

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»  
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»  
Республиканский центр болезни Паркинсона  
и расстройств движений  
Удмуртское отделение Всероссийского научного медицинского  
общества анатомов, гистологов и эмбриологов  
Объединенный центр генетических технологий Белгородского  
национального исследовательского университета

**Фундаментальные, клинические  
и трансляционные аспекты нейронаук**  
IV Российская научно-практическая конференция  
29–30 ноября 2022 г.



Ижевск  
2022

УДК 577(063)  
ББК 28.07я431  
Ф947

*Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом УдГУ*

Ф947                   Фундаментальные, клинические и трансляционные аспекты нейронаук: IV Российская науч.-практ. конф. 29–30 ноября 2022 г. – Ижевск : Удмуртский государственный университет. – 2022. – 103 с.

**ISBN 978-5-4312-1047-1**

Сборник содержит работы, предоставленные участниками конференции, посвященные актуальным вопросам нейронаук во всем их разнообразии.

Материалы будут полезны специалистам в области нейробиологии, медицины, компьютерным наукам, психофизиологии, а также студентам медицинских и биологических специальностей.

УДК 577(063)  
ББК 28.07я431

**ISBN978-5-4312-1047-1**

© ФГБОУ ВО «Удмуртский  
государственный университет», 2022  
© Авторы статей, 2022

## **ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ**

### **ПРЕДСЕДАТЕЛИ:**

**Мерзлякова Галина Витальевна** – Ректор ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», доктор исторических наук, профессор

**Шкляев Алексей Евгеньевич** – Ректор ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор

### **ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:**

**Макаров Александр Михайлович** – Проректор по научной работе и программам стратегического развития ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», доктор экономических наук, профессор

**Кудрина Елена Аркадьевна** – Проректор по научной работе и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор

**Дейкин Алексей Васильевич** – Директор Объединенного центра генетических технологий Белгородского национального исследовательского университета, кандидат биологических наук, доцент

**Сергеев Валерий Георгиевич** – Руководитель Центра нейротективных технологий УдГУ, зав. кафедрой физиологии, клеточной биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», доктор биологических наук, доцент

**Комиссарова Наталья Валерьевна** – Руководитель Регионального сосудистого центра, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», главный невролог Минздрава УР, кандидат медицинских наук, доцент

**Иванова Ирина Леонидовна** – доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», научный руководитель Республиканского центра болезни Паркинсона и расстройств движений, главный детский невролог Минздрава УР, кандидат медицинских наук, доцент

**Чучкова Наталья Николаевна** – зав. кафедрой медицинской биологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», председатель регионального отделения Всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, доктор медицинских наук, профессор

## ОГЛАВЛЕНИЕ

### ***Сергеев В.Г.***

Интеграция фундаментальных, клинических и трансляционных подходов в области нейронаук: реализация программы стратегического академического лидерства 8

### ***Абдуллина К.А., Ханова Р.Р., Кожевников С.П.***

Особенности параметров биоэлектрической активности мозга у лиц, переболевших коронавирусной инфекцией COVID-19 11

### ***Аникаева М.С., Сергеев В.Г.***

Влияние альфа-синуклеина на пролиферацию и апоптоз лимфоцитов интраперитонеального смыва крыс 14

### ***Артемова В.С., Пестерева Н.С., Карпенко М.Н.***

Активация кальпаинов моноаминами 17

### ***Васильева Я.С., Макаров А.М.***

Возможности и перспективы нейромаркетинга 21

### ***Герасимов П.Н., Брындина И.Г.***

Гипоксическое прекондиционирование уменьшает экспрессию кислой и нейтральной сфингомиелиназ, церамида и TNF $\alpha$  в мозге при моделировании острого ишемического инсульта у крыс 24

### ***Гуряков Д.А.***

Измерение уровня дофамина в стриатуме крыс методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием 27

### ***Давыдова В.Н., Сергеева Т.Н.***

ЛПС-индуцированные изменения в обонятельных луковицах белой мыши 30

### ***Карагодина А.Ю., Патраханов Е.А., Покровский М.В.***

Фармакологическая коррекция нейродегенеративных нарушений у мышей линии APP/PSEN1 с использованием дифармакофоров 33

### ***Кудринская В.М., Ивлева И.С.***

Нарушение активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы в условиях избыточного поступления марганца 36

***Мадера Е.А., Вахрушева С.В.***

Содержание кортизола в плазме, малонового диальдегида и липидных фракций в мембране эритроцитов у людей, переболевших COVID-19 39

***Мадера Е.А., Захарова А.А.***

Особенности липидного спектра плазмы крови и уровня малонового диальдегида у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором 43

***Новгородова Ю.О., Плотникова Е.О., Касимов А.И., Касимов Р.И., Кожевников С.П.***

Нейрофизиологические особенности ингибирующего тормозного контроля у детей моно- и билингвов: данные ЭЭГ-исследования 48

***Новожилов К.А., Комышев Д.А., Кожевников С.П.***

Диагностика болезни Паркинсона с помощью алгоритмов машинного обучения на основе данных ЭЭГ 51

***Пазиненко О.А., Чучкова Н.Н.***

Экспериментально-инициированная гомоцистеинемия приводит к угнетению нервной системы у крыс 54

***Патраханов Е.А., Карагодина А.Ю., Покровский М.В.***

Фармакологическая коррекция нейродегенеративных нарушений у мышей линии APP/PSEN1 с использованием лекарственных форм тетрапептида НАЕЕ 58

***Пестерева Н.С., Трактиров Д.С., Назаров И.Р.***

Особенности метаболизма моноаминов у крыс с генетически детерминированным нарушением обмена дофамина 61

***Петров В.В., Матушкина В.А., Кожевников С.П.***

Роль межполушарной асимметрии в процессах имплицитного и эксплицитного научения 64

***Полякова О.Л., Чучков В.М., Чучкова Н.Н.***

Техногенное загрязнение среды сопровождается снижением плотности расположения элементов цитоскелета в нервных волокнах пульпы 67

***Сагитдинова А.Н., Кожевников С.П.***

Исследования функций внимания у больных смешанной формой болезни Паркинсона при подготовке к движению: данные ЭЭГ-исследования 71

***Сергеева К. С., Сергеева Т.Н.***

Изменения в обонятельной системе мышей, вызванные односторонним интраназальным введением бактериального липополисахарида 74

***Уракова В.А., Ананян М.А., Алалыкина Е.С., Сергеев В.Г.***

Оценка влияния дигидрокверцетина на организацию микроциркуляторного русла черной субстанции мозга крыс разного возраста при введении липополисахарида 78

***Тимофеева М.Р., Лукина С.А.***

Сурфактант и гемостаз легких при дисфункции нигростриатных структур мозга 82

***Черенков И.А., Иванова И.Л., Широбокова Е.С., Сергеев В.Г.***

Реакция электроактивного полимера на окислительную нагрузку в образцах плазмы крови пациентов с болезнью Паркинсона 85

***Черепанов И.С., Феофилова Д.С., Нуреева Р.Н., Мирошкина С.А., Хабаров И.В.***

Изучение функционально-группового состава растительных экстрактов методами молекулярной спектроскопии 89

***Шамсиева Е.В., Лукина С.А., Тимофеева М.Р.***

Негазообменные функции легких при усилении глутаматергической нейромедиации дорсального гиппокампа 92

***Шунайлова Н.Ю., Зыкова М.А.***

Церебральные липиды при интраназальном введении бактериального липополисахарида 95

***Яковлев А.А., Васильев Ю.Г., Шумихина Г.В., Берестов Д.С.***

Компьютерная томография, как вероятный метод изучения динамики структурных изменений головного мозга мышей в онтогенезе 99

# **ИНТЕГРАЦИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ, КЛИНИЧЕСКИХ И ТРАНСЛЯЦИОННЫХ ПОДХОДОВ В ОБЛАСТИ НЕЙРОНАУК: РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ СТРАТЕГИЧЕСКОГО АКАДЕМИЧЕСКОГО ЛИДЕРСТВА**

**Сергеев В.Г.**

*ФБГОУ ВО «Удмуртский государственный университет»*

*Ижевск, Россия*

Нейронауки (*neuroscience*) – междисциплинарная область знаний, охватывающая широкий спектр исследований мозга и нейронных процессов: от молекулярных структур, до работы нейронных сетей и мозга в целом, структуры мозга и функционирования нервной системы в норме и патологии, связи нервных процессов с общей физиологией и поведением человека.

Традиционно, изучением нервной системы занималась нейробиология, однако в недавнее время стало очевидным, что прогресс в понимании процессов, происходящих в структурах мозга в норме и патологии может быть достигнут лишь в результате творческого диалога между специалистами самых различных направлений. Сейчас нейронауки помимо собственно нейробиологического направления включают в себя целый ряд других областей, таких как медицина, химия, информатика, которая, в частности, занимается созданием нейросетевых моделей на базе искусственных нейронных сетей, инженерия, лингвистика, физика, философия и психология, молекулярная генетика мозга.

Глобализация науки и образования, масштабность исследовательских задач, стоящих перед нейронауками и необходимой для их решения высокотехнологичной инфраструктуры, вынуждает государство и организации развивать формы кооперации и партнёрства. В частности, идея кооперации и консолидации ресурсов была заложена в программу стратегического академического лидерства «Приоритет 2030», инициированную Минобрнауки РФ, кото-

рая стимулируют создание консорциумов – объединений университетов и научных организаций для достижения общих целей.

В период, предшествующий началу программы «Приоритет 2030», вузы Удмуртской республики, ведущие биомедицинские разработки, пришли к общему мнению, что современные тенденции развития общества, предъявляющие новые требования к науке и образованию, не могут быть удовлетворены в рамках традиционных подходов. В частности на Всероссийской научной конференции «Конвергенция в сфере научной деятельности: проблемы, возможности, перспективы», проведенной в 2018 году на базе Удмуртского государственного университета, констатировалось, что решение актуальных проблем, стоящих перед образованием и здравоохранением сталкивается с проблемой разрозненности профессиональных научных и образовательных сообществ. Признавалось, что поставленную проблему под силу решить практикоориентированным учебно-научным и научно-образовательным центрам на основе интеграции и кооперации усилий специалистов различного профиля. Ведущим фактором системы региональной научной кооперации и образования могло бы стать формирование единой профессиональной среды, объединяющей ВУЗы, исследовательские институты, клинические базы и заинтересованные министерства. Это позволило бы решать интеграционные задачи на основе принципа «открытых объединений», предполагающего экспертное обсуждение актуальных для научных и образовательных сообществ проблем, свободный обмен мнениями специалистов в онлайн-режиме, формирование приоритетных направлений и поиск квалифицированных и заинтересованных участников в целях создания групп управления, технических групп и проектных групп, формируемых под конкретные проекты.

Значительным шагом к реализации этих планов стала создание в Удмуртской Республике консорциума высших заведений «Устойчивое развитие интеллектуального капитала Удмуртской Республики», вхождение Удмуртского государственного университета в консорциум с Белгородским национально- исследователь-

ским университетом, прохождение конкурсного отбора и вхождение Удмуртского государственного университета в программу стратегического академического лидерства «Приоритет 2030», позволившего создать на базе университета «Центр нейропротективных технологий». Основной его целью стала организация междисциплинарного взаимодействия научных, образовательных и профессиональных медицинских сообществ Удмуртской Республики и Российской Федерации для разработки и внедрения инновационных методов ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, направленных на повышение эффективности здравоохранения.

Одним из основных инструментов реализации программ обмена знаниями и организации взаимодействия в Удмуртской Республике по этому направлению стала регулярно проводимая научно-практическая конференция под названием «Фундаментальные, клинические и трансляционные аспекты нейронаук», проводимые с 2017 года на базе Удмуртского государственного университета. Опыт проведения таких конференций показывает заинтересованность в междисциплинарном формате практикующих врачей, исследователей-клиницистов и представителей фундаментальных направлений медицинской биологии.

Расширение круга соорганизаторов конференции и исследователей из ведущих научно-исследовательских центров России (Белгородский государственный научно-исследовательский университет, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург), I Московский государственный медицинский университет им. Сеченова И.М.) дает основу для совместных проектов и новых направлений взаимодействия, целью которых является не только получение нового знания, но решение комплекса проблем (диагностика, лечение, профилактика, реабилитация), связанных с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, борьба с которыми является одним из ключевых социальных приоритетов нашего государства.

**ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТИ МОЗГА У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

**Абдуллина К.А., Ханова Р.Р., Кожевников С.П.**  
*ФБГОУ ВО «Удмуртский государственный университет»*  
*Ижевск, Россия*  
*salku.kyz@yandex.ru*

***Аннотация.** Исследовали амплитудный спектр ЭЭГ у пациентов с диагнозом COVID-19, а также в контрольной группе испытуемых в состоянии спокойного бодрствования. Изменения могут указывать, на снижение функциональной активности коры головного мозга и преобладание тормозных процессов, а также увеличение неспецифической функциональной активности ряда подкорковых структур. Подобные изменения создавать предпосылки к развитию специфического синдрома высокий эмоциональный ответ в виде стресса и тревожности.*

***Ключевые слова:** ЭЭГ, COVID-19, ритмы, амплитуда*

**FEATURES OF THE PARAMETERS OF THE BIOELECTRICAL  
ACTIVITY OF THE BRAIN IN PEOPLE WHO HAVE  
RECOVERED FROM COVID-19**

**Abdullina K.A., Khanova R.R., Kozhevnikov S.P.**  
*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Annotation.** The amplitude spectrum of the EEG was studied in patients diagnosed with COVID-19, as well as in a control group of subjects in a state of calm wakefulness. Changes may indicate a decrease in the functional activity of the cerebral cortex and the predominance of inhibitory processes, as well as an increase in the nonspecific functional activity of*

*a number of subcortical structures. Such changes can be a consequence of hypoxia, vasculopathy or inflammatory processes in the brain and create prerequisites for the development of a specific “headline stress disorder” syndrome: a high emotional response in the form of stress and anxiety.*

**Keywords:** EEG, COVID-19, rhythms, amplitude

COVID-19 – это респираторное заболевание, но у двух третей госпитализированных пациентов фиксируются неврологические осложнения [1].

Целью исследования является оценка спектра абсолютной амплитуды ЭЭГ у лиц, перенесших COVID-19 и не прошедших госпитализацию [2].

Обследовано 15 испытуемых, перенесших COVID-19, контрольную группу составили 20 испытуемых, не болевших COVID-19. ЭЭГ регистрировали по 21 отведению, эпоха анализа составляла 20 секунд., электроды располагались по схеме 10-20%. Анализировали влияние на ЭЭГ таких факторов, как Группа, Полушарие, Область, и все их сочетания. Вычисления производились в программе SPSS Statistics 23.

Визуальный анализ ЭЭГ активности в группе переболевших не выявил грубых нарушений нейрофизиологической активности мозга. Признаков пароксизмальной, судорожной или очаговой патологии не обнаружено.

В контрольной группе наблюдается повышенная амплитуда  $\Delta$ -ритма, что может указывать некоторое увеличение функциональной активности стволовых структур головного мозга [3]. В группе переболевших наблюдается повышенная по сравнению с контролем амплитуда  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов с акцентов в правом полушарии. Подобные изменения могут указывать на повышенный уровень неспецифического возбуждения ЦНС. Локализация изменений в правом полушарии дает основания рассматривать их как признак несколько повышенной непродуктивной эмоциональной напряженности. Подобные изменения могут создавать предпосылки к развитию специ-

фического синдрома высокий эмоциональный ответ в виде стресса и тревожности

### ЛИТЕРАТУРА

1. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan / Mao L., Jin H., Wang M. [at al.] // JAMA Neurol. – China. – 2020. – Vol. 1. – № 77. –P. 83-90.

2. Psychotic symptoms in COVID-19 patients / Parra A., Juanes A., Losada C.P [at al.] // Psychiatry Res. – 2020. – Vol. 1. – № 291.–P. 113-254.

3. Report on Electroencephalographic Findings in Critically Ill Patients with COVID-19 / Vespignani H., Colas D., Lavin B., Soufflet C. [et al.] // Ann. Neurol. – 2020. – Vol. 1. – № 88. –P. 626-630.

## ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО СМЫВА КРЫС

**Аникаева М.С., Сергеев В.Г.**

*ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,  
Ижевск, Российская Федерация;  
mariaanikaeva@mail.ru*

***Аннотация.** Альфа-синуклеин (А-син) изучается в нейробиологии. Его повышенная экспрессия является характерным признаком болезни Паркинсона. В ряде работ было показано, что А-син экспрессируется и в клетках иммунной системы, где его функция неясна. В данной работе при помощи метода проточной цитофлуориметрии (BDFACSCantoII) исследовано возможное модулирующее влияние А-син на апоптоз и пролиферацию лимфоцитов интраперитонеального смыва.*

***Ключевые слова:** альфа-синуклеин, апоптоз, болезнь Паркинсона, интраперитонеальный смыв.*

## EFFECT OF ALPHA-SYNUCLEIN ON THE PROLIFERATION AND APOPTOSIS OF RAT INTAPERITONEAL LYMPHOCYTES

**Anikaeva M.S., Sergeev V.G.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract:** Alpha-synuclein (A-syn) is studied in neurobiology. Its increased expression is a characteristic feature of Parkinson's disease. A-syn is also synthesized in the cells of the immune system, where its functions are still unknown. In this work, we studied the possible modulating effect of A-syn on proliferation and apoptosis of intraperitoneal lymphocytes using flow cytometry (BDFACSCantoII).*

***Keywords:** alpha-synuclein, Parkinson's disease, intraperitoneal lavage, apoptosis.*

Повышенный интерес нейробиологов к изучению А-син обусловлен тем, что он является ключевым фактором развития болезни Паркинсона и других синуклеинопатий. Примечательно, что в последнее время накапливаются данные о том, что А-син синтезируется также и в клетках иммунной системы, где его функция остается неясной [3]. Особенно интересным представляется свойство А-син секретироваться во внеклеточное пространство и захватываться другими клетками, что было продемонстрировано в нервной системе [2]. Логично предположить, что такие же свойства А-син может проявлять и в иммунной системе. В таком случае, он может играть роль медиатора межклеточного взаимодействия в ходе иммунного ответа. Мы предположили, что А-син может влиять на процесс пролиферации и апоптоз в клетках иммунной системы [1].

Об уровне апоптоза и пролиферативной активности судили по данным проточной цитофлуориметрии. В качестве маркера раннего апоптоза исследовали экспрессию аннексина V. В качестве митогена лимфоцитов использовали фитогемагглютинин (ФГА). Получали интраперитонеальный смыв крыс линии «Вистар», полученную взвесь наслаивали на градиент перколла и центрифугировали при 1500 об/мин 30 мин, отмывали в питательной среде RPMI 1640 с добавлением глутамина 5 мин при 2000g три раза. Полученную взвесь лимфоцитов делили на четыре группы (в каждой по  $10^6$  клеток/мл): клетки в среде RPMI1640; RPMI+А-син; RPMI+ФГА; RPMI+ФГА+А-син.

