.В., Абзалетдинова Г.Ф., Нигматуллина Р.Р.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Введение. Интраназальные адреномиметики (ИА) назначаются во время простудных заболеваний. При применении более 28 дней развивается медикаментозный ринит (МР). Предполагаемые механизмы МР: десенситизация α -АР и интерстициальный отек подслизистой основы. Механизм десенситизации при МР описан: уменьшение числа α -АР на поверхности клеточных мембран и нарушение связей с G-белком и развитием тахифилаксии. Известно, что эффекты активации адренергических и серотониновых рецепторов реализуются при участии G-белков. Серотониновые рецепторы 5-НТ2а, 5-НТ2в на поверхностной мембране клетки имеют

схожие посредники ИТФ и ДАГ как и для $\alpha 1$ -АР. Известен метод моделирования МР на взрослых крысах, когда авторы изучали местные осложнения гистологическим методом. Однако, не проводилось исследование экспрессии генов серотониновых рецепторов у неполовозрелых крыс.

Цель: у неполовозрелых крыс с моделью медикаментозного ринита определить экспрессию генов серотониновых рецепторов 5-НТ2а и 5-НТ2b в миокарде левого желудочка и тканях носа.

Задачи: 1. Воспроизвести модель медикаментозного ринита у неполовозрелых крыс. 2. Изучить материал методом ПЦР из биологических образцов в тканях носа и миокарде левого желудочка экспрессию генов 5-НТ2а и 5-НТ2b рецепторов.

Методы. Объектом исследования являлись неполовозрелые крысы-самцы линии Wistar от 63 до 70 дней (n=24). Животные были поделены на 2 группы – контрольная (n=12) и основная (n=12). Основной группе крыс капали в нос по капле називина в дозе 0,5 мг 3 раза в день в течение 28 дней. Контрольная группа получала физиологический раствор в нос в том же объеме и в те же дни. Выделение РНК. РНК получали из тканей носа и миокарда левого желудочка с использованием реагента для выделения суммарной РНК ExtractRNA и ингибитора РНКаз RiboCare. Хранили полученные образцы мРНК при -20°C. Выход РНК и чистоту препарата оценивали с помощью спектрофотометра Nanodrop Lite. Средняя концентрация мРНК, выделенная из тканей носа, составила $975,6 \pm 382,7$ нг/мкл. Обратная транскрипция и ПЦР в реальном времени. Синтез кДНК проводили с использованием набора реактивов MMLV RT kit и мРНК-матрицы в количестве 1 мкг согласно инструкции компании-производителя. Оценка уровня экспрессии генов выполнялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. В качестве референсного гена использовался GAPDH. Оценку результатов проводили на приборе CFX96 с использованием кДНК и коммерческой смеси для ПЦР 5x qPCRmix-HS SYBR в объеме 20 мкл. Каждый образец выполнен в двух повторностях. Расчет оценки уровня экспрессии генов проводили на основании сравнительной оценки величин порогового цикла с использованием метода 2- $\Delta\Delta C_t$.

Результат. Установлено существенное увеличение экспрессии гена 5-НТ2b серотониновых рецепторов в миокарде у крысят основной группы 3,20 (2,59-3,96) относительно контроля 1,00 (0,71-1,42) $p=0,0069$. Уровень экспрессии серотониновых рецепторов 5-

HT2a и 5-HT2b в тканях носа, 5-HT2a в миокарде не отличается от данных в контроле.

Выводы. У неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита уровень экспрессии генов 5-HT2b серотониновых рецепторов в миокарде увеличен в 3,2 раза относительно группы контроля.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417, <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ 5-ГИУК И СЕРОТОНИНА В МОНОКРОТАЛИНОВОЙ МОДЕЛИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В ПЕРСПЕКТИВЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Билалова Д.Ф., Нигматуллина Р.Р.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Введение. Серотонин или 5-гидрокситриптамиин (5-НТ), представляет собой важный нейромедиатор и гормон, играющий ключевую роль в регуляции множества физиологических процессов. Одним из ключевых факторов, способствующих развитию легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), является дисфункция эндотелия легочных сосудов, возникающая из-за нарушений в работе серотонинергической системы.

Эта гипотеза о роли серотонина в развитии ЛАГ была выдвинута на основе наблюдений за повышенным уровнем серотонина в плазме крови некоторых пациентов с первичной ЛАГ. Мы предполагаем, что 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК), являющаяся метаболитом серотонина, может служить биомаркером для диагностики и прогнозирования ЛАГ у детей.

Цель: изучить концентрацию 5-ГИУК и серотонина в плазме, тромбоцитах и моче у неполовозрелых крыс в монокроталиновой модели легочной артериальной гипертензии.

Методы. Экспериментальные крысы – самцы (n=60) линии Wistar в возрасте 4 недель. Группы 1, 2, 3, 4, 5 включают крыс с

однократным подкожным введением монокроталина (МСТ) (доза 60 мг/кг), через 1 день, 1, 2, 3, 4 недели соответственно после введения. Проведено: 1) трансторакальная ЭхоКГ, 2) определение уровня серотонина и 5-ГИУК в плазме и тромбоцитах методом ВЭЖХ, 3) исследование 5-ГИУК в моче методом ИФА.

Результаты. На следующий день после подкожного введения МСТ было зафиксировано статистически значимое увеличение концентрации 5-ГИУК на 77% и серотонина в плазме крови. В моче также наблюдалось значительное отличие в течение всего периода наблюдения. В плазме в течение двух недель концентрация 5-ГИУК оставалась высокой (на 57% и 55% выше по сравнению с контрольной группой). Однако к 3-4 неделям она снизилась до $10,00 \pm 7,1$ пмоль/мл, в то время как в контрольной группе она увеличилась до $30,48 \pm 4,6$ пмоль/мл

Выводы. – С первых суток после введения МСТ наблюдается повышение уровня серотонина (5-НТ) и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови. При этом уровень 5-НТ в тромбоцитах также увеличивается, а уровень 5-ГИУК в моче достигает высоких значений ($p < 0,05$). Это соответствует доклинической стадии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Высокие концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови могут быть предикторами прогрессирования ЛАГ. Концентрация 5-ГИУК в моче коррелирует с тяжестью легочной артериальной гипертензии и является наиболее выраженным показателем степени заболевания. Это может служить периферическим маркером для оценки степени ЛАГ.

Источник финансирования. «Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417, <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>».

ЭФФЕКТЫ СОЕВОГО ЛЕЦИТИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ КЛЕТОЧНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ C57BL/6

*Болдырева Л.В.¹, Морозова М.В.¹, Медведева С.С.¹, Павлов К.С.¹,
Кожевникова Е.Н.², Морозова К.Н.³, Киселева Е.В.³*

¹Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск

²Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск

³Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

Соевый лецитин широко применяется в качестве нейропротекторного и гепатопротекторного препарата, а также повсеместно используется как эмульгатор в пищевой продукции. Таким образом, суммарная доза соевого лецитина в рационе современного человека может быть очень высокой. Соевый лецитин на 70% состоит из смеси фосфолипидов: фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола и фосфатидной кислоты. Фосфолипиды выполняют широкий спектр молекулярных и клеточных функций, а изменение их метаболизма связано с течением воспалительных процессов. Ранее мы показали, что хроническое воспаление кишечника у мышей вызывает нарушение поведения наряду с существенным увеличением содержания фосфолипидов в эпителиальных клетках кишечника, в частности фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты. Животные, получавшие такую смесь фосфолипидов с пищей, показали аналогичные изменения в поведении. Также, полученные нами ранее данные свидетельствуют о нарушении функции митохондрий в клетках кишечника этих животных.

В данной работе мы исследовали влияние длительного и кратковременного приема с пищей соевого лецитина на поведенческие характеристики и связанные с ними метаболические и молекулярно-клеточные процессы в нейронах мозга лабораторных мышей линии C57BL/6.

В результате как длительного, так и кратковременного, кормления здоровых лабораторных мышей линии C57BL/6 соевым лецитином были выявлены существенные отклонения в поведении. В социальных тестах животные не различали запахи самки и самца, тогда как распознавание несоциальных запахов сохранялось. Кроме

того, длительное, но не кратковременное, кормление лецитином приводило к изменению стереотипного поведения. Эти поведенческие изменения сопровождались изменениями уровней ряда метаболитов в мозге, выявленными методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения (ВЭХЖ-МС). Анализ методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) обнаружил значительные изменения структуры митохондрий, формы и размеров синаптических везикул и синаптической щели в клетках гипоталамуса и миндалевидного тела головного мозга животных, длительно получавших соевый лецитин. Кроме того, у таких животных наблюдалась высокая частота апоптоза и деградация клеточных мембран нейронов и глиальных клеток мозга.

Полученные результаты демонстрируют значительный эффект приёма высоких доз лецитина на функции ЦНС, регуляцию метаболических и клеточных процессов в клетках мозга у здоровых лабораторных мышей C57BL/6. Исследования молекулярно-клеточных механизмов влияния лецитина и фосфолипидов, поступающих с пищей, на регуляцию функций мозга могут также обеспечить новый уровень в понимании роли метаболических процессов в оси взаимодействия кишечник-мозг. Работа поддержана грантом РФФИ №23-25-00417 (<https://rscf.ru/project/23-25-00417/>). Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование. Хромато-масс-спектрометрический анализ выполнен в Центре коллективного пользования передовой масс-спектрометрии Сколковского института науки и технологий.

АНАЛИЗ НАГРУЗКИ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ ПО BOLD СИГНАЛУ В ЗАДАЧЕ N-BACK

Бурмакина П.Г.

Университет ИТМО, Neuromatch Academy, г. Санкт-Петербург

Рабочая память – ключевая когнитивная функция, позволяющая сохранять и обрабатывать информацию, чувствительная к нагрузке из-за ограниченной емкости. Одним из распространенных методов оценки рабочей памяти является задача N-back. Предыдущие исследования показывают, что увеличение нагрузки связано с повышенной функциональной связностью между различными областями мозга. Однако возможность выявления уровня нагрузки на основе сигналов из разных областей мозга изучена недостаточно.

Настоящее исследование направлено на изучение потенциала использования модели логистической регрессии для классификации типов когнитивной нагрузки в задаче N-back на основе активности в 360 областях мозга. Для построения модели были использованы данные task-evoked fMRI от 339 здоровых участников, выполнявших задачи 0-back и 2-back с четырьмя типами визуальных стимулов (места, лица, тела, инструменты), полученные в рамках проекта Human Connectome Project. Модель логистической регрессии принимала в качестве входных данных активность в 360 областях интереса мозга для предсказания типа нагрузки (0-back vs 2-back). Общая точность модели для всех типов стимулов составила 85,8%. Для каждого стимула, за исключением категории «места», для которой точность была равна 52%, точность классификации составила 97%.

Результаты показывают, что задачи 0-back и 2-back могут быть дифференцированы на основе BOLD-сигнала. Модель показала высокую точность для всех типов стимулов, кроме категории «места». Это может быть связано с высокой степенью детализации данных визуальных стимулов.

Таким образом, модели машинного обучения могут быть использованы для анализа когнитивных процессов и оценки нагрузки рабочей памяти. Это открывает возможности для дальнейших исследований и разработки приложений в области нейронаук и когнитивной психологии.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С СИНДРОМОМ АФАЗИИ

Гайнетдинова Г.Р.,^{1,2} Данилова Т.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

² ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

Введение. Нарушения речи являются распространенным проявлением инсульта. Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) зарекомендовала себя как эффективный метод восстановления речи.

Цель – оценить влияние транскраниальной магнитной стимуляции на восстановление речи у пациентов в острой стадии ишемического инсульта.

Методы. Тридцать восемь пациентов с тяжелой моторной афазией Брока (средний возраст – 72 года, 18 мужчин и 20 женщин), включенных в исследование, имели недавно развившийся ишемический инсульт, вызванный атеросклерозом крупных артерий или кардиоэмболией, подтвержденный компьютерной томографией и/или магнитно-резонансной томографией. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов, сопутствующей соматической патологии, степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS. Очаг ишемии локализовался в бассейне левой средней мозговой артерии. Афазиологическое тестирование проводилось в первый и последний день госпитализации с использованием валидизированной «скрининговой диагностики пациентов с афазией». Участники были разделены на две группы: первая группа (19 пациентов) получала стандартную реабилитацию, включающую занятия с логопедом, а также курс транскраниальной магнитной стимуляции в терапевтических целях (каждый пациент получил около 5-6 сеансов ТМС); вторая группа (19 пациентов) проходила реабилитационные мероприятия и логопедические занятия без транскраниальной магнитной стимуляции. Степень восстановления речи оценивалась по приросту баллов от исходного уровня к моменту выписки пациентов из стационара по результатам афазиологического тестирования.

Результаты: После скрининговой диагностики афазии в конце стационарного лечения в группе 2 (без транскраниальной магнитной стимуляции) не было отмечено значительного улучшения речевой функции, средний прирост составил 1,4 балла. Напротив, в группе 1 (с транскраниальной магнитной стимуляцией) средний прирост составил 7,4 балла. Степень функционального восстановления речи у пациентов первой группы была достоверно выше по сравнению с пациентами второй группы ($p < 0,05$).

Выводы: результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии транскраниальной магнитной стимуляции на степень восстановления речевой функции в острой стадии ишемического инсульта. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с большим объемом выборки.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СРЕДНЕМОЗГОВОЙ И БАЗИЛЯРНОЙ АРТЕРИЙ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТЕНОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

*Гайнуллина Д.К.^{1,2}, Борзых А.А.¹, Печкова М.Г.¹,
Богоцкой К.А.¹, Тарасова О.С.^{1,2}*

¹ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем» РАН, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Атеросклеротические поражения сонных артерий часто встречаются у людей продвинутого возраста, при этом нарушение кровоснабжения головного мозга приводит к развитию деменции и других патологий. Однако изменения регуляции тонуса сосудов головного мозга при стенозе или окклюзии сонных артерий остаются малоизученными, особенно на хроническом этапе развития патологии. В связи с этим целью данного исследования стала оценка реактивности артерий головного мозга у крыс при хроническом стенозе общих сонных артерий.

В работе моделировали стеноз сонных артерий путем наложения серебряных зажимов на обе общие сонные артерии у половозрелых самцов крыс Wistar (группа «Стеноз»); объемный кровоток в

артериях при наложении клипс уменьшался на 70-80% (измерение методом transit-time). Контролем служили ложнооперированные животные. В течение 4 нед. с момента операции проводили мониторинг массы тела животных, оценивали поведение животных в тестах «открытое поле» и «сложный лабиринт с пищевым подкреплением». Спустя 4 нед. после операции исследовали сократительные ответы средней мозговой и базилярной артерий в изометрическом режиме в системе wire myograph.

Через 4 нед. после операции у большинства крыс наблюдалась полная окклюзия общих сонных артерий. Крысы со стенозом сонных артерий не отличались от контрольных по показателям двигательной активности, ориентировочно-исследовательской активности и тревожности. Вместе с тем способность животных к обучению при стенозе сонных артерий была значительно нарушенной, при этом снижение обучаемости в использованном тесте с пищевым подкреплением не было связано с нарушением пищевой мотивации животных. Наряду с нарушением формирования памяти у крыс со стенозом сонных артерий наблюдалось повышение содержания малонового диальдегида в ткани гиппокампа. Средняя мозговая артерия у крыс группы «Стеноз» имела больший диаметр (17%), при этом максимальная сила сокращения артерий с интактным эндотелием на агонист рецепторов тромбоксана A₂ U46619 не была изменена, как и чувствительность артерии к U46619. Диаметр базилярной артерии крыс группы «Стеноз» был существенно увеличен по сравнению с контролем (на 36%). Сократительные ответы базилярной артерии с интактным эндотелием на U46619 были значимо ослаблены в опытной группе по сравнению с контрольной, в то время как сократительные ответы артерий с удаленным эндотелием не различались между группами. Реакции эндотелий-зависимого расслабления базилярной артерии на ацетилхолин были увеличены в группе «Стеноз» по сравнению с контрольными животными.

Таким образом, стеноз сонных артерий приводит к существенному увеличению диаметра артерий мозга, особенно базилярной, а также к усилению опосредованных эндотелием дилататорных влияний базилярной артерии, что может быть одним из механизмов компенсаторного перераспределения кровотока в головном мозге при окклюзии сонных артерий. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 23-15-00331).

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ NO В ТРАВМИРОВАННОЙ И НЕТРАВМИРОВАННОЙ ОБЛАСТЯХ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ СПИННОГО МОЗГА КРЫС МЕТОДОМ ЭПР СПЕКТРОСКОПИИ ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА И 7 ДНЕЙ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЫ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

*Гайнутдинов Х.Л.^{1,2}, Андрианов В.В.^{1,2}, Силантьева Д.И.²,
Дерябина И.Б.², Муранова Л.Н.², Яфарова Г.Г.², Базан Л.В.¹,
Богодвид Т.Х.^{2,3} Арсланов А.И.¹, Иванова Е.С.³,
Искакова Е.В.³, Пашкевич С.Г.⁴, Федорова Е.В.⁴,
Филипович Т.А.⁴, Кульчицкий В.А.⁴*

¹Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского
ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³ФГБОУ ВО «Поволжский университет физической культуры,
спорта и туризма», г. Казань

⁴Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Открытие способности клеток млекопитающих к синтезу оксида азота (NO) явилось стимулом для изучения роли NO фактически во всех областях биологии и медицины. Показано, что NO является одной из ключевых сигнальных молекул, которые регулируют физиологические функции организма. Установлено, что NO широко распространен в нервной, сердечно-сосудистой и других функциональных системах организма. Внимание учёных привлекает участие NO не только в физиологических процессах, но и в механизмах развития различных патологических состояний организма. Показано, что функционирование системы NO нарушается при ишемии и травмах мозга, наблюдаются множественные и разнонаправленные изменения содержания NO в мозге. Сведения о роли NO в этих процессах противоречивы, они позволяют утверждать, что в настоящее время нет единого мнения о роли эндогенного NO в процессах, протекающих при повреждениях нервной системы. Поэтому нами было проведено исследование интенсивности продукции NO в травмированных и нетравмированных областях головного мозга и в разных отделах спинного мозга (СМ) крыс при сочетанной травме головного и спинного мозга. Мы использовали ЭПР-спектроскопию для изучения динамики содержания NO в головном и спинном мозге крыс после

травмы. Интенсивность образования NO измеряли методом ЭПР-спектроскопии. Измерения спектров комплекса биологических образцов (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO проводили на спектрометре фирмы Брукер X диапазона (9.5320 GHz) EMX/plus. Было показано, что через семь дней после травмы происходит снижение содержания NO на 84% в поврежденных участках мозга и на 66% в неповрежденных участках мозга. Результаты демонстрируют также достоверное на 80 и 70% снижение продукции NO соответственно в травмированной и нетравмированной областях мозга уже через 1 сутки после травмы. Показано, что через 7 суток после травмы продукция NO снижается на 60% в отделе, рострально травмы СМ. При этом в отделах локализации травмы и каудально продукция NO не изменялась. Через 24 часа после формирования сочетанной травмы сдвигов содержания NO в разных отделах СМ не наблюдалось. Работа поддержана Программой стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

**ВЛИЯНИЕ В2-АДРЕНОМИМЕТИКОВ
НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ:
РОЛЬ СФИНГОМИЕЛИНА
В ПАТОГЕНЕЗЕ МЫШЕЧНЫХ ДИСФУНКЦИЙ**

Гафурова Ч.Р.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Агонисты бета2-адренорецепторов являются препаратами выбора при терапии обструктивных заболеваний дыхательной системы. Не так давно стало известно, что бета2-агонисты могут усиливать рост скелетных мышц. Изучение воздействия бета-агонистов на скелетные мышцы выявило их потенциальное терапевтическое применение при таких состояниях, как атрофия мышц, саркопения, раковая кахексия, денервация и нервно-мышечные заболевания. Механизм действия бета2-агонистов, по всей видимости, не ограничивается прямым воздействием на мышечные волокна. В данной работе мы исследовали регуляцию агонистами бета2-адренорецепторов синаптической передачи, которая является

важным поддерживающим агентом выживания и функционирования мышечных волокон.

Эксперименты проводились на диафрагме мышей с использованием электрофизиологического микроэлектродного метода (для анализа секреции нейромедиатора) и флуоресцентных FM-красителей (для оценки процессов экзоцитоза синаптических везикул).

Бета2-агонист фенотерол при высокочастотной стимуляции (20 Гц) усиливал экзоцитоз синаптических везикул из пресинаптического окончания. Однако нарушение целостности липидных рафтов мембран в результате гидролиза сфингомиелина, приводило к инверсии эффекта фенотерола: наблюдалось уменьшение экзоцитоза везикул. Стоит отметить, что сфингомиелиназа, гидролизующая сфингомиелин, усиленно секретруется при сахарном диабете, саркопении и других заболеваниях, сопровождающихся мышечными дисфункциями. Бета2-адренорецепторы имеют множество аллостерических сайтов, обеспечивающих регуляцию их активности и эффектов активации. В том числе, липид сфингомиелин (продукты его гидролиза церамиды) может регулировать функционирование рецептора. β 2-адренорецепторы могут оказывать эффекты через G_s – стимулирующий и G_i – ингибирующий белки. Гидролиз сфингомиелина приводит к переключению работы β 2-адренорецептора со стимулирующего (G_s) белка на ингибирующий (G_i), что подтвердилось экспериментами на мышах, которым предварительно была проведена инъекция РТХ (pertussis toxin), блокирующего ингибирующий (G_i) белок. В этом случае инверсии эффекта фенотерола не происходило, то есть он продолжал действовать как стимулирующий фактор. β 2-адреномиметики увеличивают надежность нервно-мышечной передачи, следовательно, могут препятствовать развитию моторной дисфункции. Под воздействием сфингомиелиназы β 2-адреномиметики не способны поддерживать эффективную циркуляцию везикул в пресинаптических нервных окончаниях, что ухудшает синаптическую передачу в нервно-мышечных синапсах и впоследствии может способствовать прогрессированию атрофических заболеваний мышц. Работа поддержана грантом РФФИ №23-75-10022.

ЭКЗО-ЭНДОЦИТОЗ СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В ДВИГАТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ ТРАНСГЕННЫХ FUS-МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА НА ДОСИМПТОМНОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Григорьев П.Н., Гаптрахманова Г.А.,
Зефиоров А.Л., Мухамедьяров М.А.*

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

В опытах на двигательных нервных окончаниях диафрагмы мышцы с использованием внутриклеточного микроэлектродного отведения постсинаптических сигналов и флуоресцентной конфокальной микроскопии исследовались процессы секреции медиатора и экзо-эндоцитоза синаптических везикул. Были использованы трансгенные FUS1-359-мыши с моделью бокового амиотрофического склероза на досимптомной стадии заболевания (FUS-мыши) и мыши дикого типа аналогичного возраста. Обнаружено, что при редком и высокочастотном раздражении двигательного нерва у FUS-мышей регистрировалась более низкая, по сравнению мышами дикого типа, интенсивность секреции медиатора. При использовании одинаковой продолжительности высокочастотного раздражения загрузка флуоресцентного красителя FM 1-43 оказалась более низкой у FUS-мышей. В то же время, при использовании времени раздражения, за которое у мышей дикого типа и FUS-мышей освобождается сходное количество квантов медиатора, отличий в интенсивности загрузки красителя не обнаружено. Таким образом, у FUS-мышей на ранней досимптомной стадии заболевания обнаруживаются снижение интенсивности процессов секреции медиатора и экзо-эндоцитоза синаптических везикул, а вклад процессов эндоцитоза в механизм возникающих нарушений не является основным. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 23-15-00438).

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА НА ВОСПРИЯТИЕ ЗНАНИЙ СТУДЕНТАМИ

Кадырова Е. В., Булатова И.А., Чистякова И. В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь

Влияние функциональной асимметрии мозга на восприятие знаний студентами. Функциональной асимметрии уделяется недостаточное внимание именно в области восприятия знаний и достижения результатов. Несмотря на наличие значительного числа исследований и методик, их результат остается недостаточно раскрыт.

Цель исследования состоит в определении уровня и степени восприятия знаний студентами медицинского университета в зависимости от вида функциональной асимметрии. Данное исследование продолжает цикл, начатый в 2023 году, который позволил нам не только изучить само явление, но и ознакомить студентов с результатами, выбрать методики обучения. Опираясь на результаты предыдущего исследования, в котором было выявлено, что из набора наиболее распространенных тестов: асимметрия рук, асимметрия зрения, тест Анне, тест-рисунок, тест Шалозн-Мустафина, а также тест на время рефлекса на основании данных 54 обследуемых в возрасте от 18 до 25 лет, студентов лечебного факультета ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, наиболее информативными были тесты на время рефлекса на звук, зрительный тест, тест Анне и тест Шалозн-Мустафина. На основании проведенного факторного и дисперсионного анализа мы продолжили изучение и выявили эффективность видов обучения для различных вариантов функциональной асимметрии. Данная проблема наиболее ярко встала в период необходимости перехода на дистанционное образование.

На основании проведенного регрессионного и дисперсионного анализа было выявлено, что наибольшее влияние на восприятие учебного материала в визуальной форме имеют «леворукие», в то же время у них же наибольший уровень восприятия информации в аудиальной форме. В то же время для «праворуких» наибольший уровень восприятия относится к непосредственному восприятию. То есть обучаемость и глубина знаний для них непосредственно связана

с возможностью аудиторных занятий. Для «леворуких» в большей степени подходят «дистанционные» занятия.

Далее был проведен анализ влияния функциональной асимметрии на вид воспринимаемых знаний. В результате наиболее статистически значимые результаты показывают, что «праворукие» больший объем информации получают от практических занятий, в то время как «леворукие» легко воспринимают академические знания. Кроме того, выявлена зависимость восприятия вида информации от функциональной асимметрии. Естественнонаучная информация лучше воспринимается «леворукими», а аналитическая и информация и значимые детали – «праворукими».

Таким образом, можно сделать вывод о предпочтительных видах обучения в зависимости от функциональной асимметрии, а также, можно утверждать, что «леворукие» становятся лучшими диагностами, в то время как праворукие – «лечебниками».

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

Клепикова С.А., Розенталь С.Г., Юнусова М.Д.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Сон – сложный биологический процесс, необходимый для нормальной деятельности мозга и сохранения здоровья. Качество сна является ключевым физиологическим фактором в регуляции важных функций мозга, таких как восприятие, обработка и анализ информации, память и принятие решений. В настоящее время исследования сна включают в себя не только фундаментальные аспекты в области физиологии, нейробиологии, генетики сна и суточных (циркадианных) ритмов, но и практические, последние включают медицину сна (диагностика и лечение всех нарушений сна) и психофизиологию сна. Изучение функционального состояния центральной нервной системы при нарушениях сна является одним из важных направлений в профилактике и борьбе с расстройствами сна.

Цель данного исследования – изучение функционального состояния центральной нервной системы у обучающихся с нарушениями сна. В исследовании приняли участие 20 студентов в

возрасте 21-23 лет, которые на протяжении семи дней (одной рабочей недели) заполняли дневник сна. Анализ этого дневника давал представление о характеристиках сна обучающихся. Оценка качества сна проводилась по методике «Экспресс тест на выявление бессонницы у обследуемых» по Я. И. Левину (1995). Исследование функционального состояния ЦНС проводилось на аппаратно-программном комплексе «НС- ПсихоТест» (ООО «Нейрософт», Российская Федерация). Оценивали такие показатели функционального состояния нервной системы как сила, уравновешенность, подвижность нервных процессов в корковом отделе зрительного анализатора текущее функциональное состояние центральной нервной системы: функциональный уровень системы, устойчивость реакции и уровень функциональных возможностей, свойства устойчивости внимания, обусловленного в свою очередь силой и уравновешенностью нервных процессов.

Анализ дневников сна и результатов экспресс-диагностики показал, что количество студентов с нарушениями сна и пограничными значениями превышает число студентов с нормальным сном (55% и 45% соответственно). Проведенное исследование выявило связь между качеством и продолжительностью сна, а также подтвердило ухудшение субъективного ощущения сна при нарушениях сна. Значительно сниженная устойчивость внимания наблюдалась у большинства (64% всех испытуемых) в группе с плохим сном, в то время как в группе с хорошим сном устойчивость внимания у большинства студентов была либо в норме (11%), либо снижена незначительно (67%). Оценка показателей функционального состояния нервной системы испытуемых показала, что достоверные отличия в функциональном уровне системы, устойчивости реакции, уровне функциональных возможностей между двумя группами отсутствуют. Это может говорить, с одной стороны, что имеющиеся нарушения сна испытуемых не настолько выражены, чтобы стать причиной функциональных изменений со стороны нервной системы, с другой стороны, учитывая возраст обучающихся, возможно срабатывают компенсаторные механизмы в центральной нервной системе, которые и не позволяют возникнуть выраженным изменениям и привести к развитию патологических состояний.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК В НОРМЕ И НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ КИШЕЧНИКА *Muc2*

*Кожевникова Елена Николаевна, Морозова Марьяна Владимировна,
Андреева Елизавета Андреевна, Болдырева Лидия Валерьевна,
Снытникова Ольга Александровна, Центалович Юрий Павлович*

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск
Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск
Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины СО РАН,
Новосибирск

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хронические и рецидивирующие воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта со сложной этиологией и отсутствием стратегии полного излечения. ВЗК часто осложняются психическими расстройствами, такими как тревога и депрессия, что указывает на существенные сдвиги в оси кишечник-мозг. Однако механизмы, связывающие ВЗК с психическими заболеваниями, все еще обсуждаются.

Методы. Для изучения поведенческих нарушений на фоне ВЗК были использованы мышинные модели хронического колита с нокаутом гена *Muc2*. Для оценки роли фосфолипидов в корм мышам добавляли препараты фосфолипидов в виде пищевых добавок. Метаболомные профили кишки были получены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующей масс-спектрометрией. Метаболомные профили мозга были получены с помощью ядерного магнитного резонанса. Поведение мышей оценивали с помощью поведенческих тестов таких как открытое поле, тесты на распознавание социальных и иных запахов, тесты с интродерами и другие.