В культуральной среде без добавления реагентов наблюдался низкий уровень раннего апоптоза –  $6,8\%(\pm 3,6\%)$  от общего количества лимфоцитов. При добавлении А-син в апоптоз ушло  $4,8\%(\pm 3,6\%)$  клеток (70% от уровня апоптоза в контроле). Стимуляция ФГА вызывала увеличение апоптоза –  $21,5\%(\pm 3,6\%)$ , что составляет 216% от величины апоптоза в контрольной культуре (только RPMI). При инкубировании в присутствии А-син и ФГА  $34,5\%(\pm 6,2\%)$  клеток ушли в апоптоз, что составляет 400% от значений контроля.

Для оценки пролиферации клетки разделили на шесть группы: *RPMI*; *RPMI*+ФГА; *RPMI*+0,5 мкл А-син; *RPMI*+1 мкл А-син; *RPMI*+ФГА + 0,5 мкл А-син; *RPMI*+ФГА+1 мкл А-син. Популяцию лимфоцитов определяли с помощью антител *CD 3/8/45/4/16+56/19*. В культуре с добавлением ФГА наблюдали увеличение количества лимфоцитов на 188% (в 2.8 раз относительно контроля). Инкубирование клеток с 0,5 мкл и 1мкл А-син вызывает незначительное увеличение количества клеток – повышение на 29% и 35% соответственно. Интересным оказался эффект А-син при инкубировании с ФГА. Инкубирование с ФГА и 0,5 мкл А-син привело к увеличению количества клеток на 200% (в 3 раза) по сравнению с контролем. Малая доза А-син практически не повлияла на митогенный эффект ФГА. В то же время большая доза А-син (1 мкл) практически полностью блокировала эффект ФГА – количество клеток увеличилось только на 11%.

Результаты проделанной работы показали, что А-син действительно играет модулирующую роль в иммунной системе и в малых дозах вызывает усиление апоптоза и пролиферации в условиях митогенной стимуляции. Удивительнее всего оказался тот факт, что большая доза А-син полностью нивелировала активирующий пролиферацию эффект ФГА. По всей видимости А-син оказывает дозозависимый подавляющий эффект на митогенную стимуляцию лимфоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barbut D. Gastrointestinal Immunity and Alpha-Synuclein / D. Barbut, E. Stolzenberg, M. Zasloff // J. Parkinsons Dis. – 2019. – Vol. 9. – s2. – P. 313-322
2. Cookson M. R. Cell systems and the toxic mechanism of alpha-synuclein / M. R. Cookson, M. van der Brug // Exp Neurol. – 2008. – Vol. 209. – P. 5-11
3. Shahnawaz M. Discriminating  $\alpha$ -synuclein strains in Parkinson's disease and mul-tiple system atrophy / M. Shahnawaz, A. Mukherjee, S. Pritzkow [et al.] // Nature – 2020. – Vol. 578. – P. 273-277

## АКТИВАЦИЯ КАЛЬПАИНОВ МОНОАМИНАМИ

**Артемова В.С., Пестерева Н.С., Карпенко М.Н.**

*Санкт-Петербургский политехнический университет*

*Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия,*

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»*

*Санкт-Петербург, Россия*

*lerochek1999@gmail.com*

**Аннотация.** При БП наблюдается гиперактивация кальпаинов 1 и 2. Изучение разных условий активации кальпаинов поможет лучше изучить Болезнь Паркинсона.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, кальпаин, зимография, L-дофа, дофамин.

## CALPAIN ACTIVATION WITH MONOAMINES

**Artemova V.S., Pestereva N.S., Karpenko M.N.**

**Annotation.** Hyperactivation of calpains 1 and 2 is observed in PD. Studying the various features of calpain activation will help to better understand Parkinson's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, calpain, zymography, L-dopa, dopamine.

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью нейронов, вырабатывающих дофамин. БП сопровождается мышечной ригидностью, гипокинезией, тремором и постуральной неустойчивостью [1]. При БП наблюдается гиперактивация кальпаинов, которые представляют собой семейство  $Ca^{2+}$ -зависимых нейтральных цистеиновых протеаз. В клетках ЦНС основными представителями кальпаинов являются кальпаин 1 – наиболее представлен в нейронах, и кальпаин 2 – в глиальных клетках [2]. Кальпаин 1 задействован в различных формах обучения

и памяти, обладает нейропротективным действием; кальпаин 2 ограничивает синаптическую пластичность, негативно влияет на способность к обучению и потенциально является одним из маркеров нейродегенеративного процесса [3]. При БП назначают предшественник дофамина ( $C_8H_{11}NO_2$ ) – *L*-ДОФА ( $C_9H_{11}NO_4$ ).

Целью данного исследования было исследовать возможность активации кальпаинов дофамином *in vitro*.

В данном эксперименте был использован гомогенат головного мозга крыс линии *Wistar*. Активность кальпаинов определялась с помощью метода казеиновой зимографии с активационным буфером, содержащим дофамин, *L*-ДОФА, хлорид кальция (контроль), хлорид аммония.

По результатам казеиновой зимографии в геле, после пребывания в активационном буфере с содержанием *L*-ДОФА, активации кальпаинов не наблюдалось, с содержанием дофамина – один из кальпаинов активировался (рис. 1). Оба вещества содержат  $NH_2$ -группу, из чего было сделано предположение: кальпаины могут активироваться в присутствии  $NH$ . Была проведена зимография с  $NH_4Cl$  в активационном буфере, активировались кальпаина-1 (рис. 2). Методами молекулярного моделирования было показано: на поверхности кальпаина-2 имеется 20 возможных сайтов, которые могут взаимодействовать с  $NH$  (рис. 3).

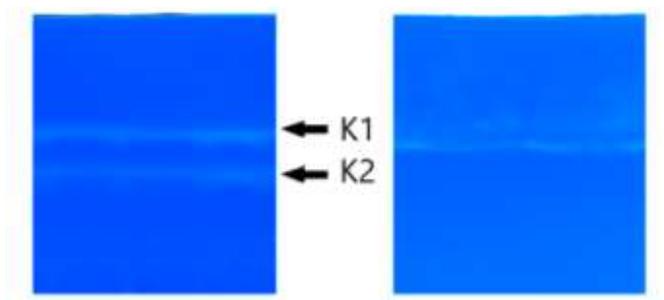


Рис. 1. Результаты зимографии с добавлением в активационный буфер  $CaCl_2$  (слева) и дофамина (справа).

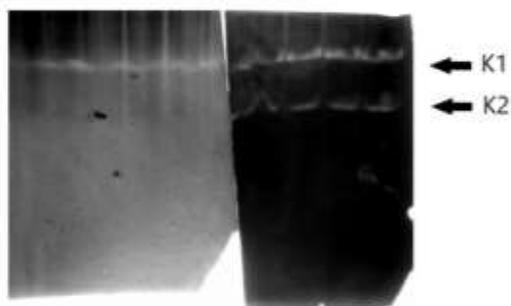


Рис. 2. Результаты зимографии с добавлением в активационный буфер  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (слева) и  $\text{CaCl}_2$  (справа)

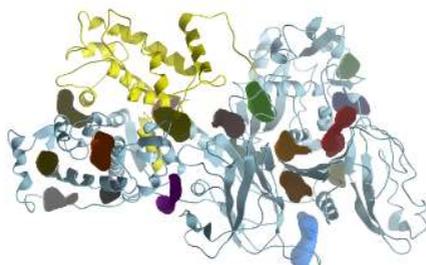


Рис. 3. Двадцать возможных сайтов связывания кальпаина-2 с аминокислотами по результатам докинга

Таким образом, было выяснено, что кальпаин-1 активируется в присутствии  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Хотя и в L-ДОФА и в дофамине содержится аминокислота, пока остается неясным механизм связывания с кальпайнами данных веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Samii A. R. Parkinson's disease / A. Samii, J.G. Nutt, B. Ransom // *The Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 1783-1793.
2. Hamakubo T., Distribution of calpains I and II in rat brain / T Hamakubo, R Kannagi, T Murachi and A Matus // *J. Neurosci.* – 1986. – Vol. 6. – № 11. – P. 3103-3111.

3. Baudry M., Calpain-1 and Calpain-2: The Yin and Yang of Synaptic Plasticity and Neurodegeneration / M. Baudry, Bi X // Trends Neurosci. – 2016. – Vol. 39. – № 4. – P. 235-245.

## ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОМАРКЕТИНГА

**Васильева Я.С., Макаров А.М.**

*ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»*

*Ижевск, Россия*

*yana\_vslv@mail.ru*

***Аннотация.** В статье рассмотрено понятие нейромаркетинга, дается обзор основных инструментов, возможности их применения для изучения подсознательного отношения потенциального потребителя к продукции, дизайну, рекламе и их компонентам.*

***Ключевые слова:** нейромаркетинг, нейроэкономика, нейровизуализация, маркетинг*

## OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF NEUROMARKETING

**Vasilyeva Ya.S., Makarov A.M.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract.** The article discusses the concept of neuromarketing, provides an overview of the main tools, the possibility of their use to study the subconscious attitude of a potential consumer to products, design, advertising and their components.*

***Keywords:** neuromarketing, neuroeconomics, neuroimaging, marketing*

Нейромаркетинг – направление современной науки на стыке маркетинга, биологии и психологии. Направление, которое пытается понять нейробиологические основы принятия решения, например принятие решения о покупке товаров. Проводя исследования, маркетологи пытаются найти объяснения, почему та или иная упаковка, реклама или образ представителям целевой аудитории кажутся более привлекательными для совершения покупки [1].

Классические методы, такие как опросы, фокус-группы, интервью не всегда дают верные результаты, некоторые решения остаются загадкой даже для самих покупателей. В некоторых случаях респондент не может дать ответ на вопрос почему совершаются спонтанные покупки, почему некоторые бренды привлекают его больше, чем другие, несмотря на рациональные выгоды. Методы, применяемые в нейромаркетинге могут дать ответы на эти вопросы.

Человек во многом познает внешний мир через рецепторы, которые передают сигналы в мозг, где формируется реакция, а в итоге решение о покупке. В большинстве случаев импульсы от нервных окончаний обрабатываются в голове на подсознательном уровне, а значит, в таких ситуациях человек не отдаёт себе отчёта, почему он поступил так, как в итоге произошло. Ему трудно объяснить свои действия в подобных ситуациях, поэтому, когда его просят дать ответ, он начинает придумывать причины и приводить аргументы, которые имеют слабую связь с реальностью. Для специалистов нейромаркетинг интересен тем, что он позволяет прогнозировать реакцию покупателей намного эффективнее и точнее, получать истинную информацию о предпочтениях своих потребителей без искажения, без ложных домыслов и гипотез.

На сегодняшний день существует два основных метода оценки реакций потребителей с использованием разных инструментов – фиксация косвенных признаков (айтрекер, гальванометр, полиграф, Комплекс фото/видеокамер высокого разрешения и программных приложений, работающих на основе универсальной системы кодирования движения лица) и исследование непосредственных мозговых реакций с помощью современных радиологических средств (электроэнцефалография, магнитоэнцефалография, функциональная магнитно-резонансная томография, транскраниальная магнитная стимуляция) [2].

Исследования потенциальных потребителей с помощью вышеперечисленных инструментов могут повысить эффективность деятельности маркетологов, в таких областях как: продвижение и маркетинговые коммуникации, например анализ рекламных ви-

деороликов и печатных промо-материалов, работа с брендом (позиционирование бренда, нейминг и упаковка), создание и анализ веб-контента [3].

В результате проведенных исследований дается оценка эффективности применения того или иного инструмента, качество предоставленного материала и прогнозируется тренд покупательского поведения. Каждая из технологий нейромаркетинга выявляет определенные мотивы респондентов, в связи с чем компания определяет стратегию дальнейшей работы с потребителем. Полученные знания повышают ценность продукта и способствуют повышению продаж, а также минимизации рисков.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нейромаркетинг: что это такое и зачем он бизнесу и потребителям [Электронный ресурс] URL: <https://rb.ru/longread/neuromarketing/>(дата обращения: 05.10.2022);

2. Домарева Е. В. Становление концепции нейромаркетинга. Перспективы и проблемы развития / Е.В. Домарева, И.В. Шавырина // Научное сообщество студентов XXI столетия. Экономические науки: сб. ст. по мат. XXIX международная студенческая научно-практическая конференция. – 2015. – № 2(29). С. 6-11.

3. Старостина А.С. Векторы применения потенциала нейромаркетинга /А.С. Старостина // Известия Санкт-Петербургского государственного экономического университета. – 2015. – №6 (96). – С. 137-140.

**ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ  
УМЕНЬШАЕТ ЭКСПРЕССИЮ КИСЛОЙ И НЕЙТРАЛЬНОЙ  
СФИНГОМИЕЛИНАЗ, ЦЕРАМИДА И TNF $\alpha$  В МОЗГЕ  
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО  
ИНСУЛЬТА У КРЫС**

**Герасимов П.Н., Брындина И.Г.**

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»*

*Ижевск, Россия*

*i\_bryndina@mail.ru*

***Аннотация.** Представлены результаты исследования компонентов сфинголипидного сигналинга в мозге крыс при церебральной ишемии на фоне гипоксического preconditionирования (ГП). Показано, что ГП предотвращает повышение TNF $\alpha$ , церамида, кислой и нейтральной сфингомиелиназ.*

***Ключевые слова:** церебральная ишемия, гипоксическое preconditionирование, TNF $\alpha$ , сфинголипидный сигналинг.*

**HYPOXIC PRECONDITIONING DECREASES BRAIN  
EXPRESSION OF ACID AND NEUTRAL  
SPHINGOMYELINASES, CERAMIDE AND TNF $\alpha$   
IN EXPERIMENTAL ACUTE ISCHEMIC STROKE IN RATS**

**Gerasimov P.N., Bryndina I.G.**

*Izhevsk State Medical academy, Izhevsk, Russia*

***Abstract** The work represents the results of the experiments in rats with cerebral ischemia produced against the background of hypoxic preconditioning (HP). HP has been shown to prevent an increase in TNF $\alpha$  signaling associated with the enhanced expression of ceramide, acid and neutral sphingomyelinases.*

***Keywords:** cerebral ischemia, hypoxic preconditioning, TNF $\alpha$ , sphingolipid signaling.*

Цель исследования – оценить нейропротекторное влияние гипоксического preconditionирования (ГП) на TNF $\alpha$ -зависимый сфинголипидный сигналинг в острый период церебральной ишемии у крыс. Опыты проведены на белых нелинейных самцах крыс (180–230 г). Животные были разделены на 3 группы: ложнооперированные (n=17), контрольная группа (моделирование острой церебральной ишемии, n=12) и опытная группа (острая церебральная ишемия с предварительным ГП, n=9). Крысы опытной группы в течение 5 дней до моделирования ишемии подвергались интервальным гипоксическим тренировкам, состоявшим из 10-минутных периодов гипоксии с последующей двухминутной реоксигенацией; тренировки проводились ежедневно по 4 раза в день [1]. Острая церебральная ишемия моделировалась путем необратимой перевязки левой общей сонной артерии под общей анестезией [2]. В течение последующих трех дней проводилась оценка неврологического статуса по шкале Гарсия [3]. На 3-й день животные выводились из эксперимента под общей анестезией. Из ткани мозга готовили срезы, которые обрабатывали первичными мышинными антителами к церамиду, кроличьими антителами к TNF $\alpha$ , кислой и нейтральной сфингомиелиназам (*aSMase*, *nSMase*) и вторичными антикроличьими и антмышинными антителами. Регистрация флуоресценции и обработка изображений проводились согласно стандартному протоколу [4].

Результаты опытов показали, что ГП повысило выживаемость животных при моделируемой острой церебральной ишемии (37% против 20% в группе без ГП). Неврологический дефицит оказался менее выраженным в условиях preconditionирования (к 3 дню средний балл по шкале Гарсия был равен 14 при максимальных 18 баллах, а при ишемии без ГП – только 11 баллов). Установлено, что при моделировании церебральной ишемии в мозге достоверно увеличивалась экспрессия *aSMase* (на 40%,  $p < 0,001$ ), *nSMase* (на 80%,  $p < 0,001$ ), церамида (на 31%,  $p < 0,001$ ) и TNF $\alpha$  (на 56%,  $p < 0,001$ ). У животных с ишемией мозга на фоне ГП изменения этих показателей были менее выражены. При этом повышение экспрессии TNF $\alpha$ , *aS-*

*Mase*, *nSMase* практически полностью нивелировалось, тогда как снижение уровня церамида было лишь частичным и не достигало контрольных величин. Указанные особенности могли быть связаны с дополнительной активацией других путей образования церамида.

Полученные данные отражают развитие нейровоспаления и сопряженной с цитокинами активации сфинголипидного сигналинга при остром нарушении мозгового кровообращения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lukyanova, L.D. Development of resistance of an organism under various conditions of hypoxic preconditioning: role of the hypoxic period and reoxygenation / L.D. Lukyanova, Germanova EL, Kopaladze RA. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2009. – V. 147. – No. 4. – P. 400-404.

2. Уракова М.А., Брындина И.Г., Герасимов П.Н. Фосфолипиды крови, легких и ткани мозга при экспериментальном ишемическом инсульте / М.А. Уракова, И.Г. Брындина, П.Н. Герасимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – № 5. – С. 49-51.

3. Ruan J., Yao Y. Behavioral tests in rodent models of stroke / J. Ruan, Y. Yao // Brain Hemorrhages. – 2020. – V. 1. – No. 4. – P. 171-184.

4. Bryndina, I.G. Early lipid raft-related changes: interplay between unilateral denervation and hindlimb suspension / I.G. Bryndina, M.N. Shalagina, V.A. Protopopov, A.V. Sekunov, A.L. Zefirov, G.F. Zakirjanova, A.M Petrov. // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – V. 22. – N. 5. – P. 2239.

**ИЗМЕРЕНИЕ УРОВНЯ ДОФАМИНА В СТРИАТУМЕ КРЫС  
МЕТОДОМ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ  
С БЫСТРЫМ СКАНИРОВАНИЕМ**

**Гуряков Д.А.**

*Санкт-Петербургский политехнический университет  
Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия  
guryakovda@gmail.com*

***Аннотация.** Дофамин – ключевой моноамин, задействованный в системах поощрения, обучения, памяти, и других. Для более эффективной коррекции патологии работы дофаминергической системы важно иметь представление о количестве дофамина на протяжении всего дня.*

***Ключевые слова:** дофамин, быстро сканирующая циклическая вольтамперометрия*

**MEASUREMENT OF DOPAMINE LEVELS IN THE RAT  
STRIATUM BY FAST-SCAN CYCLIC VOLTAMMETRY**

**Guryakov D.A.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University  
Saint Petersburg, Russia*

***Abstract.** Dopamine is a key monoamine involved in reward systems, learning, memory, and others. It is important to have an understanding of the amount of dopamine throughout the day, for a more effective correction of the pathology of the dopaminergic system.*

***Keywords** FSCV, dopamine*

Метод циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием позволяет получить вольтамперограмму, которую впоследствии можно перевести в концентрацию дофамина, используя

внешние стандарты [1] Для данного метода мы используем микро-электрод из углеродного волокна, который помещаем в стриатум крысы, находящейся под наркозом. Далее электрод используется для быстрого повышения и понижения напряжения в виде треугольной волны. Потенциал при этом изменяется от  $-0,2$  В до  $0,8$  В. Такой диапазон позволяет детектировать окисление и восстановление дофамина. Таким образом можно регистрировать значения переменного тока, по которым строится график зависимости напряжения от тока – уникальный для дофамина.