Результаты. Самцы мышей с нокаутом гена *Muc2* демонстрируют высокую исследовательскую активность, снижение тревожного поведения, нарушение сенсомоторной активности и изменение социальных предпочтений в отношении самцов и самок. Метаболический профиль толстой кишки показал существенное увеличение биосинтеза фосфолипидов у животных с хроническим колитом. Для проверки роли фосфолипидов в формировании поведенческого фенотипа были проведены эксперименты по

добавлению фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин и фосфатидная кислота, ФЛ) в диету животным с последующим проведением панели поведенческих тестов. Мы использовали тесты на различение запахов и габитуацию к запахам, где показали снижение предпочтения к запаху самки у опытных животных. В то же время, опытные животные распознавали несоциальные запахи. Мы также обнаружили, что ФЛ влияют на социальное предпочтение самок и самцов в контактном тесте с двумя интродуцерами. Метаболомное профилирование головного мозга не выявило серьезных изменений в промежуточном метаболизме или биосинтезе нейромедиаторов. В то же время интраназальное применение ФЛ воспроизводило эффекты пищевых добавок.

Выводы. Эти данные позволяют предположить, что некоторые ФЛ могут подавлять восприятие феромонов в обонятельной системе и влиять на восприятие социально значимых запахов. В то же время, вероятнее всего, что поведенческие нарушения у животных с хроническим колитом *Muc2* не являются следствием повышенного содержания фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты в кишечнике.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 20-74-10022-П.

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ВОДНОГО КАНАЛА AQP4 В РАЗВИТИИ ПАРКИНСОН-ПОДОБНОЙ ПАТОЛОГИИ У КРЫС

*Лапина К.В., Ханина М.В., Гузев М.А.,
Кайсманова М.П., Екимова И.В.*

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

Водный канал аквапорин-4 (AQP4) является важнейшим участником водного гомеостаза в головном мозге и ключевым компонентом глимфатической системы, обеспечивающей выведение из ткани мозга различных метаболитов, в частности – амилоидогенных белков. Предполагается, что дисфункция AQP4 может провоцировать развитие нейродегенеративных заболеваний, в том числе – болезни Паркинсона (БП), развитие которой сопряжено с накоплением нейротоксических форм белка альфа-синуклеина.

Целью данного исследования явилась оценка влияния нокдауна AQP4 в компактной части черной субстанции на развитие патофизиологических изменений в нигростриатной системе в модели БП у крыс. Эксперименты выполнены на самцах крыс популяции Вистар (6-7 мес.). Для подавления экспрессии AQP4 в компактной части черной субстанции (кчЧС) вводили лентивирусную конструкцию, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую шпилечную РНК (shRNA) к мРНК AQP4 (AQP4-LVC). Для воспроизведения модели клинической стадии БП применяли ингибитор протеасом лактацистин (ЛЦ), который вводили билатерально в кчЧС через 3,5-4 недели после введения AQP4-LVC. Поведенческие тесты, иммуноблоттинг и иммуногистохимические методы использовали для оценки двигательных нарушений, прогрессирования альфа-синуклеиновой патологии и нейродегенеративных изменений в нигростриатной системе.

В контрольных условиях применение AQP4-LVC вызывало снижение содержания белка AQP4 в кчЧС на 42% через 3.5-4 недели. При этом не было обнаружено появления моторных нарушений и развития нейродегенерации в кчЧС, однако было отмечено развитие микроглиоза и астроглиоза. ЛЦ-модель БП характеризовалась появлением моторных нарушений, гибелью 68% дофамин (ДА)-ергических нейронов в кчЧС и 66% их аксонов в стриатуме, а также увеличением содержания в кчЧС общей водорастворимой формы белка альфа-синуклеина и его агрегированной и фосфорилированной (Ser129) форм, обладающих нейротоксическим действием. Кроме того, обнаружено снижение содержания тирозингидроксилазы (ТГ) и везикулярного транспортера моноаминов 2 (ВТМА2) в нейронах кчЧС, свидетельствующее об истощении механизмов, направленных на поддержание ДА-нейротрансмиссии. Впервые установлено, что нокдаун AQP4 в кчЧС в условиях модели БП вызывал увеличение тяжести моторных нарушений и появление признаков дистрофии, свидетельствующих о терминальной фазе клинической стадии БП. Это являлось результатом усугубления нейродегенерации в нигростриатной системе, проявившейся обширной гибелью ДА-нейронов в кчЧС (89%) и их аксонов в стриатуме, увеличением количества агрегатов альфа-синуклеина в кчЧС и истощением компенсаторных механизмов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что AQP4 может быть важным участником молекулярных механизмов защиты клеток

мозга от действия нейротоксинов. Нарушение функционирования AQP4 в кчЧС может являться фактором, усугубляющим характерные для БП патофизиологические изменения в нигростриатной системе. Поддержано грантом РФФИ № 22-25-00607 и ГЗ ИЭФБ РАН № 075-00264-24-00.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ СТАРЕНИИ

Маслюков П.М.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ярославль

Гипоталамус является наиболее важным интегратором вегетативной и эндокринной регуляции и отвечает за рост, развитие, репродуктивную функцию и метаболизм. К одной из концепций в геронтологии следует отнести элевационную теорию старения и формирования возрастной патологии у высших организмов, придающей ключевое значение в этих процессах возрастному повышению порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам. При этом важная роль в процессе старения отводится дорсомедиальному (ДМЯ) ядру гипоталамуса.

Целью исследования являлся анализ изменений внутриклеточного сигналинга, нейронной активности и уровня микроРНК нейронов ДМЯ гипоталамуса, а также оценке влияния микроРНК на биохимические маркеры старения в плазме крови с использованием иммуногистохимических, электрофизиологических методов, вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа, а также ПЦР-РТ у самцов крыс в возрасте 3, 12 и 24 месяца.

Результаты показали, что при старении происходят разнонаправленные сдвиги нейрохимического состава ДМЯ крыс, сопровождающиеся изменениями нейрохимического состава, экспрессии компонентов инсулинового, адипокинового и воспалительного сигналинга в нейронах ядра. У старых 24-месячных крыс в нейронах ДМЯ отмечалось уменьшение экспрессии mTOR, возрастание экспрессии AKT, а уровень PI3K достоверно не изменялся. При этом у старых животных наблюдалось увеличение

экспрессии фермента синтеза ГАМК GAD65/67 и везикулярного глутаматного транспортера 2 VGLUT2 по сравнению с крысами в возрасте 3 и 12 месяцев. Частота импульсации нейронов ДМЯ с возрастом снижается. Наблюдались возрастные изменения электрических ответов нейронов ДМЯ на действие гормонов холецистокинина и грелина. Отмечалось статистически значимое снижение экспрессии микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p и miR-218a-5p в нейронах ДМЯ, преимущественно у самцов. В свою очередь, у старых самцов крыс под влиянием миметиков микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p и miR-218a-5p при введении в ДМЯ нормализовалось содержание маркеров возрастных изменений (уровень С-реактивного белка, миоглобина, фактора роста фибробластов FGF2) в плазме крови, в то время как введение ингибиторов оказывало противоположный эффект.

Таким образом, ДМЯ гипоталамуса влияет на регуляцию процессов старения за счет снижения выделения специфических микроРНК. Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда (проект №19-15-00039).

РОЛЬ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ТРЕВОЖНОСТИ

Митронькина К.В., Кручинина А.Д., Рахматулина Л.А.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

По данным ученых в области молекулярно-генетических механизмов тревожных расстройств, известно, что на 33-46% тревожность определяется наследственностью. Одну из главных ролей в модуляции страха и тревоги играет дофаминергическая система, регулирующая взаимодействие миндалины и медиальной префронтальной коры путем дофаминовой нейротрансмиссии. Передача сигналов осуществляется за счёт взаимодействия дофамина с рецепторами. Под действием стресса нарушается регуляция и меняется экспрессия генов рецепторов (DRD2-DRD4). Наличие мутаций в генах рецепторов дофамина также может быть сопряжено с изменением уровней дофамина в различных отделах головного мозга. Полиморфизм DRD2 Taq1 ассоциирован со степенью

выраженности эмоциональных нарушений, связанных с посттравматическими стрессовыми расстройствами (ПТСР). ПТСР – это полиморфное тревожно-депрессивное расстройство, которое отличается пролонгированным течением и тяжело поддается лечению.

Исследования на животных, у которых, в связи с генетическими различиями, отличаются характеры ответа на эмоционально-стрессовые расстройства, актуальны для изучения патологических механизмов развития тревожных расстройств. Было установлено, что две группы крыс линии WAG/Rij, гомозиготных (A1/A1 и A2/A2) по локусу TAG LA гена рецептора второго типа DRD2 обладают межгрупповыми различиями. Крысы с генотипом A1/A1 по сравнению с генотипом A2/A2 проявляют большую активность и более выраженную исследовательскую деятельность. Можно сделать вывод, что крысы A2/A2 имеют больший уровень тревожности и способны проявлять пассивную стратегию способа приспособления в отличие от другой группы. По изученным данным известно, что переносчик дофамина играет ключевую роль в процессе регуляции дофаминергической трансмиссии в результате обратного захвата дофамина из синаптической щели и доставке его обратно в пресинаптический терминал. У крысы ген переносчика дофамина SLC6A3 локализован во втором экзоне и на 94% гомологичен с геном переносчика дофамина человека. Был проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного маркера 256A/G гена SLC6A3 внутри популяции крыс A1/A1 и A2/A2. Анализ показал, что в группе крыс с повышенным уровнем тревожности (A2/A2) было установлено статистически значимое увеличение частоты генотипа A/A гена SLC6A3 по сравнению с группой крыс, гомозиготных по аллелю A1 DRD2.

Таким образом, установлено, что маркером повышенного риска развития тревожности является генотип A/A локуса 256A/G гена SLC6A3. Анализа дофамина и диоксифенилуксусной кислоты (которые являются ключевой лимбической системой мозга, играющей важную роль в обработке эмоций, особенно страха и тревоги) в миндалевидном комплексе мозга, показал, что, при почти равных количествах содержания в ткани миндалевидного комплекса мозга диоксифенилуксусной кислоты, содержание дофамина у крыс A1/A1 намного больше. Соотношение диоксифенилуксусной кислоты и дофамина вдвое меньше у крыс A1/A1, что указывает на

ускоренный метаболизм. Данные результаты свидетельствуют о том, что тревожность крыс A2/A2 связана со сниженным содержанием дофамина и замедленным метаболизмом, который является главной структурой мозга при определении стратегии поведения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ ГИДРОРЕКРЕАЦИИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ УЧАСТНИКОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Морозова М.А., Кадочникова Н.И., Ковязина Г.В.

ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров

Первичная профилактика нейродегенеративных заболеваний предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития цереброваскулярной патологии и мозговых дисфункций. Факторы риска развития этих нарушений многочисленны. В том числе к ним относятся те, которые значительно выражены у различных участников образовательного процесса: учителей, учащихся, административных и руководящих работников. К этим факторам относят дистресс, высокое психоэмоциональное напряжение, последствия образовательной гипокинезии, напряженную работу иммунной системы. Известна связь нейродегенеративных изменений с возрастом. Следует отметить, что средний возраст работников образования на 2024 год составил около 47 лет, доля учителей в возрасте от 40 до 59 лет составила 53,1%, при этом отмечается ежегодное повышение процента педагогов старше 55 лет. Исследования психоэмоционального состояния учителей свидетельствует о том, что во время работы 85% из них часто находятся в стрессовом состоянии, каждая третья женщина-педагогов имеет заболевания нервной системы. При этом в пределах функциональной нормы находятся только 10,4% учителей. В течение рабочего дня работники образования отмечают необходимость постоянной концентрации внимания, высокую плотность эмоционально насыщенных межличностных контактов, возникновение непредсказуемых ситуаций, постоянную ответственность за жизнь и здоровье детей,

отсутствие стабильного режима труда и отдыха, переработки, негативные воздействия цифровой среды: перегруженность, многозадачность, вероятность буллинга со стороны учащихся и родителей. Это приводит к высокому уровню тревожности, нарушениям в нервно-психическом здоровье, развитию соматических и психосоматических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, язва желудка, гипертония, сахарный диабет). По сравнению с другими профессиональными группами у педагогов достаточно высок риск возникновения невротических расстройств, накопления «тяжелых» форм неврозов. Известно, что физическая активность снижает риск цереброваскулярной болезни, сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии и, следовательно, риск развития сосудистых когнитивных расстройств. Анализ исследований показал, что достаточно высокий уровень физической активности, систематические занятия фитнесом не реже 3 раз в неделю снижают вероятность развития деменции от 38% до 88%. Вместе с тем, учителя и учащиеся отмечают постоянный дефицит времени, хроническое чувство усталости как факторы, препятствующие организации их ежедневной физической активности. Активные занятия в воде рассматриваются как альтернативное терапевтическое средство, использующиеся в реабилитации и оздоровлении людей с разными возможностями и потребностями. Однако данные о влиянии таких занятий на психоэмоциональное состояние занимающихся в литературе немногочисленны и связаны в основном с воздействием высокоинтенсивных занятий аквафитнесом и аквааэробикой. Данных о влиянии гидрорекреации (занятия, направленные на реализацию двигательной потребности, которые не ставили целью развитие тренированности и повышение физической кондиции) на психоэмоциональное состояние педагогов нами не выявлено.

Исследования проведены в группе педагогов, со стажем работы более 15 лет (n=15), а также на группе учащихся старших классов (n=20). Показано, что занятия с использованием средств гидрорекреации (сочетание аквагимнастики, аквафитнеса и синхронного плавания с музыкальным сопровождением) на протяжении не менее 3 месяцев способствуют снижению психоэмоционального напряжения, общему улучшению самочувствия (94,3% обследованных). Занимавшиеся отметили срочный и отставленные эффекты занятий. К ним относятся улучшение настроения (86,7% педагогов, 80% учащихся),

длительности и структуры сна в день занятий (80% педагогов и 70% учащихся), повышение работоспособности на следующий день после занятия (около 90% респондентов). К отставленным эффектам можно отнести снижение частоты появления головных болей напряжения, случаев повышения артериального давления (отмечали педагоги, в группе учащихся эти симптомы не были выражены), повышение мотивации к физической активности, общей двигательной активности. Большинство опрошенных стали рассматривать физическую активность как способ выхода из стресса и оптимизации своего психоэмоционального состояния. Методом стабилотрии в группе женщин-педагогов показано, что занятия гидрорекреацией способствуют оптимизации распределения мышечного тонуса, повышая вклад двигательной сенсорной системы в поддержание постурального баланса.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БУТИРАТА НАТРИЯ И ОКСИДА АЗОТА НА ФОРМИРОВАНИЕ УСЛОВНОГО ОБОРОНИТЕЛЬНОГО У *HELIX LUCORUM*

Муранова Л. Н., Федоров Д. Г., Гайнутдинов Х. Л.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

В последнее время стало актуальным изучение эпигенетических механизмов формирования памяти. Показана важная роль модификаций хроматина, как в процессах обучения, так и в процессах воспроизведения сформированной, но забытой памяти. Память можно модулировать, манипулируя с помощью ингибиторов гистондеацетилазы во время консолидации и реконсолидации памяти. Одним из таких веществ является бутират натрия. Также происходит активное изучение оксида азота (NO), что приводит к значительному расширению знаний о его роли и влиянии на различные процессы в организмах. NO является одним из наиболее важных посредников, который участвует в функционировании разнообразных систем организма. У моллюсков, как и у млекопитающих, NO играет роль межклеточного мессенджера и сигнальной молекулы в различных отделах нервной системы. Кроме того, недавно стало известно, что NO необходим как для обучения, так и для стирания памяти.