Для регистрации сигнала используются углеродные волокна, заключенные в капилляры из стекла. С диаметром около  $150$  мкм. Для стимуляции применяется стальной электрод, который раз в 3 минуты подаёт большой ток в вентральную область покрывки, что приводит к высвобождению большего количества дофамина.

С помощью данной конструкции можно измерять суточные колебания дофамина у крыс, находящихся под наркозом, что может быть полезным в исследовании нейродегенераций, связанных с дофамином. Стоит отметить, что крысы могут жить под наркозом до 40 часов. Также мы можем смотреть на выброс дофамина во время смерти крысы.

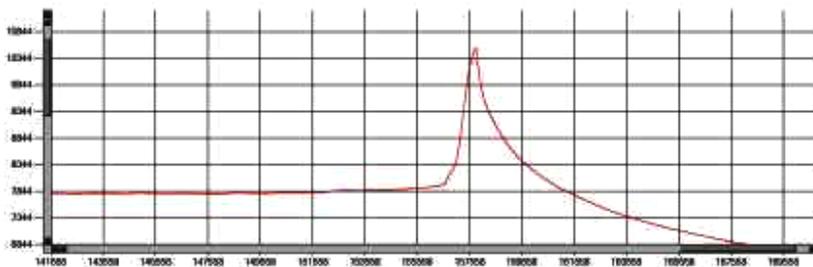


Рис. Зависимость концентрации дофамина от времени во время смерти крысы

Мы можем увидеть уровень дофамина у крысы во время ее смерти. Точную концентрацию вещества без специальных тренировочных моделей, получить только с помощью вольтамперометрии невозможно, так как на окислительный пик дофамина могут влиять

другие электроактивные вещества, например, аскорбиновая кислота и метаболиты дофамина [2].

Стоит отметить, что данное явление невозможно наблюдать с помощью микродиализа или других методов, мониторинга молекул в мозге из-за временного ограничения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hitchhiker's Guide to Voltammetry: Acute and Chronic Electrodes for in Vivo Fast-Scan Cyclic Voltammetry / N.T. Rodeberg [et al.] // ACS Chem. Neurosci. 2017. – P.221–234.

2. Voltammetry in the striatum of chronic freely moving rats: detection of catechols and ascorbic acid / F. Gonon [et al.] // Brain Res, 1981. – P.69-80.

## ЛПС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦАХ БЕЛОЙ МЫШИ

Давыдова В.Н., Сергеева Т.Н.

ФГБОУ ВО Удмуртский государственный университет

Ижевск, Россия

Vd534195@gmail.com

***Аннотация.** были исследованы обонятельные луковички мышей через 30 дней после ежедневного одностороннего интраназального введения ЛПС в концентрации 0,1 мкг/мл. Обнаружено уменьшение площади гломерул, увеличение площади митральных клеток и увеличение интенсивности свечения ГФКБ в астроцитах.*

***Ключевые слова:** нейровоспаление, обонятельные луковички, глиальный фибриллярный кислый белок, астроциты, липополисахарид.*

## LPS-INDUCED CHANGES IN OLFACTORY BULBS OF WHITE MOUSE

Davydova V.N., Sergeeva T.N.

Udmurt State University

Izhevsk, Russia

***Abstract.** The olfactory bulbs of mice were examined 30 days after daily unilateral intranasal administration of LPS at a concentration of 0.1 µg/µl. A decrease in the area of glomeruli, an increase in the area of mitral cells, and an increase in the intensity of GFAP luminescence in astrocytes were found.*

***Keywords:** neuroinflammation, olfactory bulbs, glial fibrillar acidic protein, astrocytes, lipopolysaccharide.*

Обонятельная дисфункция сопровождает течение ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, бо-

лезнь Альцгеймера и др. [1]. Развитие патологического процесса в обонятельных луковицах может быть запущено нейротоксином, проникающим в мозг из окружающей среды через носовую полость [2]. Далее, согласно гипотезе Браака, этот процесс транслируется в структуры центральной нервной системы [3]. В качестве агента, индуцирующего развитие патологических изменений, может выступать липополисахарид (ЛПС), входящий в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий. При этом активирующиеся микроглиоциты и астроциты способны инициировать процесс нейровоспаления, который, как показывают многочисленные исследования, сопровождается нейродегенеративными изменениями [4].

Для изучения эффектов воздействия ЛПС на обонятельные луковицы нами было проведено исследование на 20 самцах белых мышей, содержащихся в стандартных условиях. Перед началом эксперимента в течение месяца проводили хэндлинг животных с последующим односторонним интраназальным введением рабочих растворов. Экспериментальной группе (10 мышей) в течение 30 дней вводили 10 мкл раствора ЛПС в концентрации 0,1 мкг/мкл., контрольной группе (10 мышей) в том же объеме вводили стерильный физиологический раствор (СФР). Далее криостатные срезы окрашивали 0,1% крезиловым фиолетовым для оценки морфологических изменений, а также проводили иммуногистохимическое исследование, выявляя маркер астроцитов (глиальный фибриллярный кислый белок). Подсчет площади гломерул и митральных клеток, анализ интенсивности свечения глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) проводили в программе «*ImageProInsight*», статистическую обработку данных в программе *Statistica 10*.

Через 30 дней интраназального введения ЛПС мы не обнаружили нарушения гистоархитектоники обонятельных луковиц по сравнению с контролем и интактными луковицами. При этом морфометрия показала изменения отдельных слоев. Так, введение ЛПС вызывало уменьшение площади гломерул на 42% ( $p < 0,001$ ) сопровождающееся увеличением площади митральных клеток на 47% ( $p < 0,001$ ) относительно контроля с введением СФР. Подобные из-

менения могут свидетельствовать об изменении функциональной активности митральных клеток на фоне уменьшения количества дендритных коллатералей, а также об уменьшении количества аксонов обонятельных нейронов, образующих совместно гломерулы обонятельных луковиц. Кроме того, в астроцитах наблюдается увеличение экспрессии глиального фибриллярного кислого белка на 30% ( $p < 0,01$ ) относительно контроля. Причем эти изменения были выражены в области обонятельного нерва и гломерулярном слое обонятельных луковиц.

Таким образом, проведённое исследование показало, что одностороннее интраназальное введение ЛПС в течение 30 дней индуцирует активацию астроцитарной глии, которая, в свою очередь, может участвовать в изменении функциональной активности митральных клеток и уменьшении проекционного поля в области гломерул. Данные результаты свидетельствуют об отсутствии ярко выраженного нейровоспаления и значительных нейродегенеративных изменений при воздействии ЛПС в низкой концентрации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова С. В. Обонятельные расстройства у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями / С. В. Морозова, Д. М. Савватеева, Е. И. Петрова // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19. – №1. – С. 4-8.
2. Hasegawa-Ishii S. Differential Effects of Nasal Inflammation and Odor Deprivation on Layer-Specific Degeneration of the Mouse Olfactory Bulb / S. Hasegawa-Ishii, F. Imamura, S. Nagayama // eNeuro. – 2020. – V. 7. – No. 2. – ENEURO.0403-19.2020.
3. Braak H. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology / H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rub // Cell Tissue Res. – 2004. – V. 318. – №. 1 – P. 121-134.
4. Paul G. Microvascular Changes in Parkinson's Disease- Focus on the Neurovascular Unit / G. Paul, O. Elabi // Front Aging Neurosci. – 2022. – V. 14. – 853372

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ  
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ  
У МЫШЕЙ ЛИНИИ APP/PSEN1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ДИФАРМАКОФОРОВ**

**Карагодина А.Ю., Патраханов Е.А., Покровский М.В.**

*ФГАОУ ВПО «НИУ БелГУ»,*

*кафедра фармакологии и клинической фармакологии*

*Белгород, Россия*

*karagodina75@gmail.com*

*Аннотация:* Болезнь Альцгеймера (БА) является самой распространенной нейродегенеративной патологией в мире и клинически сопровождается неуклонным снижением когнитивных функций. Одним из способов решения данной проблемы может стать применение дифармакофоров.

*Ключевые слова:* Болезнь Альцгеймера, дифармакофоры, лечение

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION  
OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS IN APP/PSEN1 MICE  
USING DIPHARMACOPHORES**

**Karagodina A.Yu., Patrakhanov E.A., Pokrovsky M.V.**

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional*

*Education "NRU BelGU", Department of Pharmacology and Clinical*

*Pharmacology*

*Belgorod, Russia*

*karagodina75@gmail.com*

*Abstract:* Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative pathology in the world and is clinically accompanied by a steady decline in cognitive functions. One of the ways to solve this problem can be the use of dipharmacophores.

*Keywords:* Alzheimer's Disease, dipharmacophores, treatment.

Болезнь Альцгеймера (БА), по мнению Национального института старения США, в настоящее время как одно из наиболее частых заболеваний лиц пожилого и старческого возрастов. Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание с неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада на отдаленных этапах течения болезни, интеллекта и психической деятельности в целом. [1, 2].

Согласно широко принятой «амилоидной гипотезе», превращение физиологически нормального Ав из мономерного состояния в растворимые нейротоксичные олигомеры, а затем в нерастворимые полимерные агрегаты, которые в конце концов накапливаются в виде амилоидных бляшек, является пусковым процессом патогенеза БА [3].

Решением этой актуальной проблемы могут стать инновационные препараты на основе концепции дифармакофоров. Данная разработка основана на молекулярных комплексах базовых активных соединений, которые могут быть использованы для усиления типичного механизма нейропротекции [4].

Цель исследования: проведение фармакологической коррекции нейродегенеративных нарушений у мышей линии *APP/PSEN1* с использованием дифармакофоров.

Материалы и методы: будут сформированы группы экспериментальных трансгенных групп мышей линии *APP/PSEN1* с учетом наличия в группе как трансгенных представителей, так и дикотипных сибсов того же возраста и пола размером 20 мышей в группе. Далее будет произведен поиск терапевтического окна данной группы препаратов инновационного действия.

Выводы: По результатам проведенной работы будут получены новые, фундаментальные знания в области фармакологии и клинической фармакологии. Данные материалы станут базой для создания концепции новых лекарственных средств на основе дифармакофоров и смогут в дальнейшем быть представлены на российском и мировом фармацевтических рынках.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Практическое руководство по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. – Москва, 2012. – 42 с.
2. Alvarez X.A. Efficacy of cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease / X.A. Alvarez, E. Ruether, H. Moessler // In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Vol. 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2009. – P. 179–186.
3. Karran E. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. / E. Karran, M. Mercken, B. De Strooper // Nat. Rev. Drug Discov. – 2011. – № 10 (9). – P. 698-712.

## НАРУШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДОФАМИН-В-ГИДРОКСИЛАЗЫ В УСЛОВИЯХ ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ МАРГАНЦА

<sup>1</sup>Кудринская В.М., <sup>2</sup>Ивлева И.С.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет  
Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия,

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург,  
Россия

v.kudrinskaja2011@yandex.ru

**Аннотация.** Одной из причин развития когнитивных нарушений может являться воздействие избыточных доз марганца. Высокие уровни данного металла в клетках ЦНС приводят к изменению в работе различных ферментов метаболизма нейромедиаторов. В данной работе нами была определена активность дофамин- $\beta$ -гидроксилазы у крыс в условиях избыточного поступления марганца. Оказалось, что высокие уровни марганца в клетках гиппокампа лабораторных животных способствуют снижению активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы.

**Ключевые слова:** марганец, марганцевая энцефалопатия, когнитивные функции, дофамин- $\beta$ -гидроксилаза, ВЭЖХ.

## DISTURBANCE OF DOPAMINE- $\beta$ -HYDROXYLASE ACTIVITY IN CONDITIONS OF EXCESSIVE INTAKE OF MANGANESE.

<sup>1</sup>Kudrinskaya V.M., <sup>2</sup>Ivleva I.S.

<sup>1</sup>Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University,  
St. Petersburg, Russian Federation, <sup>2</sup>Institute of experimental medicine,  
St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Exposure to excessive doses of manganese may be one of the reasons for the development of cognitive impairment. High levels of this

*metal in the cells of the CNS may lead to changes in the work of various enzymes of neurotransmitter metabolism. In this study dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in rats in conditions of excessive intake of manganese was determined. It turned out that high levels of manganese contribute to a decrease in dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in the hippocampal cells of laboratory animals.*

**Keywords:** *manganese, manganism, cognitive functions, dopamine- $\beta$ -hydroxylase, HPLC.*

Когнитивные способности необходимы для нормального функционирования организма. Ухудшение когнитивных функций наблюдается при старении и психоневрологических заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Также когнитивные нарушения могут быть связаны с воздействием избыточных доз марганца (Mn), которое приводит к развитию марганцевой энцефалопатии.

Одним из механизмов токсического действия Mn является Mn-опосредованное изменение в синтезе нейромедиаторов. Было показано, что влияние избыточных уровней Mn на норадреналинергические нейроны приводит к значительному снижению уровня норадреналина, что в свою очередь способствует развитию двигательной дисфункции и нарушению внимания, мотивации, вознаграждения, а также обучения и памяти [1]. Наряду с этим, Mn способен нарушать работу ряда ферментов, в том числе дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, которая осуществляет гидроксилирование дофамина в норадреналин.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было: оценить изменения активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы у крыс в условиях избыточного поступления Mn.

Работа была выполнена на взрослых самцах крыс линии Вистар, массой 220–250 г. Животные были разделены на две группы: первая группа получала интраназальные инъекции  $MnCl_2$  (1 мг/жив в объеме 20 мкл в день), вторая группа – 20 мкл физиологического раствора. С помощью ВЭЖХ с электрохимической детекцией нами

была оценена активность дофамин-β-гидроксилазы в клетках гиппокампа и голубого пятна лабораторных животных. Оказалось, что у крыс, получавших  $MnCl_2$ , наблюдается снижение активности дофамин-β-гидроксилазы в гиппокампе по сравнению с контрольной группой. Снижение активности дофамин-β-гидроксилазы, вероятно, связано с тем, что высокие уровни Mn нарушают транспорт двухвалентных металлов, приводя к дефициту меди в клетках гиппокампа, что, в свою очередь, способствует снижению активности медь-зависимых ферментов, в частности, дофамин-β-гидроксилазы [2]. В клетках голубого пятна изменений в активности дофамин-β-гидроксилазы не было обнаружено.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Conley T. E. et al. Early postnatal manganese exposure causes arousal dysregulation and lasting hypofunctioning of the prefrontal cortex catecholaminergic systems // *Journal of neurochemistry*. – 2020. – Vol. 153. – No. 5. – P. 631-649.
2. Fu S. et al. Elevated adult neurogenesis in brain subventricular zone following in vivo manganese exposure: roles of copper and DMT1 // *Toxicological Sciences*. – 2015. – Vol. 143. – No. 2. – P. 482-498.

**СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА В ПЛАЗМЕ, МАЛОНОВОГО  
ДИАЛЬДЕГИДА И ЛИПИДНЫХ ФРАКЦИЙ В МЕМБРАНЕ  
ЭРИТРОЦИТОВ У ЛЮДЕЙ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19**

**Мадера Е.А., Вахрушева С.В.**

*ФБГОУ ВО «Удмуртский государственный университет*

*Ижевск, Россия*

*Sofavahruseva291@gmail.com*

***Аннотация.** Исследовали содержание уровня кортизола, МДА и липидных фракций в мембране эритроцитов у людей переболевших COVID-19 и в контрольной группе испытуемых. Изменения данных показателей могут указывать на продолжение воспалительных процессов, нарушение важнейших свойств и функций мембран эритроцитов у людей, переболевших COVID-19. Подобные изменения могут быть следствием таких долгосрочных симптомов, как гипоксия, отдышка, анемия, и создавать предпосылки к развитию постковидного синдрома.*

***Ключевые слова:** мембрана эритроцитов, COVID-19, МДА, фракции липидов, кортизол*

**THE CONTENT OF CORTISOL IN PLASMA,  
MALONDIALDEHYDE AND LIPID FRACTIONS  
IN THE ERYTHROCYTE MEMBRANE IN PEOPLE  
WHO HAVE HAD COVID-19**

**Madera E.A., Vakhrusheva S.V.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract.** The content of the level of cortisol, MDA and lipid fractions in the erythrocyte membrane was studied in people who had been ill with COVID-19 and in the control group of subjects. Changes in these indicators may indicate the continuation of inflammatory processes, violation*

*of the most important properties and functions of erythrocyte membranes in people who have had COVID-19. Such changes can be a consequence of such long-term symptoms as hypoxia, shortness of breath, anemia, and create prerequisites for the development of post-ovoid syndrome.*

**Keywords:** *erythrocyte membrane, COVID – 19, MDA, lipid fractions, cortisol.*

COVID-19 — тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом SARS-CoV-2. Однако опасность представляет не только сама инфекция. Было показано, что после острой фазы инфекции SARS-CoV-2 ряд стойких симптомов может сохраняться в течение нескольких месяцев или вовсе могут развиваться новые осложнения. Такое состояние в общепризнанных институтах получило название постковидного синдрома (постковида).

Нарушение функции клеток и тканей во время COVID-19 приводит к метаболическим дисфункциям, гиперактивации врожденного иммунитета, который характеризуется выработкой воспалительных цитокинов, что способствует формированию осложнений. При всем этом, по мнению многих ученых, на фоне отрицательных результатов тестов на COVID-19 у многих исследуемых, воспалительные процессы и метаболические нарушения сохраняются длительное время [1].

Активация процессов перекисного окисления является универсальным ответом клеток и тканей на воспаление, при этом свободные радикалы могут быть дополнительными факторами воспаления, вызывая значительное повреждение важнейших свойств и функций клеточных мембран [2], за счет изменения их липидного профиля. В то же время воспалительные реакции могут сопровождаться повышенным уровнем кортизола, который может блокировать или даже предупредить развитие воспаления.

Целью исследования явилось изучение уровня кортизола в плазме и концентрации малонового диальдегида, липидных фракций в мембранах эритроцитов у людей, переболевших COVID-19, и в группе здоровых людей.

В исследовании приняли участие 13 условно здоровых людей, составившие контрольную группу, из них 3 женщины и 10 мужчин. Экспериментальную группу составили лица, перенесшие COVID-19 за 3-5 месяцев до проведения исследования в количестве 31 человек, включая 22 женщин и 9 мужчин. Средний возраст всех испытуемых составил 41 год.

Оценку свободнорадикального окисления проводили по содержанию малонового диальдегида в мембранах эритроцитов по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Экстракция липидов проводилась смесью Фолча. Липидные фракции: эфиры холестерина, триглицериды, свободные жирные кислоты, холестерин и фосфолипиды определялись методом тонкослойной хроматографии. Площадь липидных фракций измерялась в программе Image - Pro Insight. Статистическую обработку результатов выполняли в программе Statistica10. Рассчитывали средние арифметические значения в группах и стандартные отклонения средних величин. Достоверность отличий оценивали с помощью непараметрического критерия для независимых выборок Манна-Уитни. За достоверный принимали уровень статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Было обнаружено достоверно низкое ( $p < 0,01$ ) содержание малонового диальдегида в мембране эритроцитов в экспериментальной группе ( $19,56 \pm 4,86$  мкмоль/л), по сравнению с контрольной ( $23,7 \pm 3,7$  мкмоль/л). Достоверных изменений в других изучаемых показателях не выявлено.