В данной работе были проведены исследования воздействия ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия, неспецифического блокатора нейрональной NO-синтазы L-NAME и экзогенного источника или донора оксида азота нитропруссид натрия на выработку условного оборонительного рефлекса (УОР) на постукивание по раковине у виноградной улитки *Helix lucorum*. Перед началом экспериментов моллюски не менее 2-х недель находились в активном состоянии во влажной атмосфере, при комнатной температуре и избытке пищи. В работе были использованы растворы фармакологических препаратов: L-NAME в дозе 100 мг/кг, нитропруссид натрия в дозе 500 мкг/кг, бутират натрия – 1,2 г/кг веса животного. Препараты (растворенные в физиологическом растворе (ФР)) вводили животным ежедневно за 30 мин до начала сеанса выработки рефлекса (в объеме 0,1 мл) в область синусного узла. Контролем служили улитки, которым вводили ФР (0.1 мл) в те же сроки, что и в опытных сериях.

Было получено, что хроническое введение экзогенного донора NO нитропруссид натрия вызывает ускорение формирования УОР относительно контрольных животных, а ежедневное введение неспецифического блокатора нейрональной NO-синтазы L-NAME перед формированием УОР, наоборот, замедляет обучение по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, было показано, что оксид азота играет одну из важных ролей для формирования УОР. Так же было получено, что инъекции ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия не влияют на скорость формирования рефлекса. Однако введение бутирата натрия уже после того, как особи были обучены и забыли рефлекс, показало тенденцию к его вспоминанию. Взаимодействие бутирата натрия с блокатором NO-синтазы L-NAME также показало положительную тенденцию к вспоминанию рефлекса. Работа поддержана Программой стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ FUS-ТРАНСГЕННЫМ МЫШАМ

*Нагиев К.К.¹, Ахмадиева Л.А.¹, Сыромятникова В.Ю.²,
Мухамедьяров М.А.¹*

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это нейродегенеративное заболевание, поражающее двигательные нейроны, что приводит к прогрессирующему параличу и, в конечном итоге, к летальному исходу. Одним из перспективных подходов в лечении БАС является использование индуцированных микровезикул. Интраназальное введение микровезикул является неинвазивным способом доставки препарата. Интраназальное введение препаратов при лечении неврологических заболеваний улучшает биодоступность примерно на 30% по сравнению с пероральным приемом, что обусловлено обходом желудочно-кишечного тракта и пресистемного метаболизма в печени.

В качестве модели БАС использованы линия мышей FUS с эктопной нейроспецифической экспрессией укороченного гена FUS человека на генетическом фоне CD1. Было сформировано 4 экспериментальные группы мышей: мыши дикого типа, не получавшие лечение (WT); трансгенные мыши FUS с моделью БАС, не получавшие лечение (FUS); трансгенные мыши FUS с моделью БАС, перенесшие однократную ретроорбитальную трансплантацию микровезикулярного препарата (FUS-MVRO); трансгенные мыши FUS с моделью БАС, перенесшие однократное интраназальное введение микровезикулярного препарата (FUS-MVIN). На момент введения микровезикул мыши находились на досимптомной стадии патологии. Для оценки эффективности интраназального введения использовались анализ выживаемости и поведенческие тесты «открытое поле», «грип-тест», «ротарод», позволяющие оценить двигательные характеристики и мышечную силу мышей.

По результатам проведенных экспериментов установлено, что интраназальное введение микровезикул из МСК трансгенным FUS мышам с моделью БАС повышает выживаемость, увеличивает

продолжительность жизни, улучшает показатели горизонтальной и вертикальной активности в «открытом поле», увеличивает силу хвата в «грип-тесте» и время удержания на вращающемся стержне в тесте «ротарод» в сравнении с FUS мышами, не получавшими данное лечение.

Выживаемость мышей дикого типа в течение эксперимента составила 100%. У мышей группы FUS наблюдалась постепенная гибель мышей, к 45 дню осталось 51%, а к последнему дню эксперимента 10,2%. Выживаемость мышей группы FUS-MVRO была выше, чем у мышей FUS и на 45 день количество выживших мышей составило 71%, к концу эксперимента количество выживших мышей снизилось до 18%. В группе FUS-MVIN выживаемость сохранялась на более высоком уровне по сравнению с группой FUS, составив на 45 день 83,3%, и оставалась на более высоком уровне до конца эксперимента, на последний день эксперимента составив 38,9%. Более того, в течение эксперимента показатель выживаемости FUS-MVIN мышей был выше показателя выживаемости FUS-MVRO мышей. Продолжительность жизни WT-мышей составила $184,4 \pm 2,2$ дня, FUS-мышей $142,2 \pm 3,6$ дня, FUS-MVRO – $146,1 \pm 4,0$ дня. В группе FUS-MVIN продолжительность жизни составила $162,7 \pm 6,4$ дня, что достоверно дольше, чем в группах FUS и FUS-MVRO. По результатам моторных экспериментов у FUS-MVIN1 мышей отмечалось улучшение некоторых показателей двигательной активности в сравнении с FUS-мышами.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что интраназальное введение микровезикул является эффективным для коррекции нейропатологии в модели БАС на трансгенных мышах. Работа выполнена при поддержке гранта Студенческий стартап (Договор № 1481ГССС15-L/88354).

ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ НА ТЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ У FUS-ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ

*Нагиев К.К.¹, Ахмадиева Л.А.¹, Шаехова Р.Р.¹, Зарипова А.Р.¹,
Гомзикова М.О.^{1,2}, Архипова С.С.^{1,2}, Салафутдинов И.И.²,
Ризванов А.А.², Мухамедьяров М.А.¹*

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является фатальным нейродегенеративным заболеванием, которое приводит к прогрессирующей гибели верхних и нижних мотонейронов, что вызывает нарастающую мышечную слабость, атрофию, а в конечном итоге – потерю способности к самостоятельному дыханию. Эта патология часто проявляется у лиц старше 50 лет и приводит к летальному исходу в среднем через 2-5 лет после постановки диагноза. На сегодняшний день существует ограниченное количество препаратов, замедляющих развитие заболевания. Однако из-за невысокой эффективности этих препаратов возникает необходимость в поиске новых терапевтических подходов. В качестве перспективного метода лечения БАС активно исследуются бесклеточные технологии на основе микровезикул, выделяемых мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). Применение генно-инженерных микровезикул, способных переносить такие факторы, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ангиогенин (ANG), показало положительные результаты в защите мотонейронов и увеличении выживаемости модельных животных с БАС.

Целью исследования являлось оценка влияния трансплантации генно-инженерных микровезикул, полученных из МСК жировой ткани человека, у трансгенных FUS – мышей.

В проведенном эксперименте были сформированы следующие группы мышей: мыши дикого типа (WT); трансгенные FUS-мыши, не получающие терапию (FUS); трансгенные FUS-мыши с двукратным введением генно-инженерных микровезикул, экспрессирующих нейротрофические факторы VEGF и ANG, из 1 млн. нативных МСК (FUS-VAMV2). Микровезикулы вводились на досимптомной стадии с

интервалом в 2 недели. Для достижения цели использовались поведенческие тесты «ротарод», «открытое поле», «грип-тест».

В результате эксперимента было обнаружено, что у FUS-VAMV2 мышей выживаемость сохранялась на более высоком уровне в сравнении с FUS-мышами. В моторных тестах показатели WT-мышей в течение эксперимента не снижались, показатели FUS-мышей снижались, а ухудшение результатов FUS-VAMV2 хоть и наблюдалось, оказалось менее выраженным в сравнении с группой трансгенных FUS-мышей. Так, через 6 недель после второго введения микровезикул время удержания на барабане в тесте «ротарод» было выше у мышей, перенесших трансплантацию микровезикул в сравнении с FUS-мышами, показатели силы хвата в «грип-тесте» у мышей группы WT и FUS-VAMV2 мышей не снижались, в то время как у FUS-мышей показатели значительно снизились. В тесте «открытое поле» показатели WT мышей не снижались, у FUS-мышей наблюдалось снижение показателей. У FUS-VAMV2 мышей снижение горизонтальной двигательной активности было менее выраженным в сравнении с группой трансгенных FUS-мышей.

Таким образом, двукратное ретроорбитальное введение генно-инженерных микровезикул, выделенных из МСК жировой ткани человека и экспрессирующих нейротрофические факторы VEGF и ANG, приводит к улучшению моторной координации, выносливости и выживаемости трансгенных мышей с моделью БАС. Эти данные подтверждают перспективность использования генно-инженерных микровезикул для коррекции БАС в моделях на животных. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда №23-15-00438.

ДЕНЕРВАЦИЯ СЕРДЦА, КАТЕХОЛАМИНЫ И ГОРМОНЫ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ НА РАННЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Нигматуллина Р.Р.¹, Кудрин В.С.²,
Угрюмов М.В.³, Хабибуллина Д.Ф.¹*

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

²ФИЦ биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва

³Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва

Известно, что основным звеном патогенеза болезни Паркинсона (БП) является прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов nigrostriatной системы, что приводит к нарушению двигательной функции. В течение многих лет (20-30 лет) это заболевание развивается без проявления моторных симптомов на так называемой доклинической стадии, причем первые симптомы появляются у больных только после необратимой дегенерации большей части nigrostriatной ДА-ергической системы, что и объясняет крайне низкую эффективность существующей терапии.

Лишь относительно недавно стало понятно, что БП – полигенное и системное заболевание. Это означает, что патологический процесс, помимо nigrostriatной ДА-ергической системы захватывает и ряд других отделов мозга, а также периферическую нервную систему, что проявляется в нарушении немоторных функций и появлении у больных соответствующей немоторной симптоматики. Примерами могут служить нарушение обоняния и сна, как проявление «немоторной» патологии мозга, и нарушение перистальтики кишечника, как проявление «немоторной» патологии внутренних органов. Есть достаточно оснований считать, что при БП некоторые отделы мозга и периферическая нервная система деградируют гораздо раньше, чем nigrostriatная ДА-ергическая система, что также рано приводит к нарушению немоторных функций мозга и внутренних органов и проявляется в изменении состава плазмы крови и ликвора.

Исходя из вышеизложенного, одной из важнейших задач современной неврологии, и данного комплексного исследования в частности, является анализ периферических проявлений БП с целью создания доклинической диагностики – задолго до нарушения

моторной функции. При этом предполагается, что хотя бы часть признаков БП, выявленных на ранней клинической стадии, также характерна и для доклинической стадии, что может быть проверено с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Эти исследования проведены на больных сразу же после появления у них моторной симптоматики и до начала специфического лечения. В исследовании, осуществленном коллективом сотрудников Института биологии развития им. Н.К. Кольцова, Института фармакологии им. В.В. Закусова и Казанского государственного медицинского университета, а также Республиканского Центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии в Казани, определяли показатели насосной функции сердца, реакцию на ортостатическую пробу, концентрацию моноаминов в крови на ранней клинической стадии болезни Паркинсона.

Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417, <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ АСТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ РЕДУКТИВНОГО СТРЕССА IN VITRO

*Новикова С.В., Колотьева Н.А., Бердников А.К.,
Грошков А.А., Салмина А.Б.*

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

Ускоренное старение клеток мозга связано с развитием редуктивного стресса, который характеризуется нарушением баланса между окисленными и восстановленными формами пиридиновых нуклеотидов. Это состояние может быть вызвано различными причинами, включая нарушение синтеза НАД⁺, его регенерации, что влияет на клеточную сигнализацию, экспрессию генов и репликацию ДНК. Кроме того, дефицит НАД⁺ ухудшает митохондриальную активность, метаболическую пластичность клеток нейроваскулярной единицы, что может привести к патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера, нейровоспалению. Изучение клеточно-молекулярных процессов, происходящих в клетках астроглиальной и эндотелиальной природы, при изменении

энергетического баланса позволит разработать новые подходы для управления пластичностью головного мозга, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов с различными патологиями нервной системы, в том числе при старении.

Цель исследования – изучение метаболической пластичности культуры астроцитов в условиях моделирования редуکتивного стресса *in vitro*.

Материалы и методы. Получение и культивирование первичных культур астроцитов, выделенных из головного мозга крыс линии Wistar, проводили по адаптированному протоколу (Стельмашук Е.В.2022г.). Индукцию редуکتивного стресса в астроцитах *in vitro* осуществляли с использованием низкомолекулярного восстанавливающего агента dithiothreitol (DTT) в конечной концентрации 500 мкМ в течение 24 часов в бессывороточной среде. В культуре астроцитов в условиях редуکتивного стресса и без оценивали трансмембранный митохондриальный потенциал с использованием TMRE-теста, митохондриальную продукцию свободных радикалов с добавлением зонда MitoSOX Green, количество NLRP3 инфламмасом методом иммунофлуоресцентного окрашивания.

Результаты и выводы. В культуре астроцитов с моделированием редуکتивного стресса происходит достоверное снижение в 4 раза трансмембранного митохондриального потенциала ($p < 0,05$), увеличение на 11% митохондриальной продукции свободных радикалов ($p < 0,001$), и увеличение в 2 раза экспрессии NLRP3 инфламмасом ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной культурой клеток.

Полученные данные свидетельствуют о том, что моделирование редуکتивного стресса в культуре астроцитов приводит к значительным изменениям в метаболических процессах и иммунном ответе этих клеток. Снижение трансмембранного митохондриального потенциала указывает на нарушение функции митохондрий, что может привести к снижению энергетического обмена, увеличению производства свободных радикалов. Увеличение митохондриальной продукции свободных радикалов и экспрессии NLRP3 инфламмасом свидетельствует об активации клеточного ответа на стресс и потенциальной опасности развития воспаления, патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера, ускоренного старения клеток, нейродегенеративных процессов.

ОБРАБОТКА ЗРИТЕЛЬНОЙ ВЕРБАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ У ЛИЦ С ШИЗОТИПИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЛИЧНОСТИ

Нужина Н.С.¹, Продиус П.А.^{1,2} Мухина И.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, г. Нижний Новгород

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
г. Нижний Новгород

Шизотипическая организация личности представляет собой совокупность личностных черт, которые отражают субклиническое проявление шизофрении. Шизотипия включает в себя изменения в поведении, когнитивных способностях и эмоциональной сфере, характерные для расстройств спектра шизофрении, но выраженные в меньшей степени. Кроме того, шизотипическая организация личности сопровождается изменениями в обработке вербальной информации.

Цель. Изучить физиологические характеристики вызванных потенциалов мозга на различных этапах обработки зрительного вербального стимула у лиц с шизотипической организацией личности.

Материалы и методы. Для выявления шизотипических черт личности был использован опросник SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire). В соответствии с медианой общего балла опросника участники (n=80) были разделены на группы с низкими и высокими баллами. Проводили регистрацию вызванных потенциалов мозга, предъявляя участникам в качестве стимулов согласованные словосочетания в зрительной модальности. Одно из слов в словосочетании участник читал про себя (нецелевое слово), а в отношении другого слова проводил категоризацию (целевое слово). Сравнительный анализ усреднённых по группам амплитуд вызванных потенциалов осуществляли с применением кластерного анализа и двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В ответ на предъявление вербального стимула на ранних этапах обработки информации в обеих группах формировались компоненты N100, P100, N150, P200. Статистически значимых межгрупповых различий для данных компонентов выявлено не было. При анализе межполушарной асимметрии

компонента N150 были выявлены статистически значимые различия между правым и левым полушарием в группе с низким SPQ-баллом, между тем асимметрия в группе с высоким SPQ-баллом не достигала статистической значимости. Также в обеих группах были зарегистрированы компоненты N400 и P600 на более поздних этапах. При анализе эффекта N400 были найдены статистически значимые различия в амплитуде компонента N400 между чтением и категоризацией в группе с низким SPQ-баллом. В группе с высоким SPQ-баллом не было выявлено статистически значимых различий между чтением и категоризацией. На самом позднем этапе обработки информации в обеих группах в целевом условии была зарегистрирована поздняя негативная волна N700.

Заключение. Обработка вербальной информации у лиц с шизотипическими чертами личности не отличается на этапе сенсорно-перцептивного анализа, однако наблюдаются изменения в полушарной специализации лингвистических сетей, что проявляется в виде уменьшения латерализации компонента N150. Также шизотипия сопровождается снижением эффекта N400 при переходе от целевого к нецелевому заданию. Формирование поздней негативной волны N700, характеризующей обработку целевого стимула, остаётся сохранным у лиц с шизотипической организацией личности.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПРЯМОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА НА ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕЙРОНАХ СТРИАТУМА ЧЕЛОВЕКА.

Парфенова П.С., Красковская Н.А.

Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург

Болезнь Хантингтона (БХ) представляет собой нейродегенеративное моногенное аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное с экспансией CAG повторов в гене хантингтин (Htt). Продуктом мутантного гена является одноименный белок, который за счет длинного полиглутаминового тракта способен формировать агрегаты и накапливаться в клетках, что может

обуславливать развитие патологических изменений в клетках полосатого тела мозга (стриатума). В клинической практике применяется симптоматическая терапия БХ, однако в настоящее время делаются попытки найти лекарственные средства, низкомолекулярные соединения или пептиды, способные повысить эффективность лечения. Очевидно, что прогресс в поиске потенциальных лекарственных средств может произойти при проведении исследований на клетках человека *in vitro*. Эту задачу возможно решить с применением метода прямого репрограммирования.

Целью данной работы является анализ индуцированных нейронов стриатума (иНС), полученных из фибробластов пациентов с БХ, а также сопоставление патологических характеристик в иНС с выявленными ранее на патологических образцах тканей мозга и на модельных животных. Так, в иНС у пациентов с БХ наблюдается накопление и агрегация mHTT, в то время как в иНС здоровых доноров HTT распределяется по клетке диффузно. Поскольку хантингтин в норме экспрессируется в большинстве тканей организма человека, а поражению при БХ подвергаются лишь нейроны стриатума, нами был проведен вестерн-блот анализ проб фибробластов пациентов с БХ и полученных из них иНС, который подтвердил накопление агрегатной формы mHTT только в иНС. Для оценки состояния нейронов нами был проведен сравнительный анализ морфологии иНС из фибробластов здоровых доноров и пациентов с БХ. Показано, что иНС при БХ характеризуются общим обеднением дендритного дерева нейронов и изменением морфологии клеток (уменьшение количества дендритов, их длины и количества ветвлений). В работах на животных моделях был также обнаружен феномен деструкции комплексов домена эндоплазматического ретикулума, ассоциированного с мембраной митохондрий (МММ). Мы провели оценку количества белков Grp75 и Grp78 и характер их колокализации, поскольку именно они вовлечены во взаимодействие ЭПР и митохондрий.

Нами показано, что наблюдается пациент-специфическое увеличение ко-локализации Grp75 и Grp78 в иНС из фибробластов пациентов с БХ, коррелирующее с количеством CAG повторов. С использованием метода прямого репрограммирования нам удалось получить клеточную модель, в которой воспроизводятся основные патологические изменения в нейронах больных БХ. Данная модель

может использоваться для выявления мишеней для поиска потенциальных лекарственных средств и терапии пациентов с болезнью Хантингтона. Исследование поддержано грантом Минобрнауки России № 075-15-2021-1063.

УДАЛЕНИЕ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ШВАННОМ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ РАЗМЕРОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ 34 ПАЦИЕНТОВ

*Пичугин А. А.^{1,2}, Алексеев А. Г.^{1,2},
Мифтахова Д.З.^{2,3}, Мухамадиева Д.К.²*

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

²ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России

Введение. Хирургия вестибулярных шванном (ВШ) больших размеров является сложной проблемой, целью которой является максимально радикальное удаление опухоли и сохранение функции лицевого нерва.

Материалы и методы. В данном исследовании проводится ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ВШ размерами более 30 мм (по шкале Koos 4 степени) в нейрохирургической клинике ГАУЗ «МКДЦ» за период 3 года (2020–2023гг) выполненных первым автором. Во всех операциях был использован ретросигмовидный доступ и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг.

Результаты: было прооперировано 34 пациентов. Слух на стороне опухоли отсутствовал у всех пациентов, 21 (61%) пациент до операции имели нейропатию тройничного нерва, у 14 (42%) пациентов перед операцией была клиника гидроцефалии. Тотальная резекция выполнена у 5 (15 %) пациентов, субтотальная у 27 (79%) пациентов. Частота «хороших» послеоперационных исходов со стороны лицевого нерва (по шкале House-Brackmann [Hb] I и II) составила 62% (21 пациентов), «плохих» исходов (Hb III–VI) – 38% (13 пациентов). У всех пациентов с тотальной резекцией опухоли

наблюдались худшие исходы из-за повреждения лицевого нерва (N₆ III–VI). 2 (9 %) пациентам выполнялась декомпрессия задней черепной ямки в первые 24 часа после удаления невриномы в связи с резвившимся отеком полушария мозжечка и компрессией ствола и ликворопроводящих путей. Инфекционных осложнений, ликвореи, летальных исходов в данной серии не было.

Выводы. Хирургическое удаление является единственным методом лечения больших ВШ. Использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга позволяет обеспечить достаточно высокую степень сохранности функции лицевого нерва.

ЭФФЕКТ ИНГИБИРОВАНИЯ ПЕНТОЗФОСФАТНОГО ПУТИ НА ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И ЭПИЛЕПТИФОРМНУЮ АКТИВНОСТЬ В СРЕЗАХ ГИШПОКАМПА

Пономарева Д.Н.¹, Брежестовский П.Д.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

²Университет Экс-Марсель, г. Марсель, Франция

Энергетические потребности головного мозга очень велики, и глюкоза является основным источником энергии для процессов его развития и функционирования. Пентозофосфатный путь (ПФП) является одним из трех основных путей, участвующих в метаболизме глюкозы, который регулируется глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой (Г6ФД), контролирующей образование НАДФН, восстановленной формы НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат). НАДФН, глутатионредуктаза и тиоредоксинредуктаза поддерживают уровень восстановленной формы глутатиона и тиоредоксина, которые регулируют баланс окислительного стресса и уровней активных форм кислорода (АФК), что обеспечивает антиоксидантную защиту клетки. Дисфункция Г6ФД, влияющая на ПФП, связана с некоторыми неврологическими расстройствами, включая эпилепсию, однако, ингибирование функции Г6ФД, приводящее к модуляции пентозофосфатного пути, недостаточно изучено и требует дополнительного анализа.

Одним из важных вопросов является выяснение: влияет ли ингибирование Г6ФД, т.е. пентозофосфатного пути, на метаболизм глюкозы, продукцию внутриклеточных АФК и генерацию эпилептической активности. Для решения этой задачи мы использовали нестероидное соединение G6PDi-1, которое является ингибитором Г6ФД, и оценивали его влияние на срезы гиппокампа мышей, изучив внутриклеточный уровень АФК, потребление глюкозы/кислорода, уровень НАД(Ф)Н и выработку АФК во время синаптической стимуляции и в 4-аминопиридиновой (4-АП) модели эпилепсии. Полученные результаты показывают, что ингибирование Г6ФД вызывает обратимое снижение потребления глюкозы, а также увеличение базового внутриклеточного уровня АФК без значительного изменения базового уровня НАД(Ф)Н. При этом продукция внутриклеточного АФК, а также профиль ответа флуоресценции НАД(Ф)Н при синаптической стимуляции коллатералей Шаффера меняются незначительно. Ингибирование Г6ФД в 4-АП модели эпилепсии приводит к уменьшению амплитуды быстрого выброса АФК во время эпилептиформной активности, однако величина эффекта слишком мала, чтобы сделать вывод о его статистической значимости. Амплитуда быстрого выброса АФК во время интериктальных событий во время действия 4-АП была значительно ниже по сравнению с амплитудой быстрого выброса АФК во время эпилептиформной активности, однако при ингибировании Г6ФД эти различия почти исчезли. Кроме того, в присутствии ингибитора Г6ФД увеличилась частота интериктальных событий, сопровождающихся быстрым выбросом АФК, но амплитуда выброса уменьшилась.

Таким образом, можно предполагать, что окислительная ветвь пентозфосфатного пути имеет влияние на метаболизм глюкозы в срезах гиппокампа, но не является важным модулятором уровня АФК в нейронах мозга.

ЛОКАЛЬНАЯ НЕЙРОМЫШЕЧНАЯ ВИБРАЦИОННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ КАК ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Пятин В.Ф.¹, Виденин А.А.¹, Маслова О.А.²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Самара

²Евразийский технологический университет, г. Алматы, Республика Казахстан

Введение. Рассеянный склероз (РС) как мультисистемное заболевание приводит к прогрессированию физических и когнитивных дисфункций на протяжении всей жизни. Реабилитационные технологии (TMS, VR, tDCS, робототехника) не задействуют «молчащую» часть нервно-мышечной системы у людей с РС, что можно достигнуть с помощью функциональных методик. Среди таковых функциональная технология Whole Body Vibration (WBV) является наиболее эффективной для восстановления нейромышечной функции при нейродегенеративных заболеваниях. Однако WBV в парадигме локального воздействия до последнего времени не использовалась при РС.

Цель работы. Развить навыки самоменеджмента у взрослых людей с РС для улучшения нервно-мышечной функции и улучшения качества жизни с помощью локальной проприоцептивной стимуляции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 200 пациентов с РС (115 женщин и 85 мужчин) в возрасте 40,3±5,0 лет, давших добровольное информированное согласие. Дизайн исследования включал тесты FMS (подвижность плеч, подъем прямых ног), TUG (Timed Up and Go), T25-FW (Timed 25-Foot Walk), психофизиологические тесты SDMT, HADS, WAM (Well-being-Activity-Mood), PSQI и SF-36. Этапы тестирования: 0 мес., 3 мес., 6 мес. (24-недели) по программе самоменеджмента с использованием Power Plate Roller и Power Plate Pulse. Статистический анализ проводился с помощью программ Excel 2016, Statistica 12. Нормальность распределения проверяли с помощью тестов Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Для сравнения регистраций использовался тест Вилкоксона.

Результаты. Программа локальных воздействий на группы мышц с помощью персональных виброустройств повысила показатели физической активности и качества жизни пациентов с РС. Через 6 месяцев показатели теста «Подвижность плеч» увеличились на $1,50 \pm 0,05$ ($p=0,000$), а «Подъем прямых ног» – на $0,83 \pm 0,05$ ($p=0,000$) уже с 3-го месяца. Само-менеджмент оказал положительное влияние на равновесие тела, уменьшив время выполнения TUG в среднем на $1,67 \pm 0,18$ с (после 3 месяцев) и $1,34 \pm 0,24$ с (после 6 месяцев). Не установлено влияние Программы на показатели T25-FW. Показатели SDMT улучшились в среднем на $39,80 \pm 1,33$ (после 3 месяцев) и $40,81 \pm 1,03$ символа (после 6 месяцев). HADS выявлено значительное снижение депрессии в среднем на $2,62 \pm 0,25$ (после 3 месяцев) и $1,46 \pm 0,30$ (после 6 месяцев), тревоги в среднем на $1,33 \pm 0,28$ (после 3 месяцев). Показатели WAM: «Благополучие» достоверно увеличилось в среднем на $0,27 \pm 0,10$ (пост-3 месяца), $p=0,245$ (пост-6 месяцев); «Активность» достоверно снижалось, а «Настроение» не отличалось от исходного уровня, $p=0,465$ (пост-6 месяцев). PSQI имел положительный эффект на продолжительность сна ($0,17 \pm 0,09$, $p=0,040$) со значительной разницей после 3 месяцев и после 6 месяцев – $0,46 \pm 0,09$, $p=0,000$. Опросник SF-36 показал устойчивое положительное влияние программы на «состояние здоровья» через 3 месяца (+13,64) и через 6 месяцев (+6,19) по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, исследование показывает эффективность обучения и самостоятельного применения нервно-мышечной вибрационной стимуляции для повышения качества жизни людей с РС.

СЕРОТОНИН – НОВЫЙ МАРКЕР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

*Салахова К.Р., Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И.,
Сластникова Е.С., Абзалетдинова Г.Ф.*

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении последних десятилетий ежегодно занимают лидирующие позиции в списке ведущих причин смертности. Последние исследования показывают, что значимую роль в инициации болезней системы кровообращения играет серотонин. Воздействуя на стенки сосудов, серотонин способствует тромбообразованию, митогенезу, образованию пенистых клеток макрофагов. Также серотонин через рецептор 5-НТ2А стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток – ключевых клеток в процессе ремоделирования сосудов, основным проявлением которого являются потеря эластичности и повышенная жесткость артериальных сосудов. Исследование артериальной жесткости широко используется у взрослых пациентов, в то время как в педиатрии применяется значительно реже в связи со сложностью проведения процедуры. Лабораторный маркер, коррелирующий с ранним поражением сосудистой стенки, которым можно заменить сложный инструментальный способ диагностики, облегчит выявление атеросклероза на доклинической стадии в педиатрической популяции.

Цель: изучение концентрации серотонина, его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови и тромбоцитах у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), как возможного маркера ремоделирования сосудов.

Методы: на базе республиканского центра детской липидологии было проведено кросс-секционное исследование с участием 116 детей в возрасте от 5 до 17 лет. В основную группу вошли 58 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии, которые не принимали гиполипидемические препараты, в группу контроля – 58 условно здоровых детей, без ССЗ и с уровнем ОХ <5,2 ммоль/л.

Результаты: группы статически не различались по возрасту, полу, весу и росту. Рутинные методы лабораторного обследования статически значимых различий между сравниваемыми группами не выявили. Показатели липидного профиля, ожидаемо, отличались. Концентрация ЛПНП у детей с СГХС была в 2 раза выше, чем у детей в контроле. У детей с СГХС было выявлено существенное увеличение скорости пульсовой волны как минимальных, средних, так и максимальных значений, а также статически значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Концентрация серотонина в плазме крови у пациентов с семейной гиперхолестеринемией была в 1,5 раза выше, чем у здоровых детей. У пациентов основной группы концентрации серотонина в тромбоцитах как в общем количестве, так и в пересчете на один тромбоцит были статически значимо выше, чем у группы контроля. Концентрация 5-ГИУК, основного метаболита серотонина, в 1,3 раза была выше у пациентов с наследственной дислипидемией. Были выявлены положительные корреляции между уровнем серотонина, 5-ГИУК и основными маркерами артериальной ригидности сосудов: толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и скоростью пульсовой волны, а также показателями липидограммы (положительные с ОХ, ЛПНП и отрицательная с ЛПВП).