Была предпринята попытка проведения кластерного анализа в связи с большой неоднородностью в группе людей, переболевших COVID-19, что позволило выделить три дополнительные подгруппы.

В одной из подгрупп сохранилось достоверно низкое содержание малонового диальдегида в мембранах эритроцитов относительно контрольной группы. В то же время обнаружено достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкое содержание фракции фосфолипидов ( $18 \pm 10\%$ ), по сравнению с контрольной группой ( $25 \pm 10\%$ ). Данная тенденция приводит к снижению пластических свойств мембраны эритроцитов, их проницаемости, следовательно, и к нарушению их важнейших функций [3].

Доказано, что в острой фазе COVID-19 активируется ПОЛ [4]. Это ведет к образованию малонового диальдегида, изменению мембранной проницаемости, накоплению ионов кальция внутри клетки и активации фосфолипаз, которые катализируют гидролиз фосфолипидов и снижения содержания данной фракции, снижая эластичность, и проницаемость мембраны.

Результаты нашего исследования говорят о том, что сниженный уровень фосфолипидов сохраняется и через 5 месяцев после перенесенного заболевания, т.е. приобретает хронический характер. Наблюдаемое достоверное снижение уровня перекисного окисления, возможно связано с длительным эффектом от терапии глюкокортикоидами, которые обладают как противовоспалительным, так и антиоксидантным действием.

Таким образом, можно говорить о том, что COVID-19 приводит к длительным и стойким изменениям в мембранах эритроцитов, связанных со сниженным содержанием малонового диальдегида и фракции фосфолипидов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression // *Med. Hypotheses*, 2020. – V. 143. – P. 110-114
2. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций / И. В. Кукес, Ж. М. Салмаси, К. С. Терновой [и др.] // *Медицинский совет*. – 2021 – №12. – С. 72 – 88
3. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцитов и ее изменения при патологиях разного генеза / М. К. Боровская, Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2010. – №3 (73). – С. 334-354.
4. Martin-Fernandez M., Aller R. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients // *Redox Biol.* – 2021. – V. 48. – P. 102-111.

**ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ  
И УРОВНЯ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА У ПАЦИЕНТОВ  
С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНЫМ  
ТРЕМОРОМ**

**Мадера Е.А., Захарова А.А.**

*ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»*

*Ижевск, Россия*

*elenamadera18@gmail.com*

***Аннотация:** Данное исследование проводилось с целью обнаружения маркеров болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Одной из возможных причин болезни Паркинсона считается окислительный стресс. Он приводит к чрезмерной активации перекисного окисления липидов клеточных мембран и плазмы крови. Вызывает существенные метаболические сдвиги в организме человека*

***Ключевые слова:** Болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, окислительный стресс, липидный спектр плазмы.*

**FEATURES OF THE LIPID SPECTRUM OF BLOOD PLASMA  
AND MALONDIALDEHYDE LEVELS IN PATIENTS WITH  
PARKINSON'S DISEASE AND ESSENTIAL TREMOR**

**Madera E.A., Zakharova A.A.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract:** This study was conducted to detect markers of Parkinson's disease and essential tremor. One possible cause of Parkinson's disease is oxidative stress. It leads to excessive activation of lipid peroxidation of cell membranes and blood plasma. Causes significant metabolic shifts in the human body*

***Keywords:** Parkinson's disease, essential tremor, oxidative stress, lipid spectrum.*

Среди известных в настоящее время нейродегенеративных заболеваний болезнь Паркинсона является вторым по распространенности после Альцгеймера. Они могут иметь множество схожих внешних проявлений, таких как тремор, однако потенциальные механизмы его развития могут быть абсолютно различны. Значительные усилия прикладываются к поиску премоторных симптомов, специфических биомаркеров, позволяющих поставить диагноз на ранней стадии развития дегенеративного процесса, когда нейропротекторная терапия может иметь успех в лечении пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в частности болезни Паркинсона и эссенциального тремора [1]. Таким маркером, на наш взгляд может быть малоновый диальдегид (МДА) – один из продуктов перекисного окисления липидов. Накопление активных форм кислорода запускает каскад разрушительных реакции в организме, в том числе перестройку липидного профиля плазмы крови [2]. Можно предположить специфические изменения в изучаемых показателях в зависимости от генеза того или иного нейродегенеративного заболевания.

Целью работы является изучение липидного спектра плазмы крови и уровня малонового диальдегида у пациентов с болезнью Паркинсона и с эссенциальным тремором.

В ходе исследования определяли уровень малонового диальдегида в плазме крови. Также оценивали содержание фракций в плазме крови у здоровых людей, с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором.

В исследовании приняли участие 52 человека в возрасте от 52 до 80 лет. Для изучения биохимических параметров использовалась кровь пациентов Центра экстрапирамидной патологии в БУЗ УР «ГКБ № 9 МЗ УР». Было организовано три исследовательских группы: контрольная группа (n=12), у испытуемых которой не наблюдалось проявления тремора и ригидности мышц; пациентов, страдающих эссенциальным тремором (n=9) и болезнью Паркинсона (n=32).

Оценку свободнорадикального окисления проводили по содержанию малонового диальдегида в плазме крови по реакции с

тиобарбитуровой кислотой. Экстракция липидов проводилась смесью Фолча. Липидные фракции: эфиры холестерина, триглицериды, свободные жирные кислоты, холестерин и фосфолипиды определялись методом тонкослойной хроматографии. Площадь липидных фракций измерялась в программе *Image-Pro Insight*. Статистическую обработку результатов выполняли в программе *Statistica10*. Рассчитывали средние арифметические значения в группах и стандартные отклонения средних величин. Достоверность отличий оценивали с помощью непараметрического критерия для независимых выборок Манна-Уитни. За достоверный принимали уровень статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Был обнаружен достоверно ( $p < 0,001$ ) более низкий уровень содержания малонового диальдегида у пациентов с болезнью Паркинсона ( $1,77 \pm 0,89$  мкмоль/л) относительно пациентов с эссенциальным тремором ( $2,84 \pm 0,82$  мкмоль/л) и контрольной группой людей ( $4,92 \pm 1,43$  мкмоль/л). Возможно, такие низкие показатели окислительного стресса у пациентов с болезнью Паркинсона свидетельствуют об высокой эффективности проводимого лечения с применением препаратов предшественников дофамина, а также неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов. Антиоксидантный эффект последних реализуется за счет наличия в структуре большинства агонистов дофаминовых рецепторов гидроксильированного бензольного кольца, имеющего свойства «сборщика» свободных радикалов. Было показано, что агонисты дофаминовых рецепторов предотвращают действие митохондриальных токсинов, повышают экспрессию глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы в нейронах [3, 4].

С нейромедиаторной точки зрения эссенциальный тремор может быть связан с дефицитом ГАМК-ергической передачи. Пациенты с эссенциальным тремором принимали  $\beta 2$ -адреноблокаторы, рецепторы к которым находятся в скелетной мускулатуре. Такое лечение не оказывает влияния на центральную нервную систему, носит симптоматический характер и не оказывает существенного влияния на процесс перекисного окисления липидов [4].

Было обнаружено достоверно более низкое ( $p < 0,01$ ) содержание неэстерифицированных жирных кислот в группе с эссенциальным тремором ( $22,9 \pm 4,6\%$ ) относительно контроля ( $33,9 \pm 5,2\%$ ) и болезни Паркинсона ( $33,9 \pm 5,2\%$ ). Известно, что  $\beta$ блокаторы угнетают липолиз в жировой ткани, препятствуя повышению уровня свободных жирных кислот (при этом концентрация триглицеридов в плазме и коэффициент атерогенности увеличиваются). В то же время жирные кислоты оказывают защитный эффект, в том числе обладают противовоспалительной, антиапоптотической и антиоксидантной активностью, и может быть смягчают нейровоспаление дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона [5].

Одновременно показано достоверно более высокое ( $p < 0,05$ ) содержание в плазме фракции фосфолипидов у пациентов с эссенциальным тремором ( $17,3 \pm 3,7\%$ ) по сравнению с контрольной группой ( $11,3 \pm 2,4\%$ ) и пациентами с болезнью Паркинсона ( $12,5 \pm 5,8\%$ ).

Сделано предположение, что малоновый диальдегид, фосфолипиды и свободные жирные кислоты плазмы могут являться одними из маркеров специфических изменений в метаболизме пациентов с болезнью Паркинсона и с эссенциальным тремором.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васенина Е. Е. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – №3-4. – С. 39-45.
2. Абашева А.В. Особенности липидного обмена, гормонального фона и их возможная взаимосвязь у пациентов на разных стадиях болезни Паркинсона// в кн. Человек в природном, социальном и социокультурном окружении. – 2018. – С. 244-249.
3. Михайлусова, О. И. Болезнь Паркинсона: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения // Молодой учёный. – 2015. – № 24 (104). – С. 269-273.
4. Клинико-фармакологические подходы к лечению поздних стадий болезни Паркинсона / И. О. Музалева, Г. С. Маль, Л. В. Сне-

гирева и [др.] // Современные научные исследования и разработки.  
– 2021. – С. 210-213.

5. Dionisio P.A. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease / P. A. Dionisio, J. D. Amaral // Ageing research reviews. – 2021. – P. 67.

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ИНГИБИРУЮЩЕГО ТОРМОЗНОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ  
МОНО- И БИЛИНГВОВ: ДАННЫЕ ЭЭГ-ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Новгородова Ю.О., Плотникова Е.О., Касимов А.И., Касимов Р.И.,  
Кожевников С.П.**

*ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»*

*г. Ижевск, Россия*

*novgorodova\_yulia@inbox.ru*

***Аннотация:** Исследовали проблему нейрофизиологических механизмов ингибирующего контроля у детей моно- и билингвов. Полученные результаты позволяют выдвинуть предположение о положительном влиянии изучения второго языка на развитие механизмов ингибирующего контроля и когнитивной регуляции.*

***Ключевые слова:** монолингвы, билингвы, тормозный контроль, внимание.*

**NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES OF INHIBITORY CONTROL IN MONO- AND BILINGUAL CHILDREN:  
EEG STUDY DATA**

**Novgorodova J.O., Plotnikova E.O., Kasimov A.I., Kasimov R.I.,  
Kozhevnikov S.P.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract:** The problem of neurophysiological mechanisms of inhibitory control in mono- and bilingual children is investigated. The obtained results allow us to put forward an assumption about the positive impact of learning a second language on the development of inhibitory control mechanisms and cognitive regulation.*

***Keywords:** monolingualism, bilingualism, inhibitory control, attention.*

Считается, что погружение в среду второго языка значительно повышает требования к механизмам регуляции различных когнитивных функций [1]. В частности, особая роль отводится способности к ингибирующему (тормозному) контролю, что позволяет избежать вторжения нерелевантного языка, повышает эффективность его освоения и оказывает положительное влияние на развитие других когнитивных функций [2]. В связи с этим цель исследования заключалась в оценке различий когнитивной регуляции билингвов и монолингвов в младшем школьном возрасте.

Для моделирования ситуации требующей ингибирующего контроля использовали субтест нейропсихологического диагностического комплекса NEPSY-II: «Торможение» (ингибирующий контроль). В время тестирования производили запись ЭЭГ активности. Эпоха анализа составляла 20 секунд. ЭЭГ регистрировали по 21 отведению, электроды располагались по схеме 10-20%.

Статистический анализ данных ЭЭГ исследования заключался в оценке достоверности прямых межгрупповых отличий в «покое», а также при выполнении каждой функциональной пробы. Для межгрупповых сравнений использовался многомерный дисперсионный анализ (MANOVA). Все вычисления производились в программе SPSS Statistics 23.

Сравнения показателей ЭЭГ активности при выполнении функциональных проб показывает, что для билингвов характерны сниженные, по сравнению с монолингвами, показатели амплитуды в  $\alpha$ 1- и  $\theta$ - частотных диапазонах, наиболее выраженные в теменно-затылочных областях мозга. Локализация данных изменений в теменно-затылочных отделах коры (визуальных сетях высокого уровня), отвечающих за сложные формы зрительно-пространственного анализа связано со спецификой выполняемого задания и может способствовать более эффективной обработке поступающей информации [3].

Это хорошо сочетается с результатами психологического тестирования, показавшего, что билингвы, по сравнению с монолингвами способны к лучшей концентрации внимания, за счет чего реже

допускают ошибки и чаще их исправляют, потратив больше времени для выполнения заданий с ингибирующим контролем. Кроме того, некоторыми авторами показано, что билингвы быстрее и точнее выполняют задания с когнитивной регуляцией, активацией рабочей памяти, переключением внимания и торможением [4].

Возможно именно на основе внимания происходит интеграция процессов сенсорного восприятия и когнитивной обработки информации, что в конечном счете делает возможным процесс научения. Необходимость концентрации и переключению внимания, при освоении второго языка, способствует лучшему развитию механизмов когнитивной регуляции и ингибирующего контроля.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хотинец В.Ю., Медведева Д.С. Особенности речемыслительной деятельности детей монолингвов и естественных билингвов // Психологический журнал. – 2021. – Т. 42. – № 2. – С. 25-35.

2. Grundy J.G. The effects of bilingualism on executive functions: an updated quantitative analysis// Journal of Cultural Cognitive Science. – 2020. – Vol. 4. – № 2. – P. 177-199.

3. Bianco V. Updating implicit contextual priors with explicit learning for the prediction of social and physical events Brain and Cognition. / V. Bianco, A. Finisguerra, C. Ugesi. – 2022. – V. 160. – 105876.

4. Bialystok E. The bilingual adaptation: how minds accommodate experience // Psychological Bulletin. – 2017. – Vol. 143. – № 3. – P. 233-262.

## ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ЭЭГ

**Новожилов К.А., Комышев Д.А., Кожевников С.П.**

*Удмуртский государственный университет, Ижевск, Россия*

*Kostyansa@gmail.com*

***Аннотация:** Данная работа рассматривает возможность применения данных ЭЭГ для диагностики болезни Паркинсона с помощью сверточной нейронной сети. возможность применения сверточной нейронной сети, обученной на данных ЭЭГ исследования для диагностики болезни Паркинсона. Модель была обучена на 32 больных и 15 здоровых испытуемых (контрольная группа) и показала результат в 72% на k-fold валидации, что на 4% лучше базового результата.*

***Ключевые слова:** электроэнцефалография, сверточная нейронная сеть, болезнь Паркинсона.*

## DIAGNOSTICS OF PARKINSON'S DISEASE USING MACHINE LEARNING ALGORITHMS BASED ON EG DATA

**Novozhilov K.A., Komyshev D.A., Kozhevnikov S.P.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract:** This work considers the possibility of using EEG data for the diagnosis of Parkinson's disease using a convolutional neural network. the possibility of using a convolutional neural network trained on EEG data for the diagnosis of Parkinson's disease. The model was trained on 32 patients and 15 healthy subjects (control group) and showed a result of 72% on k-fold validation, which is 4% better than the baseline result.*

***Keywords:** electroencephalography, convolutional neural network, Parkinson's disease.*

Актуальной проблемой современной диагностики Болезни Паркинсона (БП) является возможность ее распознавания на доклинической стадии. Информативным, но весьма дорогим методом диагностики является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Недорогой альтернативой ПЭТ является проведение ЭЭГ исследования, однако применение «рутинной» ЭЭГ обнаруживает признаки БП только в 30—40% случаев, а их характер во многом зависит от тяжести заболевания и его формы, что ограничивает возможности ее применения [1].

Одним из возможных подходов в решении данной проблемы может быть применение математических методов анализа, а также создание автоматизированных систем с функцией автоматического детектирования патологических состояний головного мозга, может представлять определенный интерес в качестве перспективного инструмента, облегчающего раннюю диагностику [2].

В исследовании приняли участие 32 пациента, с диагнозом болезнь Паркинсона, контрольную группу составили 15 условно здоровых испытуемых (аналогичной возрастной группы, не страдающие БП). В ходе исследования производили запись ЭЭГ в состоянии покоя с открытыми и закрытыми глазами, а также при подготовке и выполнении моторной пробы «Спираль Архимеда». Моторные пробы выполнялись как левой, так и правой рукой. Запись ЭЭГ производилась по 21 отведению, электроды располагались по схеме 10-20%. Данные кросскорреляционного анализа представляли собой матрицы  $21 \times 21$  со значениями от -1 до 1, отражающие степень корреляции сигналов двух датчиков. Для обучения данные были аргументированы путем наложения случайной шумовой карты, изменяющей значения на  $\pm 0.01$ , но не выходя за границы нормальных значений.

Была разработана и обучена нейронная сеть, состоящая из 4 отдельных сверточных нейронных сетей, по одной на каждую функциональную пробу, и результирующего ансамбля выделенных сверточными сетями особенностей картинки, в последствие сведенной к

бинарной классификации. Данная сеть была *k-fold* валидирована и показала результат в 72% точности классификации матриц когерентности как принадлежащих больному или не принадлежащих.

Разработанная модель сверточной нейронной сети предоставляет результат на 4 процента выше чем базовая модель. Однако для подтверждения статистической значимости результата и дальнейшей работы необходимо больше данных. По результатам данной работы была зарегистрирована программа для ЭВМ[3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alpha and beta EEG power reflects L-dopa acute administration in parkinsonian patients / J.M. Melgari, G. Curcio, F. Mastrolilli, G. Salomone [et al.]// *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2014. – Vol. 6. – P. 302

2. Lee S. A convolutional-recurrent neural network approach to resting-state EEG classification in Parkinson's disease / S. Lee, R. Hussein, R. Ward [et al.] // *J. Neurosci. Methods*, 2021. – Vol. 361. – P. 109282.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022666308 Российская Федерация. Программа для диагностики болезни Паркинсона: № 2022665114: заявл. 15.08.2022: опубл. 30.08.2022 / С. П. Кожевников, Д. С. Козлов, Д. А. Комышев, К. А. Новожилов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Удмуртский государственный университет".

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ИНИЦИИРОВАННАЯ  
ГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ПРИВОДИТ К УГНЕТЕНИЮ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС**

**Пазиненко О.А., Чучкова Н.Н.**

*Ижевская государственная медицинская академия*

*Ижевск, Россия,*

*biologya@igma.udm.ru*

***Аннотация.** Экспериментальная гомоцистеинемия, индуцированная введением метионина с пищей, сопровождается у крыс снижением исследовательской активности и эмоционального статуса в тесте «Открытое поле».*

***Ключевые слова:** экспериментальная гомоцистеинемия, тест «Открытое поле»*

**EXPERIMENTALLY INITIATED HOMOCYSTEINEMIA  
LEADS TO DEPRESSION OF THE NERVOUS SYSTEM IN  
RATS**

**Pazinenko O.A., Chuchkova N.N.**

*Izhevsk State Medical Academy*

*Izhevsk, Russia*

***Abstract.** Experimental homocysteinemia induced by the introduction of methionine with food is accompanied in rats by a decrease in research activity and emotional status in the «Open Field» test.*

***Keywords:** experimental homocysteinemia, «Open Field» test*

Повышенный уровень гомоцистеина (гипергомоцистеинемия) самостоятельно или в сочетании с ишемически-поврежденным повреждением головного мозга усугубляет нейродегенерацию [1, 2]. Зачастую причинно-следственная связь этих ассоциаций является спорной [3].