Выводы: в результате нашего исследования мы выявили различные уровни серотонина и 5-ГИУК у детей с семейной гиперхолестеринемией в сравнении с группой условно-здоровых детей. С учетом того, что эти показатели значимо отличаются у пациентов с реализованными рисками сердечно-сосудистых заболеваний, например, ишемической болезнью сердца, мы считаем, что серотонин, 5-ГИУК могут использоваться как лабораторные маркеры атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Источник финансирования. «Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417, <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>».

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ НА ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ ГАМКЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ GAD67

Семёнова А. А., Малиновская Н. А., Панина Ю. А.

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

Стресс раннего периода жизни (СРПЖ) вызывает нарушение формирования головного мозга и может вносить вклад в развитие аутизма, тревожности, депрессивных и нейродегенеративных расстройств. В мозге млекопитающих ГАМК является основным медиатором быстрой тормозной нейротрансмиссии, поэтому при вышеперечисленных патологических состояниях могут наблюдаться изменения экспрессии ГАМК. Ранее было показано, что пренатальный стресс вызывал дисбаланс возбуждающих и тормозных рецепторов в головном мозге крыс и увеличение количества глутаматдекарбоксилазы (GAD67) и ГАМКергических рецепторов, что сопровождалось нарушением синаптической пластичности и ухудшением памяти у экспериментальных животных.

Целью данного исследования была оценка экспрессии маркеров ГАМКергических клеток на моделях стресса раннего периода жизни.

В работе использовали две модели СРПЖ с пренатальным и постнатальным воздействием. Для стимуляции пренатального стресса использовали фармакологическую модель аутизма, которая была воспроизведена на мышах линии C57Bl6 путем двукратного введения вальпроевой кислоты беременным самкам на 7 и 13 сутки гестационного периода в дозе 400мг/кг. У самцов полученного потомства в возрасте 4 месяцев забирали ткани головного мозга (гиппокамп, гипоталамус, префронтальная кора) с последующим определением экспрессии мРНК GAD67 и GAD65 методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Другой моделью стресса раннего периода жизни служила сепарация «мать-детёныш» со 2 по 14 день постнатального развития мышей линии CD-1 ежедневно на 3 часа. Далее в возрасте 2 месяцев забирали ткани мозга для иммуногистохимической окраски на GAD67 (определяли процент GAD67 позитивных клеток) в клетках пириформной коры головного мозга, отвечающей за кратковременную память.

В гиппокампе мышей с вальпроатной моделью аутизма было обнаружено увеличение экспрессии мРНК гена, кодирующего GAD67. В то же время, на модели с сепарацией показано значительное снижение (более чем в два раза) процента клеток, экспрессирующих GAD67 в пириформной коре мышей.

Таким образом, СРПЖ приводил на уровне экспрессии генов к повышению активности ГАМКергической системы, а на клеточном уровне к резкому снижению. Полученные результаты работы в будущем необходимо дополнить похожими исследованиями для корректного сравнения показателей системы ГАМК на двух моделях животных СРПЖ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИВЕННОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ С ЛЁГКИМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ

Сулейманова М.Р., Данилова Т.В.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Внутривенная тромболитическая терапия (ВВ ТЛТ) – основной метод лечения пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Около 50% пациентов с ИИ в дебюте имеют лёгкий неврологический дефицит, что определяется баллом по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) менее 5 и, как правило, не рассматриваются для проведения ВВ ТЛТ из-за соображений безопасности. При этом, около 1/3 таких пациентов имеют плохой функциональный исход. На сегодняшний день недостаточно данных о соотношении пользы и риска ВВ ТЛТ при ИИ с баллом по NIHSS < 5, и нет чётких критериев для применения ВВ ТЛТ у данной категории пациентов.

Целью исследования было оценить влияние ВВ ТЛТ на функциональный исход пациентов в остром периоде ИИ с NIHSS < 5 баллов.

Была проанализирована динамика неврологического дефицита 80 пациентов в остром периоде ИИ с оценкой по шкале NIHSS в течение первых 4,5 часов от развития инсульта менее 5 баллов. ВВ

ТЛТ проведена 41 больному, группу сравнения без ВВ ТЛТ составили 39 пациентов. Средний возраст пациентов в группе ВВ ТЛТ – 65,7 [ДИ от 62,63 до 68,80], в группе сравнения – 68,2 [ДИ от 64,31 до 71,92]. Средний балл по шкале NIHSS при поступлении в группу ВВ ТЛТ – 2,92 [ДИ от 2,561 до 3,243], в группе сравнения – 2,31 [ДИ от 1,949 до 2,615]. Группы были сопоставимы и по патогенетическим подтипам ИИ. Для оценки мобильности пациентов при поступлении и при выписке из стационара были использованы модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS) и индекс мобильности Ривермид.

При выписке из стационара средний балл NIHSS в группе ВВ ТЛТ составил 1,43 [ДИ от 1,024 до 1,829], что статистически ниже, чем в группе сравнения 2,56 [ДИ от 1,795 до 3,410] (рандомизационный t-критерий = 2,39; $p = 0.011$). Также было выявлено достоверно значимое отличие средних значений mRS (рандомизационный t-критерий = 2,41; $p = 0,022$) и индекса мобильности Ривермид (рандомизационный t-критерий = 2,14; $p = 0,0363$) в группе ВВ ТЛТ – 1,83 [ДИ от 1,512 до 2,073] и 11,54 [ДИ от 10,659 до 12,366] соответственно от средних показателей этих параметров в группе сравнения – 2,31 [ДИ от 2 до 2,538] и 10,08 [ДИ от 9,051 до 11,051] соответственно. В группе ВВ ТЛТ было диагностировано 1 экстракраниальное кровотечение, в группе сравнения больших кровотечений не было. В группе сравнения в 1 наблюдении развилась ранняя асимптомная геморрагическая трансформация очага ишемии по типу паренхиматозной гематомы 1 типа, в группе ВВ ТЛТ у 6 пациентов диагностированы внутричерепные геморрагические осложнения, но без статистически значимых отличий.

Таким образом, проведение ВВ ТЛТ в группе пациентов с ишемическим инсультом с NIHSS <5 баллов ассоциировано с более благоприятным функциональным исходом в остром периоде и статистически значимо не влияет на частоту развития осложнений. Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы при большем числе пациентов в выборке.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ПАМЯТИ

Сысоева А.Ю., Нагиев К.К.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Молекулярные механизмы памяти представляют собой сложные процессы, включающие изменения в синаптической пластичности и экспрессии генов, которые обеспечивают формирование, хранение и извлечение информации в мозге. Память основана на многокомпонентных взаимодействиях и активации ряда сигнальных путей, которые обеспечивают долговременные изменения в синапсах. Новейшие исследования дают более полное понимание этих процессов, раскрывая молекулярные основы памяти через активацию NMDA- и AMPA-рецепторов, роль кальциевого сигнального пути и эпигенетические модификации.

Одной из основных моделей молекулярного механизма памяти является долговременная потенция (ДВП), которая представляет собой устойчивое усиление синаптической передачи, происходящее в ответ на высокочастотную стимуляцию. Ключевыми компонентами в ДВП являются NMDA- и AMPA-рецепторы, которые позволяют ионам кальция входить в постсинаптическую клетку. Входящий кальций активирует различные кальций-зависимые сигнальные пути, в том числе CaMKII (кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II), которая играет центральную роль в поддержании ДВП. Исследования показывают, что CaMKII может формировать долговременные изменения на уровне синапсов за счет фосфорилирования AMPA-рецепторов, что усиливает синаптическую проводимость.

Транскрипционный фактор CREB (cyclic AMP response element-binding protein) является важным звеном в механизме формирования долговременной памяти. При активации CREB индуцируется экспрессия генов, участвующих в синтезе белков, необходимых для структурных изменений в синапсе, что способствует долговременному хранению информации. Новейшие исследования также связывают активацию CREB с эпигенетическими механизмами, такими как ацетилирование и метилирование гистонов, которые

модулируют экспрессию генов, обеспечивая поддержание и консолидацию долговременной памяти.

Эпигенетические изменения, включая модификации гистонов и метилирование ДНК, играют значительную роль в процессах памяти, регулируя экспрессию генов, участвующих в синаптической пластичности. Например, ацетилирование гистонов облегчает доступ к ДНК, повышая активность генов, необходимых для поддержки долговременных изменений в синапсах. Метилирование ДНК, в свою очередь, связано с долгосрочной репрессией генов и оказывает влияние на процессы памяти и обучения. Эти модификации влияют на экспрессию генов и структуру хроматина, что играет важную роль в долговременных изменениях нейронной активности.

Нейромодуляторы, такие как дофамин и серотонин, имеют решающее значение для процессов памяти. Дофамин, воздействуя на дофаминовые рецепторы, усиливает механизмы синаптической пластичности и участвует в процессах памяти, связанных с вознаграждением. Серотонин также играет важную роль в модуляции нейронной активности, поддерживая процессы консолидации и укрепления долговременной памяти.

Современные исследования демонстрируют, что механизмы памяти являются результатом взаимодействия многочисленных молекулярных процессов, включающих активацию рецепторов, изменения в сигнальных путях и эпигенетические модификации. Понимание этих механизмов представляет значительный интерес для разработки новых методов лечения нейродегенеративных заболеваний и когнитивных нарушений, связанных с расстройствами памяти.

ВЛИЯНИЕ СНА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: ВНИМАНИЕ, ПАМЯТЬ И ОБУЧЕНИЕ

Сысоева А.Ю., Нагиев К.К.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

В последние годы вопрос о том, как сон влияет на когнитивные функции, такие как внимание, память и способность к обучению,

приобрел особую актуальность. Современные исследования акцентируют внимание на том, как различные фазы сна способствуют поддержанию нейропластичности, а также участвуют в обработке и консолидации информации.

Нейропластичность – это способность нейронов изменять свою активность в ответ на опыт, что является основой для обучения и памяти. Исследования показывают, что глубокий медленный сон (NREM) играет важную роль в поддержании нейропластичности. Во время сна в фазе NREM-сна наблюдается усиление активности гиппокампа и его взаимодействия с корой, что способствует консолидации памяти. Быстрый сон (REM) также играет значительную роль в поддержании нейропластичности и эмоциональной памяти, а его недостаток приводит к когнитивным и эмоциональным нарушениям.

Недостаток сна существенно ухудшает внимание и способность к концентрации, снижая общую когнитивную производительность. Исследования показывают, что хроническое недосыпание ослабляет связь между префронтальной корой и другими участками мозга, что приводит к снижению внимания и увеличению количества ошибок при выполнении когнитивных задач. Кроме того, наблюдения показывают, что даже незначительное уменьшение сна приводит к увеличению времени реакции и снижению когнитивного контроля.

Один из ключевых вопросов нейрофизиологии сна заключается в изучении роли различных стадий сна в консолидации памяти. Исследования последних лет показывают, что NREM-сон способствует усилению декларативной памяти, позволяя мозгу укреплять новые знания за счёт реактивации и перестройки синапсов. REM-сон ассоциируется с процедурной и эмоциональной памятью, способствуя её интеграции и упрощая её извлечение в будущем.

Хронические нарушения сна, такие как бессонница и СОАС, оказывают долгосрочное негативное влияние на когнитивные функции. Бессонница может вызывать расстройства внимания, ослаблять память и снижать способность к обучению. СОАС также ассоциируется с когнитивными нарушениями, так как частые пробуждения и недостаток кислорода в мозге снижают когнитивную производительность и ухудшают память. Эти данные подтверждаются клиническими исследованиями, указывающими на увеличение риска деменции и других нейродегенеративных

заболеваний у пациентов с длительным дефицитом сна или хроническими нарушениями его структуры.

Таким образом, современные данные подчеркивают критическую роль сна в поддержании когнитивных функций, таких как внимание, память и обучение. Различные фазы сна оказывают разнонаправленное воздействие на нейропластичность и процессы консолидации памяти, что позволяет мозгу структурировать и сохранять новые знания. Недостаток сна и его хронические нарушения, такие как бессонница и синдром обструктивного апноэ сна, оказывают значительное отрицательное влияние на когнитивные функции, снижая внимание и память и увеличивая риск нейродегенеративных заболеваний. Эти данные демонстрируют необходимость полноценного сна для поддержания когнитивного здоровья, особенно в свете современной интенсивной в когнитивном плане жизни.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА И ДИНАМИКИ МИТОХОНДРИЙ АСТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И РЕОКСИГЕНАЦИИ IN VITRO

Тепляшина Е.А.¹, Хилажева Е.Д.¹, Белозор О.С.¹, Салмина А.Б.²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

² ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

Митохондриям отводится ключевая роль в поддержании энергетического гомеостаза клетки и генерации активных форм кислорода. Для митохондрий характерно постоянное обновление. Биогенез и митофагия являются основными процессами, обеспечивающими постоянное обновление пула митохондрий. Количество митохондрий и их активность находятся в прямой зависимости от митохондриального биогенеза, а также от их динамики (деления/слияния) и митофагии. Баланс между слиянием и делением митохондрий является определяющим фактором синтеза АТФ.

Объект исследования – первичная культура астроцитов дифференцированных из нейросфер, полученная из линии крыс

Wistar. Монокультуру астроцитов подвергали гипоксическому воздействию однократно в течение 3 часов. Часть экспериментальных групп подвергали последующей реоксигенации в течение 10 часов. При этом часть астроцитов культивировалась в присутствии деокси-D-глюкозы (Deoxy-D-Glu) в течение 24 ч. Были сформированы несколько экспериментальных групп. Для оценки изменений потенциала митохондриальной мембраны в астроцитах экспериментальных групп проводили инкубацию клеток с рабочим раствором JC-1. Оценку интенсивности флуоресценции митохондрий проводили с помощью MitoTracker™ Red CMXRos. Также проводилась иммуноцитохимическая оценка экспрессии маркеров двуцепочечных разрывов ДНК по уровню экспрессии фосфорилированной формы гистона H2AX и маркеров митохондриальной динамики (MFN1 и DRP1). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica v10.0. Значимость различий измеряемых параметров оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Все показатели представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Достоверными считались различия, для которых уровень $p < 0,05$. Анализ изображений проводили с применением пакета программного обеспечения ImageJ (1.47 v).

Выявлено значимое снижение мембранного потенциала митохондрий и подавление экспрессии маркеров слияния и разделения митохондрий после воздействия 3-часовой гипоксии. Установлено, что 10-часовая реоксигенация после перенесенной гипоксии восстанавливает мембранный потенциал митохондрий и экспрессию маркеров митохондриальной динамики в поврежденных клетках. Также было обнаружено, что подавленный гликолиз в астроцитах нарушает активность митохондрий, снижает формирование двуцепочечных разрывов ДНК, но стимулирует митохондриальную динамику.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ГИПЕРКАПНИЧЕСКИ-ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

Трегуб П.П.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Актуальной задачей патофизиологии и медицины является разработка эффективных методов профилактики инсульта. Традиционно для этой цели используются гипоксические воздействия. Однако, они мало используются в клинической практике из-за ряда ограничений. В современной литературе появились данные о протекторном потенциале гиперкапнически-гипоксического воздействия при гипоксическом/ишемическом повреждении головного мозга.

На основании сходства нейропротекторных механизмов гиперкапнии и гипоксии была сформулирована гипотеза о возможности потенцирования их эффективности при сочетанном воздействии, которая легла в основу ряда экспериментальных исследований.

По результатам экспериментов *in vivo* и *in vitro* исследованию было установлено, что механизм нейропротекции при сочетанном воздействии гиперкапнии и гипоксии опосредован повышением клеточной синтетической активности, увеличением содержания GRP-78 и NF-κB, ингибированием апоптоза, повышением содержания клеток с HIF-1α, A1 рецепторами и митоK+ATФ-каналами в области ишемического/гипоксического повреждения и снижением проницаемости ГЭБ. При этом фактор HIF-1α и A1 рецепторы, подвержены преимущественному влиянию гипоксического стимула, а фактор NF-κB и избирательная проницаемость ГЭБ модулируются, главным образом, гиперкапнией.

Установленные факты создают основу для разработки эффективных методов дыхательных тренировок для повышения неспецифической резистентности организма и формирования толерантности головного мозга к ишемии, а новые данные о механизмах сочетанной эффективности гиперкапнии и гипоксии – для разработки метода фармакологического потенцирования нейропротекторной эффективности гиперкапнической гипоксии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН ЗА 2023-2024 ГОД НАБЛЮДЕНИЯ

Хабибрахманов А.Н., Данилин А.А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотонейронов. За последние 10 лет отмечены общемировые тенденции к росту заболеваемости БАС во всех возрастных группах. БАС поражает преимущественно лиц зрелого и трудоспособного возраста (20-80 лет), с высоким интеллектуальным и профессиональным потенциалом, неизбежно приводит к тяжелой инвалидности и летальному исходу. В настоящей работе была проведена оценка заболеваемости и других эпидемиологических характеристик БАС в Республике Татарстан.

Материалы и методы исследования. В исследование был включен 31 пациент с впервые установленным (в ходе тщательного обследования) диагнозом «болезнь двигательного нейрона» (по МКБ 10 – G12.2). Набор пациентов проводился на базе отделения неврологии №1 ГАУЗ РКБ МЗ РТ в 2023-2024 годах. Статистическая обработка результатов проводилась в программном обеспечении Microsoft Office Excel 2019, Jamovi 2.34.

Результаты. Заболеваемость БАС в РТ за 2023 год составила 0,3497 на 100000 населения, за 2024 год составила 0,4247 на 100000 населения. Длительность заболевания на момент первого обращения составила в среднем $18,5 \pm 17,2$ мес. Средний возраст обследуемых составил $63,3 \pm 9,55$ лет. 58,1% обследуемых составили пациенты мужского пола, 41,9% составили пациенты женского пола. Средний возраст начала заболевания составил $62,0 \pm 8,96$ года: $61,7 \pm 10,6$ года у мужчин и $62,4 \pm 6,44$ года у женщин. Семейный анамнез по БАС был отягощен у 1-го (3,2%) пациента (прогрессирующий бульбарный паралич у матери). Семейный анамнез по другим нейродегенеративным заболеваниям был отягощён у 2-х пациентов (6,4%; по рассеянному склерозу и фронтотемпоральной деменции соответственно). Распределение пациентов по типу начала

заболевания: бульбарное начало – у 38,7% пациентов; шейно-грудное начало – у 32,3% пациентов; пояснично-крестцовое начало – у 25,8% пациентов; диффузное начало – у 3,2% пациентов. Распределение пациентов по степени вовлечения центрального и периферического мотонейронов: классический вариант – 74,2%; сегментарно-ядерный вариант – 12,9%; пирамидный вариант – 9,7%; атипичный вариант – 3,2%. Диагноз по El-Escorial Revised достоверный у 51,6%; вероятный у 16,1%; вероятный-лабораторно подтвержденный у 6,5%, возможный у 9,7%; подозреваемый у 16,1%.

Выводы. Заболеваемость БАС по РТ за 2023-2024 гг оказались ниже, чем средняя заболеваемость БАС в мире и в развитых европейских странах. Это может быть связано с тем, что части пациентов не диагностируется БАС, или они не попадают в поле зрения неврологов. Также отмечена достаточно поздняя диагностика БАС (в среднем через 18,5 мес от начала болезни). Это свидетельствует о необходимости развития осведомленности и настороженности неврологов касательно БАС, а также о необходимости создания специализированной службы и регистра БАС.

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ ЦИНКА НА СЕКРЕЦИЮ НЕЙРОМЕДИАТОРА В НЕЙРОМЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ ДИАФРАГМЫ МЫШИ

Хазиев А.Н.¹, Ценцевицкий А.Н.¹, Петров А.М.^{1,2}

¹Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

Цинк – незаменимый микроэлемент, входящий в состав функциональных групп ферментов и обладающий сигнальной ролью. Около 10% белков млекопитающих являются цинксодержащими. В организме человека Zn распределен неравномерно и большая его часть (60%) сосредоточена в скелетных мышцах.

Целью данного исследования было выявление эффектов ионов цинка на синаптические процессы в диафрагме мышцы. Основные эксперименты были проведены на молодых животных (3-4 месяца). В

ходе электрофизиологических экспериментов было обнаружено, что наличие Zn во внеклеточной среде (в концентрациях 1 нМ, 10 нМ, 1 мкМ и 10 мкМ) приводит к снижению вызванной секреции в ответ на одиночные стимулы и частоты спонтанной секреции нейромедиатора. Таким образом, цинк способен выступать негативным регулятором нейросекреции ацетилхолина даже в наномолярных концентрациях. Стимуляция экзоцитоза синаптических везикул немедленно готового к освобождению пула гипертоническим раствором сахарозы (100 мМ) выявила, что внеклеточные ионы цинка в диапазоне концентраций 0.1 нМ – 10 мкМ вызывают снижение максимальной частоты выделения квантов нейромедиатора и скорости ее нарастания. Это указывает на уменьшение размера пула наиболее готовых к экзоцитозу везикул при наличии цинка во внеклеточной среде. Используя флуоресцентные маркеры, было обнаружено, что цинк в наномолярной и микромолярных концентрациях может снижать внутриклеточный уровень ионов кальция в синаптическом регионе. Сами по себе ионы цинка (в концентрации 10 нМ) не влияли на образование активных форм кислорода, однако предотвращали прооксидантное действие ионов кадмия в скелетной мышце. Отслеживание экзоцитоза синаптических везикул с использованием флуоресцентного маркера FM1-43 при продолжительной стимуляции нерва с частотой 20 Гц показало, что присутствие 10 нМ цинка во внеклеточном растворе оказывает подавляющее действие на вовлечение синаптических везикул в экзоцитоз. Предполагается, что эффект цинка на вовлечение везикул в экзоцитоз может быть опосредован оксидом азота NO, поскольку в присутствии гемоглобина, хелатора оксида азота, нами было показано снятие эффекта ионов цинка на высвобождение FM1-43 при стимуляции двигательного нерва. Известно, что с возрастом возникает недостаток ионов цинка. Дополнительные эксперименты на стареющих мышцах (возраст 12 месяцев) указывают на ослабление эффектов ионов цинка на экзоцитоз синаптических везикул с возрастом. Работа частично поддержана грантом РФФИ 23-15-00124.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ, СНИЖАЮЩИХ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОТРАВЛЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ПЕСТИЦИДАМИ

Харламова А.Д.^{1,2}, Зуева И.В.¹, Петров К.А.¹, Семенов В.Э.¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

Отравление фосфорорганическими ингибиторами холинэстераз, применяемых в качестве пестицидов, важная проблема современного мира. Ежегодно более трех миллионов человек подвергаются токсическому действию пестицидов, у большинства жертв отравления имеются признаки нейродегенерации – неврологические нарушения (когнитивные, моторные, сенсорные). Реактивация ацетилхолинэстеразы (АХЭ) является одним из эффективных методов терапии отравления пестицидами фосфорорганической природы. В нашей работе был исследован ряд веществ, синтезированных в ИОФХ им. А.Е. Арбузова, на способность реактивировать АХЭ мозга животных, отравленных пестицидом параоксоном. Было показано, что соединение 1b, представляющее собой конъюгат урацила с гидроксамовой кислотой, эффективно реактивировало АХЭ *in vitro*. В токсикологических экспериментах с параоксоном было показано, что соединение 1b значительно увеличивало выживаемость животных. Помимо увеличения выживаемости соединение 1b, существенно снижало гибель нейронов головного мозга крыс, отравленных параоксоном. Кроме того, при исследовании памяти крыс в водном лабиринте Морриса обнаружено, что введение соединения 1b предотвращало развитие когнитивных нарушений у крыс, отравленных параоксоном.

ВЛИЯНИЕ ДОНОРА СЕРОВОДОРОДА НА РАЗВИТИЕ ТРЕВОЖНОСТИ И СВЕТОБОЯЗНИ У КРЫС С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

Ху Х., Богатова К.С., Яковлева О.В.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Мигрень – распространенное хроническое нейрососудистое заболевание, сопровождающееся тошнотой, светобоязнью, аллодинией и другими неприятными ощущениями. Повышенный уровень гомоцистеина вызывает эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, которые могут быть вовлечены в патогенез мигрени. Кортикальная распространяющаяся депрессия (КРД) – это медленно распространяющаяся волна деполяризации нейронов и глиальных клеток, которая потенциально может способствовать возникновению головной боли. Было показано, что донор сероводорода, гидросульфид натрия (NaHS), обладает нейропротекторным и антиноцицептивным действием, а также способен нейтрализовывать активные формы кислорода.

Цель исследования: проанализировать влияние гидросульфида натрия на развитие тревожности и светобоязни у крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией в модели хронической мигрени.

Исследование проводилось на самцах крыс линии Wistar в возрасте 5-7 месяцев. Крысы были разделены на 4 группы: контрольная группа – крысы, рожденные от самок на стандартном рационе питания ($n = 11$); гипергомоцистеиновая группа – крысы, рожденные от самок на диете с повышенным содержанием метионина ($n = 9$); группа контроль-NaHS – крысы, получавшие инъекции донора сероводорода – NaHS (4.4 мг/кг), за 2 месяца до начала моделирования мигрени ($n = 4$); группа гипергомоцистеин-NaHS – крысы с пренатальной гипергомоцистеинемией, получавшие инъекции NaHS ($n = 8$). Для моделирования хронической мигрени крысам проводили операцию на черепе. Затем проводили повторную аппликацию KCl (1 M) на твердую мозговую оболочку на 1, 3, 5, 7 и 9 сутки эксперимента. Для исследования тревожности и светобоязни использовали тесты «Темно-светлая камера» и «Открытое поле».

Было выявлено, что пренатальная гипергомоцистеинемия вызывает тревожность и способствует развитию светобоязни у крыс

при моделировании хронической мигрени. Инъекции гидросульфида натрия устраняют последствия негативного влияния гомоцистеина на организм и предотвращают развитие мигрени. Финансовая поддержка: грант РФФ № 20-15-00100-П.

ВЛИЯНИЕ ЭПИДУРАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА НА ЛОКАЛЬНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОТОК И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Шапкин А.Г., Суфианов А.А., Суфианова Г.З.

ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень)
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тюмень

Актуальность. Высокая социальная значимость и распространенность когнитивных нарушений определяет актуальность поиска новых путей коррекции данных состояний, однако существующие фармакологические методы улучшающие функциональное состояние ЦНС не всегда оправдывают ожидания как врачей, так и пациентов. Цель исследования. Изучить долгосрочные изменения локального мозгового кровотока и когнитивного статуса у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне эпидуральной электростимуляции спинного мозга.

Материалы и методы. Исследование проведено на 91 пациенте (средний возраст $66,9 \pm 0,7$ лет), госпитализированных и прооперированных в отделении функциональной нейрохирургии ФЦН (г. Тюмень) в период с 2015 по 2023 гг. Когнитивный статус (тест SAGE) и перфузию головного мозга (КТ перфузия) оценивались на 5 сутки, сразу после окончания тестового периода электростимуляции и через 1 год после имплантации системы хронической эпидуральной электростимуляции спинного мозга. В исследование включались пациенты в возрасте старше 50 лет с умеренным когнитивным дефицитом сосудистого генеза (10-16 б по шкале SAGE). Эпидуральные электроды располагались на уровне Th9-Th11 (1 группа, N=38) и C3-C5 (2 группа, N=21). Стимуляция спинного мозга осуществлялась не менее 8 часов в сутки с частотой

80 Гц (ширина импульсов 500 мкс), амплитуда подбиралась индивидуально. Контрольная группа была представлена 32 пациентами с хроническими вертеброгенными болевыми синдромами, которым выполнялась радиочастотная абляция фасеточных суставов.

Результаты. На 5 сутки тестовой эпидуральной электростимуляции спинного мозга у пациентов 1 и 2 групп объективно отмечалось улучшение когнитивного статуса по шкале SAGE с $13,7 \pm 1,2$ и $13,5 \pm 0,8$ до $17,6 \pm 1,1$ и $17,1 \pm 0,7$ баллов на 5 сутки, $18,1 \pm 0,9$ и $17,4 \pm 0,6$ баллов через 6 месяцев электростимуляции соответственно у пациентов 1 и 2 групп ($P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, статистических различий между группами выявлено не было). Среднее время выполнения теста сократилось с $19,22 \pm 2,36$ мин и $18,36 \pm 1,18$ мин до $13,56 \pm 1,94$ и $13,09 \pm 1,62$ мин в первые 5 суток, $14,2 \pm 1,17$ и $13,18 \pm 0,79$ мин через 6 месяцев электростимуляции ($P < 0,05$). У пациентов первой и второй подгрупп в первые 5 суток стимуляции локальный мозговой кровоток в коре головного мозга увеличился на 10,6% и 15,9% от исходного (дооперационного уровня): с $58,6 \pm 1,13$ ml/100 ml/min до $64,8 \pm 1,21$ ml/100 ml/min ($P < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем и изменениями в контрольной группе) и с $58,8 \pm 1,12$ ml/100 ml/min до $68,2 \pm 1,42$ ml/100 ml/min ($P < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем и изменениями в контрольной группе, $P < 0,05$ в сравнении с 1 подгруппой). При контрольном исследовании через 1 год данная тенденция сохранялась.

Заключение. Полученные результаты могут быть потенциально полезными для разработки методов коррекции когнитивных нарушений у пациентов с различными формами деменции, а также для уменьшения возрастных сосудистых нарушений у лиц пожилого возраста.