Целью работы стало выяснение влияния повышенного уровня гомоцистеина на поведенческую активность и эмоциональный статус экспериментальных животных, оцениваемых в тесте «Открытое поле».

Эксперимент выполнен на 20 белых беспородных крысах обоего пола, содержащихся в виварии ФГБОУ ВО ИГМА в соответствии с нормативным документом СП 2.2.1.321814 от 29 августа 2014 г. № 51. Гомоцистеинемию моделировали согласно процедуре, описанной авторами [4], уровень гомоцистеина в крови определяли иммуноферментным методом. Крыс делили на 2 группы №1, контроль (8 животных), группа №2, эксперимент (12 животных). После формирования гомоцистеинемии крыс тестировали в «Открытом поле» по стандартной методике, в которой оценивалось: число посещений периферийных (ППК) и центральных (ПЦК) квадратов, подсчитывалось количество периферических (КПС) и центральных (КЦС) стоек, длительность груминга, количество болюсов, уринаций. Основная активность (ОА, усл. ед.) каждой особи оценивалась по формуле  $ОА = ППК + ПЦК + КПС + КЦС$ ; общее время груминга (с) и вегетативные показатели (количество болюсов, шт. и уринаций, шт.).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА (протокол № 656 от 23.04.2019). В работе использовался статистический метод с применением программ «Statistica 10.0» с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m), уровень значимости различий считался достоверным при 0,05.

В тесте «Открытое поле» у крыс контрольной группы наблюдались следующие результаты: количество пересечений ППК –  $48,2 \pm 10,9$ ; ПЦК –  $8,3 \pm 1,5$ ; КПС –  $5,1 \pm 1,0$ , КЦС –  $2,5 \pm 0,8$ , длительность груминга составила  $16,5 \pm 2,5$  с, количество болюсов  $2,9 \pm 0,9$  шт. При анализе межгрупповых отличий поведенческих реакций у животных с инициированной гомоцистеинемией количество пересечений периферических квадратов изменяется менее значительно (на  $23,96 \pm 2,8\%$ ) по сравнению с таковым при выходе в центр (количество пересечений ПЦК снижается в 3,1 раза,  $p < 0,05$ ), что свиде-

тельствует о снижении тревожно-подобного поведения у экспериментальных крыс. Перемещения в центральной части arenas обычно характерно для животных с низкой пассивно-оборонительной реакцией и являются лучшим отражением уменьшения страха, возможно обусловленного угнетающим действием повышенного уровня гомоцистеина. Количество стоек составляет:  $5,7 \pm 0,8$  шт. – КПС (повышено на  $12,6 \pm 2,8\%$ ) и  $2,8 \pm 0,8$  шт. – КЦС (повышено на  $11,4 \pm 3,7\%$ ). Повышение итогового показателя ОА оказалось статистически незначимо: с  $64,1 \pm 10,6$  усл. ед. в контрольной группе до  $71,0 \pm 15,6$  усл. ед. – в экспериментальной ( $p > 0,05$ ). Незначительно увеличиваются длительность груминга ( $0,7 \pm 0,02$  – в эксперименте) и частота «умывания». Эмоциональный статус, оцениваемый снижается по количеству болюсов, снижен (количество болюсов уменьшается с  $4,1 \pm 0,8$  до  $2,3 \pm 0,5$ ), однако число уринаций повышается с  $0,2 \pm 0,07$  (контроль) до  $0,3 \pm 0,1$  (эксперимент).

Таким образом, результаты теста «открытое поле» показали, что крысы, имеющие повышенный уровень гомоцистеина в крови, демонстрируют признаки депрессивно-подобного состояния, понижение эмоционального статуса, тогда как общая активность остается относительно неизменной, что может являться следствием угнетающего действия аминокислоты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bonetti F. The relationship between hyperhomocysteinemia and neurodegeneration / F. Bonetti, G. Brombo, G. Zuliani. // *Neurodegener Dis Manag.* – 2016. – V. 6. – No. 2. – P. 133-145.
2. Lehotsky J. Ischemic Brain Injury in Hyperhomocysteinemia / J. Lehotsky, M. Kovalska, E. Baranovicova [et al.] // In: Pluta R, editor. *Cerebral Ischemia* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications. – 2021. – Chapter 5. – PMID: 34905309.
3. Farkas M. Hyperhomocysteinemia in Alzheimer's disease: the hen and the egg? / M. Farkas, S. Keskitalo, D.E. Smith [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2013. – V. 33. – № 4 – P. 1097-1104.

4. Пазиненко К.А. Динамика биохимических и цитологических показателей крови крыс при моделировании хронической алиментарной метионин-обусловленной гомоцистеинемии / К.А. Пазиненко, Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина [и др.] // Биомедицина. – 2021. – Т. 17. – №2. – С. 46-57.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ  
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У МЫШЕЙ  
ЛИНИИ APP/PSEN1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ТЕТРАПЕПТИДА НАЕЕ**

**Патраханов Е.А., Карагодина А.Ю., Покровский М.В.**

*ФГАОУ ВПО «НИУ БелГУ»,*

*Белгород, Россия*

*pateval7@gmail.com*

*Аннотация:* Болезнь Альцгеймера (БА) – распространенная форма первичных дегенеративных деменций позднего возраста. Вследствие высокой частоты заболевания и особой тяжести БА становится важной медицинской и социально-экономической проблемой современного мира.

*Ключевые слова:* Болезнь Альцгеймера, лечение, тетрапептид.

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION  
OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS IN APP/PSEN1 MICE  
USING DOSAGE FORMS OF HAAE TETRAPEPTIDE**

**Patrakhanov E.A., Karagodina A.Yu., Pokrovsky M.V.**

*National Research University BelGU",*

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology*

*Belgorod, Russia*

*pateval7@gmail.com*

*Abstract:* Alzheimer's disease (AD) is a common form of primary degenerative dementia of late age. Due to the high frequency of the disease and the particular severity of asthma, it becomes an important medical and socio-economic problem of the modern world.

*Keywords:* Alzheimer's Disease, treatment, tetrapeptide.

Болезнь Альцгеймера (синоним – деменция альцгеймеровского типа) представляет собой наиболее распространенную форму первичных дегенеративных деменций позднего возраста, которая характеризуется постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом, а также типичным набором нейропатологических признаков. Вследствие высокой частоты заболевания и особой тяжести болезнь Альцгеймера (БА) становится важной медицинской и социально-экономической проблемой современного цивилизованного мира, и ее значение будет неуклонно возрастать по мере старения населения. Согласно отчету «*Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2012*», в 2009 г. в мире насчитывалось 36 млн. человек с БА, причем число больных удваивается каждые 20 лет и ожидается, что к 2030 г. их количество увеличится до 66 млн., а 2050 году — до 115 млн. человек. [1]

Согласно широко принятой «амилоидной гипотезе», превращение физиологически нормального Ав из мономерного состояния в растворимые нейротоксичные олигомеры, а затем в нерастворимые полимерные агрегаты, которые в конце концов накапливаются в виде амилоидных бляшек, является пусковым процессом патогенеза БА. [2] Поэтому предотвращение церебрального амилоидогенеза путем ингибирования патологической олигомеризации Ав, т.н. анти-амилоидная терапия, считается наиболее перспективной стратегией лечения БА. [3]

Решением данной проблемы могут стать инновационные препараты на основе пептидов. Одним из наиболее актуальных является пептид *HAEE* - [Acetyl]-His-Ala-Glu-Glu-[Amide]. Существуют 2 формы применения: внутривенные инъекции и назальная форма. Нами будет изучено каждая из этих форм по отдельности.

Цель исследования: проведение фармакологической коррекции нейродегенеративных нарушений у мышей линии *APP/PSEN1* с использованием лекарственных форм тетрапептида *HAEE*.

Материалы и методы: будут сформированы группы экспериментальных трансгенных групп мышей линии *APP/PSEN1* с учетом наличия в группе как трансгенных представителей, так и дикотипных сибсов того же возраста и пола размером 15 мышей в группе. Далее будет произведен поиск терапевтического окна действия данного инновационного препарата.

Выводы: По результатам проведенной работы возможно получение прорывных, инновационных знаний в области взаимодействия между фармакологией и генетикой на качественно новом уровне. Также по результатам данной работы возможно получение новых лекарственных препаратов и БАДов, которые в дальнейшем могут выйти на российский и мировой рынок.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлева К. С. Современный взгляд на болезнь Альцгеймера / К. С. Журавлева, В. А. Куташов. // Молодой ученый. – 2015. – № 23 (103). – С. 341-347.
2. Karran E. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. /E. Karran, M. Mercken, B. De Strooper // Nat. Rev. Drug Discov. – 2011. – №10 (9). – 698-712.
3. Schenk D. Treatment strategies targeting amyloid  $\beta$ -protein. /D. Schenk, G. S. Basi, M. N. Pangalos / Cold Spring Harb. Perspect Med. – 2012. – №2(9). – a006387.

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МОНОАМИНОВ У КРЫС  
С ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ  
НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ДОФАМИНА**

**Пестерева Н.С., Трактиров Д.С., Назаров И.Р.**  
*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»*  
*Санкт-Петербург, Россия*  
*pesterevans@yandex.com*

***Аннотация:** известно, что дофамин- и серотонинергическая системы неразрывно взаимосвязаны и взаимозамещаемы. Целью настоящего исследования было оценить уровень экспрессии мРНК ферментов метаболизма дофамина и серотонина и сопоставить его с конверсией моноаминов в различных структурах ЦНС крыс с генетически детерминированным нарушением обмена дофамина.*

***Ключевые слова:** дофамин, серотонин, моноаминоксидазы, моноамины, ВЭЖХ*

**MONOAMINE METABOLISM IN RATS WITH GENETIC  
DETERMINED DISORDERS OF DOPAMINE METABOLISM**

**Pestereva N.S., Traktirov D.S., Nazarov I.R.**  
*FSBSI "Institute of Experimental Medicine"*  
*Saint-Petersburg, Russia*

***Abstract:** It is well-known that the dopamine- and serotonergic systems are inextricably linked and interchangeable. The aim of this study was to evaluate the level of mRNA expression of dopamine and serotonin metabolism enzymes and compare it with the conversion of monoamines in various CNS structures of rats with a genetically determined disorder of dopamine metabolism.*

***Keywords:** Dopamine, serotonin, monoamine oxidases, monoamines, HPLC*

Крысы с нокаутом гена, кодирующего белок-транспортер обратного захвата дофамина (DA) – DAT-KO – одна из самых популярных модельных систем для изучения дизрегуляции работы дофаминергической системы. У данных крыс уровень DA во внеклеточном пространстве стриатума повышен относительно WT крыс. Однако, как именно утилизируется аномальное количество DA? MAO-B (моноаминоксидаза B) метаболизирует дофамин до DOPAC (3.4-дигидроксифенил-уксусная кислота), преимущественно внутриклеточно. COMT (катехол-О-метилтрансфераза) метаболизирует DOPAC до HVA (гомованилиновая кислота), в основном, за пределами клетки. COMT – специфичный фермент, тогда как члены семейства моноаминоксидаз (MAO-A и MAO-B) могут расщеплять как DA, так и серотонин (5-HT), что, в свою очередь, будет влиять на серотонинергическую систему. Известно, что дофамин- и серотонинергическая системы неразрывно взаимосвязаны и взаимозамещаемы [1].

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования было оценить уровень экспрессии MAO-A, B; COMT и сопоставить его с конверсией моноаминов в различных структурах ЦНС. Анализ уровня экспрессии проводили методом ОТ-ПЦР, нормировали ген интереса на 18S и Cysc. Уровень моноаминов исследовался методом ВЭЖХ-ЭД с внешним стандартом. Данные представлены как среднее  $\pm$  ошибка среднего. Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента.

В префронтальной коре DAT-KO крыс уровни мРНК MAO-A ( $1.0 \pm 0.1$  vs  $2.1 \pm 0.2$ ) и MAO-B ( $1.0 \pm 0.1$  vs  $2.0 \pm 0.4$ ) повышены, в то же время уровень внеклеточной конверсии HVA/DA снизился ( $0.40 \pm 0.10$  vs  $0.15 \pm 0.06$ ). В продолговатом мозге снижается уровень мРНК MAO-B ( $1.0 \pm 0.2$  vs  $0.1 \pm 0.1$ ) и конверсии DOPAC/DA ( $0.31 \pm 0.04$  vs  $0.17 \pm 0.03$ ), что говорит о снижении метаболизма DA в данной структуре. В стриатуме мы наблюдали сниженные уровни экспрессии мРНК MAO-A ( $1.0 \pm 0.1$  vs  $0.4 \pm 0.1$ ) и MAO-B ( $1.0 \pm 0.1$  vs  $0.2 \pm 0.1$ ), что объяснимо адаптацией экспрессии ферментов к большому оттоку DA во внеклеточную среду, где уровень конвер-

сии HVA/DA ( $0.06 \pm 0.01$  vs  $3.82 \pm 0.41$ ) был повышен, однако уровни внутриклеточной конверсии ДОРАС/ДА ( $0.09 \pm 0.01$  vs  $1.96 \pm 0.19$ ) и НИАА/5-НТ ( $0.52 \pm 0.03$  vs  $2.15 \pm 0.15$ ) были так же выше контрольных, что может быть показателем посттрансляционных модификаций для активации МАО. Эти данные могут служить для дальнейшего исследования компенсаторных механизмов дофаминергической системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Leo D. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and bdnf dysregulation in dopamine transporter knock-out rats / D. Leo, I. Sukhanov, F. Zoratto [et al.] // The Journal of Neuroscience. – 2018. – P. 1959-1972.

## РОЛЬ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ В ПРОЦЕССАХ ИМПЛИЦИТНОГО И ЭКСПЛИЦИТНОГО НАУЧЕНИЯ

**Петров В.В., Матушкина В.А., Кожевников С.П.**

*ФГБОУ ВО «Удмуртский Государственный университет»*

*Ижевск, Россия*

*Ksp55@yandex.ru*

***Аннотация:** Исследовали механизмы и роль межполушарной асимметрии при имплицитном и эксплицитном обучении, на основе данных ЭЭГ исследования. Показано, что при имплицитном обучении происходит левостороннее смещение показателей в  $\theta$ -диапазоне, в лобных и теменных областях, что связано с неявным характером закономерностей и сложностью их выявления. При эксплицитном обучении происходит правостороннее смещение показателей асимметрии, что может быть связано с недостаточной сложностью предложенных заданий. В  $\beta$ -диапазоне наблюдаются аналогичные отклонения в височных и затылочных областях.*

***Ключевые слова:** имплицитное обучение, эксплицитное обучение, ЭЭГ, межполушарная асимметрия*

## THE ROLE OF BRAIN ASYMMETRY IN THE PROCESSES OF IMPLICIT AND EXPLICIT LEARNING

**Petrov V.V., Kozhevnikov S.P., Matushkina V.A.**

*Udmurt State University*

*Izhevsk, Russia*

***Abstract:** We studied the mechanisms and role of interhemispheric asymmetry in implicit and explicit learning, based on EEG data. It has been shown that in case of implicit learning, there is a left-sided shift of indicators in the  $\theta$ -range, in the frontal and parietal areas, which is associated with the implicit nature of the patterns and the complexity of their detection. With explicit learning, a right-sided shift of asymmetry*

*indicators occurs, which may be due to the insufficient complexity of the proposed tasks. In the  $\beta$ -range, similar deviations are observed in the temporal and occipital areas.*

**Keywords:** *implicit learning, explicit learning, EEG, brain asymmetry*

Исследование нейрофизиологических механизмов имплицитного научения показывает, что для данного типа научения характерно снижение амплитуды альфа-и тета-ритмов в передних отделах коры головного мозга. Однако недостаточно изученным остается вопрос о роли межполушарной асимметрии и опосредующих её тета- и бета-ритмов в процессах имплицитного и эксплицитного научения. В связи с этим целью исследования было изучение связи межполушарной асимметрии с процессами имплицитного и эксплицитного научения.

Методологически исследование основано на работах А. Ребера по обучению искусственной грамматике. Однако классическая методика была нами модифицирована, стимулами служили цветочные последовательности. Для моделирования традиционного эксплицитного обучения, использовали матрицы Равена. ЭЭГ регистрировали в 8 отведениях, электроды располагали по схеме 10-20%. Статистическая обработка данных исследования ЭЭГ заключалась в оценке значимости различий внутри подгрупп при выполнении функциональных проб.

Сравнение показателей асимметрии в исследуемых группах в покое не выявляет заметных отличий, что соответствует ожидаемым результатам.

Выполнение функциональных проб (имплицитное и эксплицитное научение) показывает, что наиболее значимые отличия выявляются в диапазоне  $\theta$ - и  $\beta$ -ритмов. В диапазоне  $\theta$ -ритма эксплицитное научение приводит к смещению фокуса асимметрии в правое полушарие, а при имплицитном в левое полушарие с акцентом в лобных и височных областях. Изменение ЭЭГ активности в диапазоне  $\theta$ - ритма при различных видах научения. В частности, в некоторых исследованиях показано, что выполнение когнитивных заданий требующих

значительной концентрации внимания и памяти приводит к разнонаправленным изменениям амплитуды в данном диапазоне. [1]

Что касается локализации отличий в структурах левого и правого полушария, возможно левостороннее смещение фокуса асимметрии при имплицитном научении, связано с не явным характером закономерностей в предложенных последовательностях и сложностью их выявления. [2] Это могло стимулировать процессы поиска логических закономерностей и как следствие активировать структуры левого полушария. [3] При эксплицитном научении фокус асимметрии смещается в правое полушарие, что не сочетается со спецификой выполняемой деятельности, Наблюдаемые изменения могут быть связаны с недостаточной трудностью предложенного задания не требующей активации формально-логического мышления и левого полушария.

В диапазонах  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -ритмов наблюдаются аналогичные показатели асимметрии, однако фокус асимметрии смещен в теменно-затылочные области. [4]

Расположение фокуса активности в проекционных зонах зрительного анализатора связано характером выполняемых заданий требующего зрительного восприятия и распознавания предлагаемого стимульного материала.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Batterink, L. J. Understanding the neural bases of implicit and statistical learning / L.J. Batterink, K.A. Paller, P.J. Reber // *Topics in Cognitive Science*, 2019. – №11. – P.482–503.
2. Mitchell D.J. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal «theta» / Mitchell D.J. [et al.] // *Prog. Neurobio.* – 2008. – Vol. 86. – № 3. – P. 156-185.
3. Weiss, S. Too many betas do not spoil the broth: the role of beta brain oscillations in language processing / S. Weiss, H.M. Mueller // *Front. in Psychol.* – 2012. – № 3. – P. 201.
4. Fedorenko E. Broca's Area Is Not a Natural Kind / E. Fedorenko [et al.] // *Trends in cognitive science.* – 2020. – Vol. 24 – № 4. – P. 270-284.

**ТЕХНОГЕННОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ СРЕДЫ  
СОПРОВОЖДАЕТСЯ СНИЖЕНИЕМ ПЛОТНОСТИ  
РАСПОЛОЖЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ЦИТОСКЕЛЕТА  
В НЕРВНЫХ ВОЛОКНАХ ПУЛЬПЫ**

**Полякова О.Л.<sup>1</sup>, Чучков В.М.<sup>2</sup>, Чучкова Н.Н.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)  
Москва, Россия*

<sup>2</sup>*Удмуртский государственный университет  
Ижевск, Россия*

<sup>3</sup>*Ижевская государственная медицинская академия  
Ижевск, Россия  
polyakova.olga.00@mail.ru*

***Аннотация.** Проведенный морфометрический анализ элементов цитоскелета в миелиновых и безмиелиновых волокнах пульпы зуба у детей и подростков Удмуртии 5-ти до 14-ти лет (с интервалом в 1 год) выявил снижение плотности расположения микротрубочек и нейрофиламентов у проживающих в техногенно-загрязнённых районах республики.*

***Ключевые слова:** пульпа зуба, миелиновые волокна, цитоскелет*

**TECHNOGENIC POLLUTION OF THE ENVIRONMENT  
IS ACCOMPANIED BY A DECREASE IN THE DENSITY  
OF THE CYTOSKELETON ELEMENTS IN THE MYELINATED  
NERVE FIBERS OF THE PULP**

**Polyakova O.L.<sup>1</sup>, Chuchkov V.M.<sup>2</sup>, Chuchkova N.N.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Moscow, Russia*

<sup>2</sup>*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

<sup>3</sup>*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia*

**Abstract.** *The tooth pulp was examined after its extraction in children and adolescents aged 5 to 14 years (with an annual interval between them) living in ecologically safe and technogenically polluted areas of Udmurtia. It was found that by the age of 14, the density of the cytoskeleton elements (microtubules and neurofilaments) in the myelinated pulp fibers was reduced.*

**Keywords:** *tooth pulp, myelin fibers, cytoskeleton*

Цитоскелет нейронов рассматривается как модулятор старения и нейродегенерации [1]. Он также обеспечивает регенераторную способность нейронов, участвует во многих жизненно важных функциях клеток, включая деление и морфогенез.

Цель настоящей работы состояла в оценке формирования элементов цитоскелета миелиновых (МНП) и безмиелиновых (БМНП) нервных проводников в пульпе зуба при его прорезывании, и влияния на этот процесс условий проживания в техногенно-загрязнённой среде.

Объектом исследования явился сосудисто-нервный пучок удалённого по медицинским показаниям зуба у детей в возрасте от 5 до 14 лет (период прорезывания постоянных зубов), проживающих в благоприятных и техногенно-загрязнённых районах (ТЗР) Удмуртии. На электроннограммах срезов МНП и БМНП разного диаметра подсчитывали количество микротрубочек (МТ) и нейрофиламентов (НФ) в  $1 \text{ мкм}^2$  площади нейроплазмы. Результаты обрабатывались статистически с определением средней арифметической ( $M$ ), её ошибки ( $m$ ). Уровень статистической значимости различий между данными двух групп признавали при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования показали, что процесс прорезывания постоянных зубов в благоприятных районах (нормальный морфогенез) сопровождается постепенным увеличением плотности расположения как МТ (особенно для волокон большого диаметра, 6 мкм и более), так и количества НФ (независимо от диаметра волокна). На момент окончания исследования (14 лет) количество МТ в МНП большого диаметра составили  $47,8 \pm 1,5$  шт/мкм<sup>2</sup>, что на  $41,8 \pm 2,5\%$  выше, чем в 5-летнем возрасте. Прирост количества НФ

в МНП выражен не так значительно и колеблется в пределах 9,1-12,6%. В БМНП тенденция прироста количества МТ и НФ в процессе морфогенеза постоянных зубов сохраняется, составляя для МТ не более 40% (в волокнах большого диаметра), для НФ – не более 18% (в волокнах малого диаметра). В условиях ТЗС в МНП плотность расположения МТ снижается. Так, на момент окончания прорезывания зубов (14 лет) количество МТ в волокнах большого диаметра составило  $27,7 \pm 1,6$  шт/мкм<sup>2</sup>, что в 1,72 раза ниже, чем в МНП, формирующихся в условиях нормального морфогенеза. Прироста количества МТ в нервных МНП не отмечено, более того. к моменту окончания прорезывания зубов в МНП среднего диаметра (4,1-6 мкм) их количество снижено на  $22,5 \pm 4,9\%$ . Плотность расположения НФ в МНП снижена только в волокнах большого диаметра: с  $162,7 \pm 7,8$  шт/мкм<sup>2</sup> (благоприятные условия развития) до  $125,5 \pm 6,9$  шт/мкм<sup>2</sup> (ТЗР). В БМНП, формирующихся в пульпе зуба у детей, проживающих в технически-загрязнённых районах Удмуртии, снижается плотность расположения МТ и НФ, особенно в волокнах большого диаметра. Критическим периодом для формирования состояния элементов цитоскелета нервных проводников является возраст второго детства (10-11 лет), максимальные же различия в морфогенезе регистрируются к 13-14 годам постнатального развития. Согласно данным литературы, отрицательные факторы среды оказывают влияние на процессы нейрогенеза и нейродегенерации [2]. Отмеченный процесс снижения числа МТ и НФ возможно определяется дегенеративными изменениями, идущими в пульпе развивающегося зуба вследствие неблагоприятных условий развития. В связи с этим, особенности морфогенеза цитоскелета нейронов могут явиться основой для разработки потенциальных терапевтических стратегий, связанных с развитием и нейродегенерацией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kounakis, K. The Cytoskeleton as a Modulator of Aging and Neurodegeneration / K. Kounakis, N. Tavernarakis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2019. – №1178. – P. 227-245.

2. Graham N.S. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: from mechanisms to clinical trials in dementia / N.S. Graham, D.J. Sharp // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2019. – V. 90. – № 11. – P. 1221-1233.

**ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИЙ ВНИМАНИЯ У БОЛЬНЫХ  
СМЕШАННОЙ ФОРМОЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА  
ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ДВИЖЕНИЮ:  
ДАННЫЕ ЭЭГ-ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Сагитдинова А.Н., Кожевников С.П.**

*Удмуртский государственный университет*

*Ижевск, Российская Федерация*

*sagitdinova99@gmail.com*

***Аннотация:** Проведено исследование биоэлектрической активности мозга перед подготовкой к движению у 25 больных болезнью Паркинсона, и установлено, что активация внимания приводит к понижению амплитуды всех  $\alpha$ -частотных диапазонов по сравнению с пробой покоя и увеличению амплитуды в  $\beta$ -диапазонах.*

***Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, подготовка к движению, активация внимания, электроэнцефалограмма*

**STUDIES OF ATTENTION FUNCTIONS IN PATIENTS  
WITH MIXED FORM OF PARKINSON'S DISEASE  
IN PREPARATION FOR MOVEMENT: EEG STUDY DATA**

**Sagitdinova A.N., Kozhevnikov S.P.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract:** A study of the bioelectric activity of the brain before preparing for movement in 25 patients with Parkinson's disease was conducted, and it was found that the activation of attention leads to a decrease in the amplitude of all  $\alpha$ -frequency ranges compared with the rest test and an increase in the amplitude in the  $\beta$ -ranges.*

***Keywords:** Parkinson's disease, preparation for movement, activation of attention, electroencephalogram*

Больные болезнью Паркинсона (БП) испытывают трудности в распределении, поддержании, а также переключении внимания. Немоторные проявления предшествуют развитию двигательного дефицита, то могут рассматриваться как ранние маркеры болезни Паркинсона. В связи с этим целью исследования было изучение биоэлектрической активности мозга в ответ на активацию внимания при подготовке движений у больных БП.

Обследовано 25 больных смешанной формой БП средний возраст 66,5 лет. Все больные получали противопаркинсоническую терапию. Контрольную группу составили 18 условно здоровых лиц аналогичного возраста. Все испытуемые являлись правшами. Для активации внимания использовали моторный тест «спираль Архимеда», (обведение карандашом модельного рисунка спирали). Тестирование началось с команды «внимание», после которой испытуемый ставил карандаш в центр спирали. Через 15 секунд давалась команда «старт» после чего испытуемый начинал движение. Время выполнения теста не ограничивалось. Во время подготовки к движению производилась запись ЭЭГ. Регистрацию ЭЭГ проводили по 21 отведению. Электроды располагались по схеме 10-20%.

Активация внимания в группе условно здоровых испытуемых приводила к увеличению амплитуды дельта-ритма в орбитофронтальных областях, что может свидетельствовать об активации «передней» системы внимания, которая ответственна, в частности, за формирование «внимания к действию» [1]. Также у здоровых повышалась амплитуда бета2-ритма. Подобное изменение рассматривается, как один из факторов активации внимания, проявляющийся при ожидании стимула. Наиболее выраженные изменения локализовались в задних отделах коры, что может говорить об активации «задней» системы внимания, реализующей простые процессы зрительного восприятия.

У больных испытуемых активация внимания приводила к понижению всех частотных диапазонов альфа-ритма, по сравнению с пробой покоя, что является наиболее характерным маркером активаций внимания. Кроме этого наблюдались изменения в бета-

диапазонах. Бета1-ритм по сравнению с пробой покоя возрастает затылочных и задневисочных областях коры. Изменения в бета2-диапазоне в затылочной области, могут указывать на усиленную концентрацию внимания, в связи с тем, что пациенты испытывают дефицит внимания, а также трудности при реализации двигательных программ [2].

Таким образом, у больных БП, вероятно, другой механизм активации внимания, который отличается от группы здоровых. У них наблюдается генерализованная активация коры, в виде десинхронизация всех трех альфа частотных диапазонов, а также вовлечение в процесс активации внимания бета-ритмов. Подобные изменения можно рассматривать как способ компенсации дефицитных функций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Harmony T. EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks / T. Harmony, T. FemGndez, J. Silva, [et al.] // International Journal of Psychophysiology, 1996 – P. 161-171.
2. Gola M. EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects/ M. Gola, M. Magnuski, I. Szumska, [et al.]// International Journal of Psychophysiology, 2013 – P. 334-341.

**ИЗМЕНЕНИЯ В ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ МЫШЕЙ,  
ВЫЗВАННЫЕ ОДНОСТОРОННИМ ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ  
ВВЕДЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

**Сергеева К.С., Сергеева Т.Н.**

*ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»*

*г. Ижевск, Россия*

*e-mail: ksui1@yandex.ru*

***Аннотация:** Данная работа посвящена изучению молекулярных механизмов ЛПС-индуцированного периферического воспаления в носовых пазухах и сопряженного с ним нейровоспаления в областях проекции обонятельного нерва.*

***Ключевые слова:** обонятельный эпителий, обонятельные луковицы, липополисахарид, нестин.*

**CHANGES IN THE OLFACTORY SYSTEM OF MICE CAUSED  
BY UNILATERAL INTRANASAL ADMINISTRATION  
OF BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDE**

**Sergeeva K.S., Sergeeva T.N.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract:** This work is devoted to the study of the molecular mechanisms of LPS-induced peripheral inflammation in the nasal sinuses and associated neuroinflammation in the projection areas of the olfactory nerve.*

***Keywords:** olfactory epithelium, olfactory bulb, lipopolysaccharide, nestin.*

Обонятельные дисфункции являются одним из основных симптомов болезни Паркинсона (БП) и других синуклеопатий и встречаются у 96% пациентов с БП, где они проявляются как продромальный симптом, типично предшествующий моторным симптомам [1]. На сегодняшний день общепризнано то, что нейровоспа-

ление - это ключевое звено в развитии этой болезни. При развитии заболевания формируется «порочный круг» патогенеза: нейровоспаление оказывается и причиной и следствием развития БП. Наиболее частой причиной нейровоспаления являются вирусные и бактериальные инфекции нервной системы [2]. Но, как правило, этому предшествует инфицирование других органов. Предложенная гипотеза «двойного удара» С. Н. Hawkes с соавт. основана на первичном инфекционном генезе БП, предполагая проникновение нейротропного патогенного фактора в мозг двумя путями: 1) назальным – через обонятельную систему с дальнейшим распространением до структур лимбической системы и 2) гастроинтестинальным – через эпителий желудочно-кишечного тракта, формирующимся в результате сглатывания назального секрета с патогенным фактором. Обонятельная система уникально уязвима для повреждения экзогенными агентами, так как обонятельные рецепторные клетки, формирующие обонятельный нерв, проецируют аксоны прямо в мозг без синаптических переключений, а окончание чувствительного отростка, содержащего рецепторы, непосредственно контактирует с внешней средой. На сегодняшний день недостаточно информации о молекулярных механизмах, лежащих в основе сопряжения процессов периферического воспаления в носовых пазухах и индуцируемого нейровоспаления в областях проекции обонятельного нерва, что послужило основанием для данной работы.

Эксперимент проводился на 20 самцах белых беспородных мышей массой 25-30г, содержащихся в стандартных условиях. Перед началом эксперимента в течение месяца проводили хэндлинг животных с последующим интраназальным введением растворов по методу *Hanson L.R.* [3]. Опытной группе животных (10 мышей) в правую ноздрю вводили 10 мкл раствора липополисахарида (ЛПС) *E. coli (Sigma, USA)* в концентрации 1 мг/мл в течение 30 дней. Контрольной группе (10 мышей) в том же объёме вводили стерильный физиологический раствор. По окончании эксперимента проводили стандартную процедуру кардиальной перфузии с последующим забором материала, из которого получали фронтальные криостатные

срезы толщиной 10 мкм для обонятельного эпителия (ОЭ) и 14 мкм для обонятельных луковиц (ОЛ). Гистологические препараты окрашивали рутинным методом (гематоксилин, эозин) и иммуногистохимическим методом для выявления нестина (мышинные моноклональные *IgG*, *Abcam*), глиального фибриллярного кислого белка (*GFAP*) (мышинные моноклональные *IgG*, *Sigma*), *MYD88* (козьи поликлональные *IgG*, *Sigma*).

В ответ на одностороннее интраназальное введение бактериального липополисахарида в течение 30 дней в области ОЭ наблюдается усиление десквамации клеток, нарушение citoархитектоники эпителия, обнаруживается отёчность собственной пластинки слизистой ОЭ, адгезия лейкоцитов на эндотелии сосудов и лейкоцитарная инфильтрация, что указывает на развитие хронической воспалительной реакции. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается экспрессия нестина в областях эндотелия сосудов собственной пластинки ОЭ со стороны введения ЛПС, что указывает на повышение проницаемости эндотелия в условиях хронического воспаления. Отмечается усиление экспрессии нестина в области базальной мембраны ОЭ и апикальной области, что говорит об активном регенераторном процессе в качестве компенсаторного механизма в ответ на повышенную потерю клеток из-за десквамации. Повышение экспрессии адаптерного белка *MYD88* отмечается в области сосудов собственной пластинки ОЭ, клеток обонятельного эпителия по всей толщине и десквамированных клетках со стороны введения ЛПС. Это может указывать на то, что увеличение проницаемости эндотелия сосудов и усиление десквамации вызваны воздействием ЛПС на рецепторы *TLR4*, располагающихся на клетках ОЭ.

Через 30 дней после одностороннего интраназального введения ЛПС в области обонятельных луковиц наблюдается реакция по воспалительному типу, характеризующаяся зияющими сосудами большого диаметра, ассоциацией нейроглии вокруг сосудов со стороны введения ЛПС. Отмечается достоверное увеличение количества клеток в гломерулярном слое со стороны введения ЛПС на

61,5% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с областью введения СФР. Так же со стороны введения ЛПС мы обнаружили ассоциацию отростков астроцитов с сосудами ОЛ. Эти признаки говорят о развитии реактивного астроглиоза, что связано с процессом нейровоспаления.

Таким образом, по результатам исследования можно сделать вывод, что липополисахарид, в качестве патогенного фактора вызывает избыточное высвобождение медиаторов воспаления на периферии, которые проникают в центральные отделы мозга через обонятельные нервы, минуя гематоэнцефалический барьер. В областях проекции обонятельных нервов активируется нейроглия и в результате развивается нейровоспаление. Цитокины попадающие в ОЛ и синтезирующиеся в ней могут распространяться в ЦНС как anterogradно, так и retrogradно через проекции аксонов [4], тем самым формируя «порочный круг» патогенеза нейродегенерации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hawkes, C. H. A timeline for Parkinson's disease / Hawkes C. H., Tredici K. D., Braak H. // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2010. – Vol. 16 – P. 79-84
2. McManus, R. M. Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights / McManus R. M., Heneka M. T. // *Alzheimers Res. Ther.* – 2017. – Vol. 9(1). – P. 14.
3. Hanson, L.R. Intranasal Administration of CNS Therapeutics to Awake Mice / Hanson L.R., Fine J. M., Svitak A. L. [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. – 2013. – №74. – P. 2-7.
4. Cooper M. S. Neuroinflammation, neuroautoimmunity, and the co-morbidities of complex regional pain syndrome. / Cooper M. S., Clark V. P. // *J Neuroimmune Pharmacol.* – 2013. – Vol. 8 – P. 452-469.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА  
НА ОРГАНИЗАЦИЮ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА  
ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ МОЗГА КРЫС РАЗНОГО  
ВОЗРАСТА ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

<sup>1</sup>Уракова В.А., <sup>2</sup>Ананян М.А., <sup>1</sup>Алалыкина Е.С., <sup>1,3</sup>Сергеев В.Г.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,

г. Ижевск, Россия

<sup>2</sup>ООО «Продвинутые технологии», г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская медицинская академия», г. Ижевск, Россия

urackova.valentina@yandex.ru

***Аннотация.** Проведено исследование эффектов перорально вводимого дигидрокверцетина (Таксифилин аква) после введения липополисахарида (ЛПС) в область черной субстанции мозга крыс разного возраста. Обнаружены достоверные возрастзависимые отличия в изменении морфометрических параметров обменного русла в ответ на интранигральное введение ЛПС и компенсирующая роль дигидрокверцетина.*

***Ключевые слова:** дигидрокверцетин, микроциркуляторное русло, флавоноиды, черная субстанция.*

**EVALUATION OF THE INFLUENCE  
OF DIHYDROQUERCETIN ON THE ORGANIZATION  
OF THE MICROCIRCULATORY STREAM OF SUBSTANTIA  
NIGRA IN RAT BRAIN OF DIFFERENT AGES  
WHEN INTRODUCED LIPOPOLYSACCHARIDE**

<sup>1</sup>Urakova V.A., <sup>2</sup>Ananyan M.A., <sup>1</sup>Alalykina E.S., <sup>1,3</sup>Sergeev V.G.