H₂S ПРЕДОТВРАЩАЕТ НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА У КРЫС С ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Яковлев А.В., Ситдикова Г.Ф.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Известно, что дисфункции эндотелия являются одним из факторов токсического действия гомоцистеина, который приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) мозга, как у экспериментальных животных, так и у людей. Показано что в физиологических концентрациях H₂S может оказывать цитопротекторное действие при поражениях сердечно-сосудистой системы, ЦНС и почек, связанных с ГГЦ. В связи с этим, цель работе – анализ функциональных нарушений проницаемости ГЭБ мозга крыс в модели пренатальной ГГЦ и возможность предотвращения этих нарушений с использованием низких доз доноров H₂S в течении беременности. Для создания пренатальной ГГЦ самки крыс в период беременности получали высокие концентрации метионина (7 г/кг). Потомство делилось на следующие группы: контроль; животные с пренатальной ГГЦ; с введением доноров H₂S (NaHS) во время беременности при ГГЦ (ГГЦ-HS). С использованием биохимических методов исследования оценивали проницаемости ГЭБ, уровень метаболита NO и провоспалительных цитокинов, а также активность лактатдегидрогеназы (LDH) в плазме и митохондриального комплекса-I (МС-I) в клетках мозга крыс. Проницаемость ГЭБ оценивали по экстравазации Evans blue (EV) в гомогенате клеток мозга крыс в возрасте 1.5, 6 и 12 месяцев после рождения. У крыс с пренатальным ГГЦ проницаемость ГЭБ в возрасте 1.5 месяцев была выше по сравнению с контролем и с возрастом снижалась, но в возрасте 12 месяцев оставалась выше по сравнению с контролем. Таким образом, высокие уровни гомоцистеина во время беременности вызывают долгосрочное нарушение целостности ГЭБ мозга. Введение NaHS во время беременности самкам крыс с ГГЦ восстанавливало проницаемость ГЭБ их потомства. В следующей серии экспериментов проанализировали действие гомоцистеин тиолактона – токсичный метаболита гомоцистеина на проницаемость ГЭБ мозга. Подкожное введение DL-гомоцистеина тиолактона крысам в возрасте 1.5 месяца значительно увеличивало

проницаемость ГЭБ крыс по сравнению с контролем. Предварительное введение ингибитора НМДА рецепторов – МК-801 или доноров H₂S -NaHS предотвращало увеличение проницаемости ГЭБ мозга крыс. Нарушение проницаемости ГЭБ часто ассоциируется с усилением окислительного/нитрозативного стресса и нейровоспаления. Поэтому в следующей серии экспериментов оценивали уровень нитрозативного стресса и воспаления, активность LDH и МС-I у крыс групп ГГЦ и ГГЦ-HS. Уровни нитритов, TNF- α , IL-1 β и IL-6 и активность LDH были значительно повышены, а активность МС-I снижена у крыс с пренатальной ГГЦ. В тоже время в группе ГГЦ-HS наблюдалось восстановление уровень провоспалительных цитокинов, нитритов и активность комплекса дыхательной цепи в клетках мозга, а также активность LDH в сыворотке крови.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что высокий уровень гомоцистеина в пренатальный период развития мозга крыс приводил к нарушению проницаемости ГЭБ, как в пренатальной модели ГГЦ, так и после острого введения DL-гомоцистеина тиолактона. Введение доноров H₂S во время беременности оказывало протекторное действие на проницаемость ГЭБ за счет регуляции воспалительных реакций, нитрозативного стресса, митохондриальной активности и сохранения функций эндотелиальных клеток. Работа выполнена при поддержке РФФ № 20-15-00100.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мухамедьяров М.А., Зефилов А.Л. Вклад профессора Н.А. Миславского в развитие нейронаук	3
Иллариошкин С.Н. Метаболическая пластичность мозга и нейродегенеративные заболевания	5
Небогатилов В.О., Чапуров К.Д., Устюгов А.А. Моделирование протеинопатий при поиске препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний	5
Брежестовский П.Д. Генетические эпилепсии, вызванные мутациями в генах ионных каналов	7
Зайцев А.В. Новые подходы к лечению эпилепсии: взгляд из лаборатории	8
Петров А.М. Липидные рафты. Роль в клеточной сигнализации	10
Ситдикова Г.Ф. Гипергомоцистеинемия как фактор развития мигрени: роль пуринергических механизмов в сенситизации периферических афферентов	11
Петров К.А., Крејси Е., Ленина О.А., Нуруллин Л.Ф., Самигуллин Д.В. Гамма-аминомасляная кислота в регуляции процесса нервно- мышечной синаптической передачи в норме и при патологиях	12
Мухамедьяров М.А. Дисфункция нервно-мышечных синапсов в модели бокового амиотрофического склероза	13
Ким К.Х. Нейротехнологии для изучения регуляторных механизмов нервной системы. От фундаментальных исследований к технологиям коррекции	14
Самигуллин Д.В., Сибгатуллина Г.В., Мустафина А.Р. Использование новых многофункциональных суперпарамагнитных наночастиц в клеточной физиологии и терапии	16

Ризванов А.А. Генная терапия нейродегенеративных заболеваний	17
Мухамедшина Я.О., Агеева Т.В., Давлетшин Э.Ф., Плотникова Е.А., Шигапова Р.Р. Применение вирусных векторов для селективной стимуляции мотонейронов спинного мозга.....	19
Мухина И.В., Кузьмина Д.М. Особенности формирования когнитивных функций после перенесенных в детстве стрессовых факторов	20
Худякова М.В. Порождение и понимание слов до и после операций на головном мозге	21
Кузьмина Д.М., Прудникова Е.Ю., Еремеева Н.А., Щелчкова Н.А., Мухина И.В. Изменения поведенческого фенотипа мышей, гетерозиготных по гену СУFIP1, после социального стресса в инфантильном возрасте.....	22
Аверчук Е.С., Салмина А.Б., Мухамедьяров М.А. Вклад клеток эндотелия спинальных сосудов в развитие нейровоспаления при боковом амиотрофическом склерозе	24
Алексеева А.С, Ломтатидзе О.В. Использование поверхностной электромиографии группы жевательных мышц для диагностики нейрофизиологического и психофизиологического развития ребенка	26
Арсланов А.И., Силантьева Д.И., Андрианов В.В., Дерябина И.Б., Гайнутдинов Х.Л. Исследование изменений фоновой (подпороговой) электрической активности премоторных интернейронов при воздействии предшественника синтеза серотонина 5-окситриптофана	28
Ахмадиева Л.А., Низамутдинов В.М., Мухамедьяров М.А. Изучение автономной дисфункции у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом на примере урологических нарушений.....	30
Безбрызгов А.В., Абзалетдинова Г.Ф., Нигматуллина Р.Р. Оценка уровня экспрессии генов серотониновых рецепторов 5-НТ2А и 5-НТ2В у неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита в миокарде левого желудочка и тканях носа	31

Билалова Д.Ф., Нигматуллина Р.Р. Исследование концентрации 5-ГИУК и серотонина в монокроталиновой модели легочной артериальной гипертензии у неполовозрелых крыс в перспективе доклинической диагностики легочной артериальной гипертензии у детей	33
Болдырева Л.В., Морозова М.В., Медведева С.С., Павлов К.С., Кожевникова Е.Н., Морозова К.Н., Киселева Е.В. Эффекты соевого лецитина на регуляцию клеточных и метаболических процессов в мозге лабораторных мышей C57BL/6.....	35
Бурмакина П.Г. Анализ нагрузки рабочей памяти по BOLD сигналу в задаче N-BACK	37
Гайнетдинова Г.Р., Данилова Т.В. Оценка эффективности транскраниальной магнитной стимуляции в комплексном лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта с синдромом афазии.....	38
Гайнуллина Д.К., Борзых А.А., Печкова М.Г., Богоцкой К.А., Тарасова О.С. Структурно-функциональное ремоделирование среднемозговой и базиллярной артерий у крыс при хроническом стенозе сонных артерий	39
Гайнутдинов Х.Л., Андрианов В.В., Силантьева Д.И., Дерябина И.Б., Муранова Л.Н., Яфарова Г.Г., Базан Л.В., Богодвид Т.Х., Арсланов А.И., Иванова Е.С., Искакова Е.В., Пашкевич С.Г., Федорова Е.В., Филипович Т.А., Кульчицкий В.А. Изменение содержания NO в травмированной и нетравмированной областях лобных долей головного мозга и разных отделах спинного мозга крыс методом ЭПР спектроскопии через 24 часа и 7 дней после сочетанной травмы головного и спинного мозга.....	41
Гафурова Ч.Р. Влияние В2-адреномиметиков на синаптическую передачу: роль сфингомиелина в патогенезе мышечных дисфункций.....	42
Григорьев П.Н., Гаптрахманова Г.А., Зефирова А.Л., Мухамедьяров М.А. Экзо-эндоцитоз синаптических везикул в двигательных нервных окончаниях трансгенных FUS-мышей с моделью бокового амиотрофического склероза на досимтомной стадии заболевания	44
Кадырова Е. В., Булатова И.А., Чистякова И. В. Влияние функциональной асимметрии мозга на восприятие знаний студентами.....	45

Клепикова С.А., Розенталь С.Г., Юнусова М.Д. Функциональное состояние центральной нервной системы при нарушениях сна	46
Кожевникова Е.Н., Морозова М. В., Андреева Е. А., Болдырева Л. В., Снытникова О. А., Центалович Ю. П. Роль метаболизма фосфолипидов в формировании поведенческих характеристик в норме и на модели хронического воспаления кишечника Muc2.....	48
Лапшина К.В., Ханина М.В., Гузеев М.А., Кайсманова М.П., Екимова И.В. Роль дисфункции водного канала AQP4 в развитии Паркинсон- подобной патологии у крыс	49
Маслюков П.М. Изменения функциональной активности нейронов гипоталамуса при старении	51
Митронькина К.В., Кручинина А.Д., Рахматулина Л.А. Роль дофаминергической системы в развитии тревожности	52
Морозова М.А., Кадочникова Н.И., Ковязина Г.В. Использование средств гидрореkreации в первичной профилактике нейродегенеративных нарушений участников образовательного процесса.....	54
Муранова Л. Н., Федоров Д. Г., Гайнутдинов Х. Л. Исследование воздействия бутирата натрия и оксида азота на формирование условного оборонительного у <i>Helix Lucorum</i>	56
Нагиев К.К., Ахмадиева Л.А., Сыромятникова В.Ю., Мухамедьяров М.А. Оценка эффективности интраназального введения индуцированных микровезикул FUS-трансгенным мышам	58
Нагиев К.К., Ахмадиева Л.А., Шаехова Р.Р., Зарипова А.Р., Гомзикова М.О., Архипова С.С., Салафутдинов И.И., Ризванов А.А., Мухамедьяров М.А. Влияние трансплантации генно-инженерных микровезикул на течение патологии у FUS-трансгенных мышей.....	60
Нигматуллина Р.Р., Кудрин В.С., Угрюмов М.В., Хабибуллина Д.Ф. Денервация сердца, катехоламины и гормоны в крови у пациентов на ранней клинической стадии болезни Паркинсона.....	62

Новикова С.В., Колотьева Н.А., Бердников А.К., Грошков А.А., Салмина А.Б. Метаболическая пластичность астроцитов в условиях редуکتивного стресса IN VITRO	63
Нужина Н.С. ¹ , Продиус П.А. ^{1,2} Мухина И.В. ¹ Обработка зрительной вербальной информации у лиц с шизотипической организацией личности	65
Парфенова П.С., Красковская Н.А. Применение метода прямого репрограммирования для моделирования болезни хантинтона на индуцированных нейронах стриатума человека	66
Пичугин А.А., Алексеев А. Г., Мифтахова Д.З., Мухамадиева Д.К. Удаление вестибулярных шванном больших и гигантских размеров: результаты лечения 34 пациентов	68
Пономарева Д.Н., Брежестовский П.Д. Эффект ингибирования пентозфосфатного пути на продукцию активных форм кислорода и эпилептиформную активность в срезах гиппокампа	69
Пятин В.Ф., Виденин А.А., Маслова О.А. Локальная нейромышечная вибрационная стимуляция как функциональный метод повышения качества жизни у больных с рассеянным склерозом	71
Салахова К.Р., Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Абзалетдинова Г.Ф. Серотонин – новый маркер ремоделирования сосудов у детей с семейной гиперхолестеринемией	73
Семёнова А. А., Малиновская Н. А., Панина Ю. А. Влияние стресса раннего периода жизни на экспрессию маркеров гамкергических нейронов GAD67	75
Сулейманова М.Р., Данилова Т.В. Эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом с лёгким неврологическим дефицитом	76
Сысоева А.Ю., Нагиев К.К. Современные представления о молекулярных механизмах памяти	78

Сысоева А.Ю., Нагиев К.К. Влияние сна на когнитивные функции: внимание, память и обучение	79
Тепляшина Е.А., Хилажева Е.Д., Белозор О.С., Салмина А.Б. Особенности метаболизма и динамики митохондрий астроцитов в условиях гипоксии и реоксигенации IN VITRO	81
Трегуб П.П. Молекулярно-клеточные механизмы нейропротекторного эффекта гиперкапнически-гипоксических тренировок.....	83
Хабибрахманов А.Н., Данилин А.А. Эпидемиологическое исследование заболеваемости боковым амиотрофическим склерозом в Республике Татарстан за 2023-2024 год наблюдения	84
Хазиев А.Н., Ценцевицкий А.Н., Петров А.М. Влияние ионов цинка на секрецию нейромедиатора в нейромышечном синапсе диафрагмы мыши	85
Харламова А.Д., Зуева И.В., Петров К.А., Семенов В.Э. Изучение производных урацила в качестве средств, снижающих нейротоксические эффекты отравления фосфорорганическими пестицидами.....	87
Ху Х., Богатова К.С., Яковлева О.В. Влияние донора сероводорода на развитие тревожности и светобоязни у крыс с гипергомоцистеинемией при моделировании хронической мигрени	88
Шапкин А.Г., Суфианов А.А., Суфианова Г.З. Влияние эпидуральной электростимуляции спинного мозга на локальный мозговой кровоток и когнитивный статус у пациентов с хронической ишемией головного мозга	89
Яковлев А.В., Ситдикова Г.Ф. H ₂ S предотвращает нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера у крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией.....	91

Организационный комитет конференции выражает глубокую благодарность партнерам, оказавшим поддержку для организации конференции:

ООО НПФ «Биотехнологии»,

ООО «Химмед-Поволжье»,

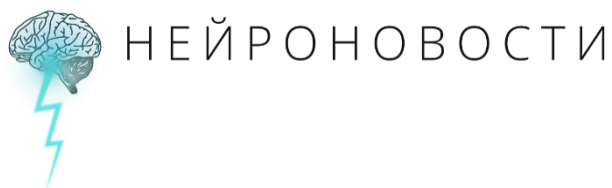
а также Анжелике Борисовне Дробот.



Biotechnologies



Информационный партнер конференции:
Портал Neuronovosti.ru



II Российская конференция
«ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА – ВЫЗОВ XXI ВЕКА»,
посвященная 170-летию со дня рождения
профессора Н.А. Миславского

14-15 ноября 2024 г.

Сборник тезисов

ISBN 978-5-907770-79-9



Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета

Подписано в печать 02.11.2024 г.
Формат 60x84¹/₁₆. Печатных листов 6,25.
Бумага офсетная, тираж 100. Заказ Д-87.

Отпечатано в



г. Казань, ул. Муштари, 11, тел. 259-56-48.

E-mail: meddok2005@mail.ru

ISBN 978-5-907770-79-9



9 785907 770799 >