<sup>1</sup>Udmurt State University, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>«Advanced Technologies» LLC, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

**Abstract.** *We investigated the effects of orally administered dihydroquercetin (Taxifilin aqua) after the administration of lipopolysaccharide (LPS) to the substantia nigra in rats of different ages. Significant age-dependent differences were found in the change in the morphometric parameters of the microvasculature in response to the intragrad administration of LPS, as well as the compensatory role of dihydroquercetin.*

**Keywords:** *dihydroquercetin, flavonoids, microcirculatory stream, substantia nigra.*

Исследования молекулярных и клеточных механизмов лежащих в основе нейровоспалительных и, как следствие, нейродегенеративных процессов, свидетельствуют о ключевой роли перестроек микроциркуляторного русла и нарушении целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на индуцирование нейровоспаления. При нейродегенеративных заболеваниях описаны такие перестройки обменных сосудов, как патологический ангиогенез, сменяющийся микрососудистой регрессией при хроническом характере нейровоспаления [1]. Актуальной задачей современной неврологии является поиск противонейровоспалительных средств. С этой точки зрения перспективно использование флавоноидов, в частности, модифицированной формы дигидрокверцетина (ДГК-ВФ), которая обладает выраженными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [2, 3]. Однако, его действие на центральную нервную систему недостаточно изучено. Целью работы послужила оценка влияния ДГК-ВФ на состояние сосудов черной субстанции у животных разного возраста в условиях индуцируемого нейровоспаления.

Исследование было выполнено на 12 молодых (возраст 3 месяца, вес 250-300 г.) и 12 старых (возраст 18 месяцев, вес 360-390 г.) самцах крыс линии Вистар, содержащихся в стандартных условиях. Животные разного возраста в равном соотношении были разделены на 3 группы: контрольную; группу с индуцированным нейровоспалением, достигавшимся посредством стереотаксического введения в область черной субстанции мозга липополисахарида (ЛПС); и группу ДГК+ЛПС, животные которой после введения в черную субстанцию ЛПС получали в течение 8 недель перорально «Таксифо-

лин аква» (Россия). На криостатных срезах ствола мозга в области черной субстанции проводили гистохимическое исследование: маркировали эндотелий сосудов лектином томата, конъюгированного с FITC. При помощи люминесцентного микроскопа *NikonEclipse E200*, фотометрических программ *ImagePro Inside 8.0* и *AngioTool* подсчитывали количество флюоресцирующих сосудов, их длину, площадь стандартной площадки, занимаемой сосудами и количество бифуркаций.

По результатам визуальной и морфометрической оценки морфологии сосудов области черной субстанции, сделали вывод о возрастной перестройке микроциркуляторного русла. В отличие от молодых, в группе старых животных, при схожем количестве сосудов ( $147,4 \pm 12,3$  у молодых и  $149,6 \pm 24,1$  у старых) наблюдалось достоверно большее удлинение сосудов (на  $145,9 \pm 19,8\%$  превышала этот показатель у молодых). Увеличение длины сосудов старой группы привело к достоверному увеличению занимаемой ими площади на  $98,9 \pm 16,6\%$ , и степени разветвленности сосудов, которую мы выражали в числе бифуркаций. Поскольку число бифуркаций у обеих групп контрольных животных было схожим, это позволяет сделать вывод о том, что характерной чертой возрастных изменений является не ветвление, а повышение извилистости сосудов обменного русла.

Через 8 недель после введения ЛПС в область черной субстанции молодым крысам обнаруживалась тенденция к увеличению суммарной длины сосудов и, как следствие, увеличению площади, занимаемой сосудами, а также количеству их бифуркаций. Однако, эти различия не достигали достоверных уровней. В свою очередь, в группе старых крыс обнаружено достоверное увеличение количества сосудов, подсчитанных на стандартной площадке на  $72,97 \pm 26,6\%$ , их общей длины на  $114,28 \pm 34,2\%$  и количества бифуркаций сосудов на  $215,78 \pm 30,01\%$  относительно контрольных животных того же возраста. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием бактериального эндотоксина происходит возрастзависимая реактивная перестройка кровеносного русла.

Употребление ДГК-ВФ старыми животными оказывало нормализующий эффект на такие показатели сосудов обменного русла, как суммарная длина, площадь, занимаемая сосудами и количество бифуркаций, нивелируя действие индуцирующего воспалительного фактора. Наиболее яркие противовоспалительные эффекты биологически активной добавки «Таксифолин аква» наблюдались у старых животных в условиях интенсивного нейровоспаления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Guan J. Vascular degeneration in Parkinson's disease / J. Guan, D. Pavlovic, N. Dalkie // *Brain Pathol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 154-164.
2. Ullah A. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent / A. Ullah, S. Munir, S.L. Badshah // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25(22). – P. 5243.
- 3 Li J. Synthesis, characterization, solubilization, cytotoxicity and antioxidant activity of aminomethylated dihydroquercetin / J. Li, J. Dong, J. Ouyang // *Med. Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 8. – P. 353-363.

## СУРФАКТАНТ И ГЕМОСТАЗ ЛЕГКИХ ПРИ ДИСФУНКЦИИ НИГРОСТРИАТНЫХ СТРУКТУР МОЗГА

**Тимофеева М.Р., Лукина С.А.**

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*г. Ижевск, Россия*

*martim18@yandex.ru*

***Аннотация.** Показано, что нейродегенерация черной субстанции и патологическая активация стриатума сопровождаются разнонаправленными изменениями фосфолипидов сурфактанта с ухудшением их поверхностной активности. Механизмы контроля коагуляционного потенциала крови в легких сохранены при воздействии на стриатум.*

***Ключевые слова:** сурфактант, гемостаз, легкие, черная субстанция, стриатум.*

## SURFACTANT AND LUNG HEMOSTASIS IN DYSFUNCTION OF NIGROSTRIATE BRAIN STRUCTURES

**Timofeeva M.R., Lukina S.A.**

*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia*

***Abstract.** Neurodegeneration of the substantia nigra and activation of the striatum are accompanied by multidirectional changes in surfactant phospholipids and decrease in their surface activity. The mechanisms for controlling the coagulation potential of blood in the lungs are preserved when exposed to the striatum.*

***Keywords:** surfactant, hemostasis, lungs, substantia nigra, striatum.*

Ведущим проявлением дисрегуляции нигростриатных структур мозга является развитие болезни Паркинсона. Известно, что де-

фицит тормозного нейротрансмиттера дофамина индуцирует гиперактивацию стриатных нейронов, которые образуют генератор патологически усиленного возбуждения, формирующего патологические детерминанты паркинсонического синдрома [1]. Клиническая картина паркинсонизма включает двигательные расстройства и вегетативно–висцеральные дисфункции.

Цель исследования: оценка метаболизма и фракционного состава липидов сурфактанта, коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения при моделировании нейродегенерации черной субстанции мозга и активации стриатума.

Опыты выполнены на крысах-самцах в соответствии с директивой 2010/63/ EU, в том числе ложнооперированных ( $n=29$ ), с односторонним введением 6 мкг 6-OHDA (*Sigma*) в 3 мкл 0,05% раствора аскорбиновой кислоты в компактную зону черной субстанции (SN): P=5,3; L=2,3; V=7,6; ( $n=9$ ) [2], с имплантацией нанопорошка кобальта (*Cobalt met., Berlin*) в стриатум: AP=1,7; L=2,5; V=5,5 ( $n=15$ ). Метаболизм липидов оценивали по содержанию фосфолипидов (ФЛ) в бронхо–альвеолярных смывах, интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в легочной ткани. Фракционирование ФЛ проводили тонкослойной хроматографией. Об активности сурфактанта судили по индексу стабильности альвеол. Определяли АЧТВ и ПВ в притекающей к легким венозной и оттекающей от них артериальной крови. Статистический анализ выполнен в SPSS 20 с использованием *U*-критерия Манна-Уитни, *H*-критерия Краскела–Уоллиса, коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ); достоверность значений  $p<0,05$ .

Моделирование нейродегенерации SN сопровождалось снижением содержания альвеолярных ФЛ ( $p=0,012$ ), а модификация их спектра проявилась в уменьшении поверхностно-активной фракции фосфатидилхолина на 40% ( $p<0,01$ ) и в увеличении на 19% детергентной фракции лизофосфатидилхолина ( $p<0,01$ ). Дисбаланс ФЛ был обусловлен деструктивным влиянием продуктов ПОЛ ( $p=0,001$ ), что подтверждает отрицательная связь показателя МДА с коэффициентом фосфатидилхолин/сфингомиелин ( $r_s=-1,0$ ;  $p<0,01$ ).

При интранигральном введении нейротоксина сдвиг динамического равновесия в системе гемостаза выразился в повышении коагуляционного потенциала венозной ( $p=0,006$ ) и артериальной крови ( $p=0,001$ ). Кобальтовая активация стриатума привела к увеличению ФЛ на 66% ( $p=0,001$ ) при сохранении эффективности механизмов гемостаза. Об ухудшении биофизических характеристик сурфактанта свидетельствовало снижение индекса стабильности альвеол ( $p<0,01$ ) в экспериментальных сериях.

Нейродегенерация черной субстанции и патологическая активация стриатума сопровождаются противоположно направленными изменениями количества альвеолярных фосфолипидов, фракционным дисбалансом и ухудшением их поверхностно-активных свойств.

Дисфункция нигростриатных структур мозга приводит к дизрегуляторным нарушениям оптимума метаболических функций легких.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И. Дизрегуляторная патология нервной системы / Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 512 с.

2. Тимофеева. М.Р. Негазообменные функции легких при дисфункции нигростриатной дофаминергической системы / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101. – № 6. – С.721-730.

**РЕАКЦИЯ ЭЛЕКТРОАКТИВНОГО ПОЛИМЕРА  
НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ НАГРУЗКУ В ОБРАЗЦАХ ПЛАЗМЫ  
КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

**Черенков И.А.<sup>1</sup>, Иванова И.Л.<sup>2</sup>, Широбокова Е.С.<sup>3</sup>, Сергеев В.Г.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»

Ижевск, Россия

ivch75@yandex.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Ижевск, Россия

<sup>3</sup> БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР»

Ижевск, Россия

***Аннотация.** Представлены результаты исследований электрохимического поведения электрода, модифицированного поли (толуидиновым синим) в образцах плазмы крови пациентов с разными стадиями болезни Паркинсона. Показаны изменения окислительно-восстановительного поведения полимера в зависимости от стадии болезни, а также различия реакции электрода при добавлении пероксида водорода.*

***Ключевые слова:** электроактивные полимеры, окислительный го-меостаз, болезнь Паркинсона, электрохимические сенсоры.*

**REACTION OF AN ELECTROACTIVE POLYMER  
TO AN OXIDATIVE LOAD IN BLOOD PLASMA SAMPLES  
OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE**

**Cherenkov I.A.<sup>1</sup>, Ivanova I.L.<sup>2</sup>, Shirobokova E.S.<sup>3</sup>, Sergeev V.G.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Udmurt State University, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

***Abstract.** The results of studies of the electrochemical behavior of a graphite electrode modified with poly (toluidine blue) in blood plasma*

*samples of patients with different stages of Parkinson's disease are presented. Changes in the redox behavior of the polymer depending on the stage of the disease, as well as differences in the reaction of the electrode when hydrogen peroxide is added, are shown.*

**Keywords:** *electroactive polymers, oxidative homeostasis, Parkinson's disease, electrochemical sensors.*

Изменения внутриклеточного и системного оксидантно-антиоксидантного гомеостаза занимают существенное место в патогенезе болезни Паркинсона (БП) [1, 2]. Результаты электрохимических измерений в образцах плазмы крови пациентов с БП демонстрируют корреляции с биохимическими показателями окислительно-восстановительного равновесия [3]. Существует потребность в простых и чувствительных сенсорах для прямой оценки окислительного гомеостаза. На наш взгляд, перспективной группой редокс-полимеров для создания электрохимических сенсоров окислительного гомеостаза являются полимерные формы фенотиазиновых красителей. Эти соединения биосовместимы, обладают обратимым электрохимическим поведением, низким значением стандартного окислительно-восстановительного потенциала [4], что позволяет использовать их для анализа биологических сред.

Целью нашей работы стало изучение электрохимического поведения поли(толуидинового синего), электрополимеризованного на планарном графитовом электроде, в образцах плазмы крови с измененным оксидантно-антиоксидантным состоянием.

Образцы плазмы крови пациентов с БП ( $n=17$ ) и относительно здоровых лиц ( $n=10$ ), получали на основе информированного согласия в Республиканском центре болезни Паркинсона и расстройств движений. Группа пациентов с БП была разделена на две подгруппы в соответствии с тяжестью заболевания.

Для моделирования окислительной нагрузки применяли пероксид водорода, который перед измерениями вводили в образцы плазмы крови до конечной концентрации 1,7 мМ, что соответствует

патофизиологически достижимым концентрациям и имитирует высокую оксидантную нагрузку.

Для подготовки датчика на графитовом электроде электрохимически полимеризовали (ТС) по методикам, приведенным в литературе [4, 5].

Показатели силы тока, характеризующие электроактивность полимера, оценивали при постоянном потенциале рабочего электрода. Потенциалу  $-200$  мВ (значения потенциалов приведены относительно Ag/AgCl) соответствовали отрицательные величины силы тока. Токи, зарегистрированные в образцах плазмы пациентов с ранними стадиями БП, были достоверно выше значений, полученных для группы контроля.

При поляризации рабочего электрода  $-200$  мВ перекисная нагрузка не выявила достоверных сдвигов значений силы тока восстановления полимера в контрольной группе. Обнаружено почти двукратное снижение силы тока в образцах плазмы крови пациентов с ранними стадиями БП.

В условиях перекисной нагрузки выраженная реакция датчика была получена при потенциале рабочего электрода  $+200$  мВ: значения силы тока окисления полимера в образцах плазмы крови контрольной группы снижались, а у пациентов с БП демонстрировали достоверный рост, наиболее выраженный у пациентов на ранних стадиях болезни по сравнению с результатами, полученными при том же потенциале, но без добавления экзогенного пероксида водорода.

Таким образом, модифицированный поли(ТС) электрод может быть использован как сенсор для регистрации показателей окислительно-восстановительного равновесия в биологических средах. При этом в протокол измерений целесообразно включать введение в образец пероксида водорода, имитирующего оксидантную нагрузку. Механизмы формирования аналитического ответа датчика связаны с взаимодействием про- и антиоксидантных факторов плазмы крови с электроактивным полимером.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jenner P. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. / P. Jenner, C. W. Olanow // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47. – № 6. – P. 161-170.
2. Generation of ferric iron links oxidative stress to  $\alpha$ -synuclein oligomer formation. / J. Levin, T. Hogen, A. S. Hillmer [et al.] // *J. Parkinsons. Dis.* – 2011. – Vol. 1. – № 2. – P. 205-216.
3. Механизмы формирования редокс-потенциала плазмы крови у пациентов с болезнью Паркинсона / И. А. Черенков, В. Г. Сергеев, И. Л. Иванова [и др.] // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. – 2015. – № 4. – С. 94-96.
4. Phenazines and Polyphenazines in Electrochemical Sensors and Biosensors / R. Pauliukaite, M. E. Ghica, M. M. Barsan [et al.] // *Anal. Lett.* – 2010. – Vol. 43. – № 10-11. – P. 1588-1608.
5. Karyakin A.A., Karyakina, E.E., Schmidt H.-L. Electropolymerized Azines: A New Group of Electroactive Polymers // *Electroanalysis*. – 1999. – Vol. 11. – № 3. – P. 93-110.

**ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ГРУППОВОГО СОСТАВА  
РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ МЕТОДАМИ  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

**Черепанов И.С., Феофилова Д.С., Нуреева Р.Н., Мирошкина С.А.,  
Хабаров И.В.**

*ФБГОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,  
Ижевск, Россия  
cherchem@mail.ru*

***Аннотация** Методами колебательной и электронной спектроскопии изучен функционально-групповой состав сверхкритических флюидных и этанольных экстрактов растений *Mentha longifolia* L. и *Solidago canadensis* L.*

***Ключевые слова:** экстракты, функционально-групповой состав, молекулярная спектроскопия, вторичные метаболиты*

**STUDY OF FUNCTIONAL-GROUP COMPOSITION  
OF PLANT EXTRACTS USING MOLECULAR SPECTROSCOPY  
METHODS**

**Cherepanov I.S., Feofilova D.S., Nureeva R.N., Miroshkina S.A.,  
Khabarov I.V.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract.** The functional-group composition of supercritical fluid and ethanol extracts of *Mentha longifolia* L. and *Solidago canadensis* L. plants has been studied by vibrational and UV-Vis-spectroscopy methods.*

***Keywords:** extracts, functional-group composition, molecular spectroscopy, secondary metabolites.*

В настоящее время для исследования состава растительных экстрактов широко используются хроматографические методы (ВЭЖХ) в сочетании с тандемной масс-спектрометрией [1]. Применение для указанных целей более доступных спектроскопических методов (ИК-Фурье спектроскопия, спектроскопия УФ- и видимой области) в сочетании с фитохимическим анализом позволяет охарактеризовать функционально-групповой состав (классы извлекаемых классическими растворителями или сверхкритической экстракцией вторичных метаболитов растений) экстрактов и оценить соотношение биологически активных компонентов.

В настоящей работе представлены результаты исследований по изучению функционально-группового состава экстрактов растений *Mentha longifolia* L. и *Solidago canadensis* L., полученных в результате последовательного извлечения методом сверхкритической флюидной экстракции и последующей обработки шрота 47% этанолом. Колебательные спектры CO<sub>2</sub>-экстрактов регистрировали по методикам [2], готовя образцы в виде тонких пленок, пробы из этанольных вытяжек готовили в виде твердых фаз после удаления растворителя. Электронные спектры экстрактов регистрировали, разбавляя пробы экстрактов 96 и 47% этанолом соответственно.

Анализ экспериментальных данных позволил установить, что функционально-групповой состав исследованных CO<sub>2</sub>-экстрактов характеризуется наличием алифатических С-С/С-Н-групп, карбонильных, карбоксильных и сложноэфирных функций, а также С=С-связей различной конфигурации, замещенности и характера сопряжения. Фракционный состав представлен главным образом липидными, терпеновыми и пигментными фракциями, компонентный состав включает свободные ВЖК (экстракты мяты), сложные эфиры первичных и вторичных спиртов, в том числе глицириды, С=С-функционализированные пигменты, а также монотерпены и терпеноиды.

Функционально-групповой состав этанольных вытяжек представлен ОН, С=О и СООН(СООР)-функциями с заметной ароматической составляющей структуры. Компонентный состав представлен сапонинами, флавоноидами и их гликозидами, а также пигментами ряда хлорофиллов.

Результаты работы показывают, что регистрация и анализ колебательных спектров поглощения и отражения с применением современных ИК-Фурье спектрометров дает возможность исследовать как фракционированные с применением хроматографических методов экстракты, так и извлекаемые из разных частей растений масла без их предварительного разделения с подтверждением спектральных данных результатами фитохимического анализа. В отдельных случаях возможна количественная оценка содержания компонентов экстрактов на основании спектрофотометрических измерений. Информация о функционально-групповом и фитохимическом составе растительных экстрактов (в совокупности с их свойствами, в частности, показателями их антиоксидантной активности) позволит направленно планировать и проводить исследования, результатом которых станет разработка и внедрение функциональных препаратов медицинского назначения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gomes D. Biocomposites of Silk-Elastin and Essential Oil from *Mentha piperita* Display Antibacterial Activity / D. Gomes, A. Costa, A. Pereira, [et al.] // ASC Omega. – 2022. – Vol. 7. – P. 6568–6578.
2. Черепанов И.С. Изучение влияния *D*-глюкозы на процессы деструкции *L*-аскорбиновой кислоты в водно-этанольных средах / И.С. Черепанов, Э.Ш. Мухдарова // Вестник МГТУ. – 2022. – №3. – С. 248–258.

**НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ УСИЛЕНИИ  
ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАЦИИ  
ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА**

**Шамсиева Е.В., Лукина С.А., Тимофеева М.Р.**

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»*

*г. Ижевск, Россия*

*volcs-forever@mail.ru*

***Аннотация.** В эксперименте установлено, что многократное введение L-глутамата в область дорсального гиппокампа сопровождается увеличением продукции фосфолипидов сурфактанта с низкой поверхностной активностью на фоне снижения интенсивности фосфолипазного гидролиза и развития гипергидратации легких.*

***Ключевые слова:** дорсальный гиппокамп, сурфактант, водный баланс, легкие*

**NON-GAS EXCHANGE LUNG FUNCTIONS WITH INCREASED  
GLUTAMATERGIC NEUROTRANSMISSION OF THE DORSAL  
HIPPOCAMPUS**

**Shamsieva E.V., Lukina S.A., Timofeeva M.R.,**

*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia*

***Abstract.** In the experiment, it was found that repeated administration of L-glutamate to the dorsal hippocampus is accompanied by an increase in the production of surfactant phospholipids with low surface activity against the background of a decrease in the intensity of phospholipase hydrolysis and the development of hyperhydration of the lungs.*

***Keywords:** dorsal hippocampus, surfactant, water balance, lungs*

Среди звеньев патогенеза нейродегенеративного повреждения мозга рассматривают прогрессирующие нарушения внутриклеточ-

ного кальциевого гомеостаза, усиление глутаматергической сигнальной трансдукции, развитие окислительного стресса [1]. Гиппокамп, являясь центральной структурой лимбической системы, включается в нейропатологический процесс при болезни Альцгеймера. Наряду с развитием когнитивного дефицита нейродегенеративные заболевания проявляются дизрегуляторными висцеропатиями с высокой степенью вовлеченности в патологический процесс системы внешнего дыхания[2]. Целью исследования явилось изучение метаболизма липидов сурфактанта, его поверхностно-активных свойств, водного баланса легких в условиях увеличения глутаматергической нейромедиации в области дорсального гиппокампа. Материалы и методы. Опыты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах в соответствии с этическим кодексом 2010/63/ EU. Животным билатерально по стереотаксическим координатам P=2,1, L=2,5, V=3,5 инъецировали L-глутамат (*L-Glutamic acid, Switzerland, Fluka*) в дозе 20мкМ в 1мкл 0,9% раствора натрия хлорида через день в течение двух недель ( $n=14$ ). Контрольную группу ( $n=14$ ) составили ложноперированные животные. Оценивали содержание фосфолипидов (ФЛ), холестерина (ХЛ) в составе сурфактанта, активность фосфолипазы, о свойствах сурфактанта судили по индексу стабильности (ИС) альвеол (*Clements*). Фракционирование ФЛ проводили методом тонкослойной хроматографии. Состояние органного кровенаполнения оценивали, определяя гемоглобин в крови и гомогенате легочной ткани гемиглобинцианидным методом. Гравиметрически определяли содержание общей и экстраваскулярной жидкости легких. Статистическая обработка данных выполнена в программе *SPSS 19 for Windows* с использованием непараметрического критерия *U-Манна-Уитни*. Результаты и обсуждение. При билатеральном введении L-глутамата в дорсальный гиппокамп повышение общих ФЛ ( $p<0,001$ ), уменьшение ХЛ( $p<0,001$ ) не обеспечило оптимума функциональной активности сурфактанта: поверхностное натяжение монослоя выстилающего комплекса возросло, ИС альвеол понизился ( $p<0,01$ ). Модификация спектра ФЛ проявилась в уменьшении ключевой фракции сурфактанта фосфа-

тидилхолина ( $p < 0,001$ ), увеличении лизофосфатидилхолина, обладающего детергентным действием на монослой выстилки альвеол ( $p < 0,01$ ), минорных фосфатидилэтаноламина и фосфатидной кислоты. Изменение метаболизма липидов сурфактанта сопровождалось снижением активности фосфолипазы A2 ( $p < 0,001$ ). Изменения водного баланса характеризовались развитием гипергидратации легочной ткани ( $p < 0,05$ ), увеличением органного кровенаполнения ( $p < 0,001$ ). Выводы. Дисфункция гиппокампа при усилении глутаматергической нейромедиации сопровождается развитием гипергидратации легких, ухудшением поверхностно-активных свойств сурфактанта, обусловленным увеличением продукции минорных фракций фосфолипидов на фоне угнетения фосфолипазного гидролиза, что может лежать в основе формирования дизрегуляционной пневмопатии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lobine D. Potential of Medicinal Plants as Neuroprotective and Therapeutic Properties Against Amyloid- $\beta$ -Related Toxicity, and Glutamate-Induced Excitotoxicity in Human Neural Cells / D. Lobine, N. Sadeer, S. Jugreet [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19(9). – P. – 1416-1441.

2. Тимофеева М.Р. Сурфактантная система и водный баланс легких при моделировании нейродегенерации и очага патологической активности в чёрной субстанции / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2016. – Т.60. – № 3. – С. 31-35.

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ЛИПИДЫ ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

**Шунайлова Н.Ю., Зыкова М.А.**

*ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»*

*Ижевск, Россия*

*shun-nadezhda@yandex.ru*

***Аннотация.** Бактериальные липополисахариды (ЛПС) могут способствовать нейровоспалению через активацию рецептора Toll-like 4 и вызывать изменения в динамике липидов мембран, способствуя передаче внутриклеточных сигналов. Изучение изменения состава церебральных липидов и их нейроанатомического распределения может быть полезно для понимания механизмов нейровоспаления после введения ЛПС.*

***Ключевые слова:** бактериальный липополисахарид, мозг, липиды.*

## CEREBRAL LIPIDS WITH INTRANASAL INTRODUCTION OF BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDE

**Shunailova N.Yu., Zykova M.A.**

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

***Abstract.** Bacterial lipopolysaccharides (LPS) can promote neuroinflammation through the activation of Toll-like 4 receptors and cause changes in the dynamics of membrane lipids, contributing to the transmission of intracellular signals. Studying changes in the composition of cerebral lipids and their neuroanatomic distribution may be useful for understanding the mechanisms of neuroinflammation after the administration of LPS.*

***Keywords.** bacterial lipopolysaccharide, brain, lipids.*

Бактериальный липополисахарид (ЛПС), входящий в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладает широким спектром биологических эффектов и способен оказывать токсическое действие на организм животного и человека. Поступающий бактериальный ЛПС, связываясь с рецепторами *Toll-like 4*, приводит к увеличению провоспалительных цитокинов, которые являются звеном в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, а также развития ишемического инфаркта головного мозга. Одним из возможных механизмов патогенеза этих заболеваний является также активация свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран, что приводит к изменению передачи внутриклеточных сигналов, нарушению обменных процессов клетки и накоплению токсических веществ. Указанные процессы могут сопровождаться изменением липидного спектра в разных отделах головного мозга [1-5].

Целью работы является изучение изменений липидного состава в тканях головного мозга крыс при интраназальном введении бактериального эндотоксина.

Экспериментальная часть выполнена на 36 белых крысах-самках линии Вистар массой 200–250 г, возраст 5,5–8 месяцев, которые были разделены на 2 равные группы. Все животные содержались в стандартных условиях вивария, манипуляции с животными проводили с соблюдением биоэтических требований.

Животным первой группы (контроль) интраназально вводился физиологический раствор, животным второй группы (опыт) — бактериальный липополисахарид *Escherichia coli* серотип 0111:B4, производство фирмы «Sigma», США, в концентрации 1 мг/мл. Закапывание производилось один раз в неделю на протяжении четырех недель, с помощью шприца Гамильтона в правую ноздрю, объем вводимой дозы составил 10 мкл.

Головной мозг забирали у наркотизированных диэтиловым эфиром животных после перфузии через левый желудочек 0,9%-ным физиологическим раствором. С помощью направляющей для мозга на холоде отделяли обонятельные луковицы, часть среднего

мозга с областью черной субстанции. Полученные образцы гомогенизировали на холоде.

Для оценки свободнорадикального окисления использовали метод определения содержания малонового диальдегида (МДА) в тканях мозга по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Липиды экстрагировали смесью Фолча. Определяли концентрацию общих липидов, используя фосфованилиновый реактив и липидные фракции методом тонкослойной хроматографии.

Статистическую обработку результатов выполняли в программе Statistica 10. Рассчитывали средние арифметические значения в группах и стандартные отклонения средних величин. Достоверность отличий оценивали с помощью непараметрического критерия для независимых выборок Манна–Уитни (Mann–Whitney). За достоверный принимали уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Концентрация МДА составила в контрольной группе  $13,0 \pm 2,9$  нмоль/г, в опытной группе  $21,3 \pm 2,7$  нмоль/г ( $p < 0,05$ ), что указывает на активацию в мозге процессов свободнорадикального окисления липидов вследствие интраназального введения бактериального ЛПС.

Среднее содержание общих липидов в обонятельных луковицах в опытной группе составило  $1,4 \pm 0,39$  г/л и достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало данный показатель в контрольной группе ( $0,97 \pm 0,13$  г/л). Наблюдалось перераспределение липидных фракций по сравнению с контролем: увеличивалась доля холестерина и эфиров холестерина, снижалось относительное содержание свободных жирных кислот.

В образцах из области среднего мозга, включавших черную субстанцию, в опытной группе также среднее содержание общих липидов было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе ( $4,32 \pm 0,58$  г/л и  $3,5 \pm 0,52$  г/л соответственно). При этом достоверного изменения относительного содержания липидных фракций не выявлено.

Таким образом, интраназальное введение бактериального ЛПС по указанной схеме вызывало в тканях головного мозга крыс оксидативный стресс и изменение содержания липидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова С. А. Использование бактериального липополисахарида для моделирования патологических процессов в медико-биологических исследованиях (обзор литературы) / С. А. Калашникова, Л.В. Полякова // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24. – № 2 – С. 209-219.

2. Петров А. М. Метаболизм холестерина мозга и его нарушения: связь с нейродегенерацией и синаптической дисфункцией / А.М. Петров, М.Р. Касимов, А.Л. Зефирова // Acta Naturae. – 2016. – Т. 8. – № 1 – С. 63-80.

3. Тыртышная А. А. Механизмы влияния полиненасыщенных жирных кислот на когнитивные функции при нейровоспалении: дисс. на соискание уч. ст. канд. биол. н. – Владивосток, 2015. – 95 с.

4. Hussain G. Lipids as biomarkers of brain disorders / G. Hussain, H. Anwar , A. Rasul et al. // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2020. – Vol. 60. – No. 3. P. 351-374.

5. Oliveira-Lima, O. C. Lipid dynamics in LPS-induced neuroinflammation by DESI-MS imaging / O.C. Oliveira-Lima, J. Carvalho-Tavares, M. F. Rodrigues [et al.] // Brain Behav Immun. – 2019. – Vol.79. – P. 186-194.

**КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ, КАК ВЕРОЯТНЫЙ  
МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ СТРУКТУРНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ  
В ОНТОГЕНЕЗЕ**

**Яковлев А.А.<sup>1</sup>, Васильев Ю.Г.<sup>2</sup>, Шумихина Г.В.<sup>1</sup>, Берестов Д.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия  
МЗ РФ»,

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная сельскохозяйственная  
академия»,

г. Ижевск, Россия

histolog@igma.udm.ru

***Аннотация.** Высокая диагностическая значимость и неинвазивность КТ, в том числе в фундаментальных целях, позволяет рассмотреть возможность сопоставления данных нативных КТ сканов и данных стереотаксических атласов, а также изучить динамику созревания различных областей в онтогенезе. В качестве объекта исследования были использованы белые беспородные мыши, сформированные по принципу пар-аналогов, с выделением двух групп, разделенных по возрасту. При лучевом исследовании определены денситометрические показатели некоторых областей с их последующим картированием, и статистической обработкой. В результате определены закономерности миелинизации вещества мозга, а также возрастные особенности распределения рентгеновской плотности.*

***Ключевые слова:** рентгеновская плотность, возрастная анатомия мозга, КТ стереотаксическое картирование.*

**COMPUTED TOMOGRAPHY AS A PROBABLE METHOD  
FOR STUDYING THE DYNAMICS OF STRUCTURAL  
CHANGES IN THE BRAIN OF MICE IN ONTOGENESIS**

**Yakovlev A.A.<sup>1</sup>, Vasiliev Yu.G.<sup>2</sup>, Shumikhina G.V.<sup>1</sup>, Berestov D.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation*

<sup>2</sup> *Izhevsk State Agricultural Academy  
Izhevsk, Russian Federation*

***Annotation.** The high diagnostic significance and non-invasiveness of CT, including for fundamental purposes, makes it possible to consider the possibility of comparing data from native CT scans and data from stereotaxic atlases, as well as to study the dynamics of maturation of various areas in ontogeny. As the object of the study, white outbred mice were used, formed according to the principle of pairs of analogues, with the allocation of two groups, divided by age. During the X-ray study, the densitometric indicators of some areas were determined with their subsequent mapping and statistical processing. As a result, the patterns of myelination of the brain substance, as well as age-related features of the distribution of X-ray density, were determined.*

***Keywords:** X-ray density, age-related anatomy of the brain, CT stereotaxic mapping.*

В настоящее время, одним из важных элементов оценки состояния и динамики развития мозга у высших млекопитающих и человека является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

При этом рядом исследователей показано, что денситометрические показатели, полученные при МСКТ, соотносятся с особенностями организации мозга.

Известно, что степень миелинизации белого вещества и плотностное распределение нейронов в сером веществе, уровень кровоснабжения и глиальное окружение могут влиять на характеристики рентгеновской плотности [3].

Однако в отечественной литературе практически отсутствуют сведения об особенностях организации паренхимы мозга при МСКТ.

Цель исследования: определение видовых и ранних онтогенетических особенностей у белых мышей.

Материал и методы исследования: было изучено 2 группы интактных животных обоего пола, с равномерным распределением по гендерному признаку. В первой группе белые мыши, в возрасте 3-6 мес. Постнатального онтогенеза (10 животных, 5 самок, 5 самцов). Вторую группу составили аналогичные по гендерному распределению животные в возрасте одного года.

Исследование проведено на аппарате *Siemens Somatom Go.Up*, с 32-детекторным датчиком, по протоколу *THORAX HD* (с толщиной среза 0,6 мм), с поглощенной дозой *DLP 28 mGy.cm*. И с последующей обработкой в программном обеспечении *Singo. Via*.

При изучении области в участках обонятельных луковиц согласно стереотаксическому атласу «*The rat brain in stereotaxic coordinates*» – относительно точки соединения лобного и сагиттального швов (*Bregma*) на уровне 7-8 мм, в дорсокраниальных областях, что соответствовало зонам *EPL* и *GI* обонятельных луковиц, выявлены существенные особенности плотности вещества мозга. И у молодых и у старых животных денситометрическая плотность была существенно ниже, относительно корковых отделов мозга, при этом у молодых животных, она составляла  $+22,9 \pm 4,7$  *HU* (единиц Хаунсфилда – относительная рентгеновская плотность в сравнении с дистиллированной водой). Что незначительно отличалось от половозрелых особей  $36,65 \pm 19,2$  *HU*. При сравнении с теменно-височной областью коры обнаруживается уменьшение в плотностных характеристиках в 1,5-2 раза, что вероятно связано с преобладанием проводникового аппарата в луковицах, при относительно слабом развитии серого вещества. Незначительные возрастные различия в пределах этой зоны косвенно указывают на достаточную степень зрелости мозговых структур данной области.

Анализ денситометрических показателей лобных отделов коры больших полушарий, соответствующих *Bregma* 2-3 мм (зон фронтальной коры *M1*, *Fr3*, *SIJ*) обнаружены достоверные отличия плотностных характеристик, рассматриваемых зон в возрастном аспекте. У молодых животных показатели денситометрической составили  $49,2 \pm 12,4$  HU, что достоверно выше, по отношению к зрелой группе  $39 \pm 14,7$  HU,  $p=0,05$ . Данная особенность указывает на выраженные динамические изменения в постнатальном онтогенезе, с более выраженным развитием нейропиля, к зонам перикарионов.

Изучение теменно-височной зоны коры проводилось в соответствующих зонах, относительно *Bregma* -4-5 – (*PtPD*, *PtPR*, *SI*, *dcw*, *alv* – зоны в соответствии с вышеуказанным атласом), плотность коры в данной зоне у молодых животных составила  $48,2 \pm 18,3$  HU, что несколько выше, по отношению к зрелым животным  $45 \pm 16,9$  HU.

Таким образом теменно-височная зона (что соответствует зрительной коре) у молодых животных имеет такие же плотностные характеристики, как и у взрослых животных. Учитывая, что к рассматриваемому возрасту критические периоды развития указанных зон завершены, можно говорить, о достаточном развитии данных областей.

Плотностные характеристики мозжечка в зонах относительно *Bregma* -12- (*Crus1*, *icf*, *Crus 2*) имели отрицательные значения, резко отличающиеся от корковых отделов. При этом в возрастном аспекте у зрелых животных отмечается выраженное снижение плотности  $-11,2 \pm 6,6$  HU (в сравнении с молодыми животными  $-5,0 \pm 4,4$  HU), что соответствует значительной степени миелинизации, что указывает на тенденцию активного развития проводникового аппарата в ходе онтогенеза, и соотносится с особенностями поведения и координации [2].

Таким образом МСКТ может рассматриваться, как метод выявления возрастных особенностей в различных отделах головного мозга мышей.

В последующем предполагается более детальный анализ в соотношении с гистологической структурой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 5th ed. – Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press. – 2005. – 446 p.

2. Викторов И.В. Развитие нейронов в органотипической культуре мозжечка новорожденной мыши // в кн. Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка. Ереван. – 1983. – С. 15-21.

3. Periventricular leukomalacia: ultrasonic diagnosis and neurological outcome. / Calvert S.A., Hoskins E.M., Fong K.W. [et al.] // Acta Paediatr. Scand. – 1986 – № 75(5). – P. 489-496.

*Научное издание*

**Фундаментальные, клинические  
и трансляционные аспекты нейронаук**  
IV Российская научно-практическая конференция  
29–30 ноября 2022 г.

*Авторская редакция  
Компьютерная верстка С.Г. Морозов*

Подписано в печать 29.11.2022. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Усл. печ. л. 6,05. Уч. изд. л. 5,32.  
Тираж 22 экз. Заказ № 2112.

Издательский центр «Удмуртский университет»  
426034, Ижевск, ул. Ломоносова, 4Б, каб. 021  
Тел. : + 7 (3412) 916-364, E-mail: editorial@udsu.ru

Типография  
Издательского центра «Удмуртский университет»  
426034, Ижевск, ул. Университетская, 1, корп. 2.  
Тел. 68-57-18