

мозаицизмом (многократное деление клетки, отобранной антигеном). Это явление относится к генетической гетерогенности, возникающей в результате постзиготических мутаций, которые распространяются в тканях с течением времени из-за деления клеток и ремоделирования тканей. Хотя биология, лежащая в основе этого явления, плохо изучена, часто наблюдается накопление специфических мутаций до высоких уровней в отдельных клетках и тканях, что часто связано с дефектами окислительного фосфорилирования. Эти мозаичные поля наблюдались во многих различных типах тканей как при старении, так и при заболеваниях. Например, эпителий толстой кишки показал, что нормальное старение связано с увеличением клональных полей, лишенных активности окислительного фосфорилирования, которые являются результатом мутаций мтДНК.

Таким образом, клональная экспансия мутаций, приводящая к потере активности окислительного фосфорилирования, является основным аспектом старения.

ВЫВОДЫ

Старение в широком смысле определяется как прогрессирующая потеря физиологического гомеостаза с течением времени и характеризуется значительными изменениями как на молекулярном, так и на клеточном уровнях, которые связаны с постоянно возрастающей вероятностью патологии и смерти.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Empirical Validation of a Hypothesis of the Hormetic Selective Forces Driving the Evolution of Longevity Regulation Mechanisms / Gomez-Perez A. et al. //Frontiers in Genetics. – 2016; 7 (1): 157-162.
2. Гринев В.В. Генетика человека: курс лекций – Мн.: БГУ, 2006. – 131 с.
3. Mitochondrial DNA mutations in human colonic crypt stem cells / Robert W. Taylor, Martin J. Barron, Gillian M. Borthwick et al. // J Clin Invest. 2003; 112(9): 1351-1360.

Сведения об авторах

В.Д. Георгиева – студентка

А.А. Буркицова – студентка

О.А. Сатонкина – кандидат биологических наук (к.б.н), доцент

Information about the authors

V.D. Georgieva - student

A.A. Burkitsova - student

O.A. Satonkina – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor

УДК: 612.8; 615.0; 616

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ПАТТЕРНА КРЫС С ИЗМЕНЕННОЙ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО

ОНТОГЕНЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Дарья Сергеевна Громова¹, Владимир Иванович Беляков², Снежанна Ивановна Павленко³

¹ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет», Самарский филиал, Самара, Россия

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия

^{2,3}ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва», Самара, Россия

^{2,3}Медицинский университет РЕАВИЗ, Самара, Россия

¹grmvadarja@rambler.ru

Аннотация

Введение. В настоящее время прекурсоры серотонина (L-триптофан, 5-гидрокситриптофан) активно используются в терапии депрессивных состояний, нарушений сна, повышенной тревожности и других состояний психического напряжения. Проблема адекватного применения подобных препаратов актуализируется широким распространением соответствующих биологически активных добавок и возможностью их безрецептурного отпуска. **Цель исследования** - изучить особенности поведения животных после введения 5-гидрокситриптофана в раннем постнатальном онтогенезе, а также проанализировать его эффекты на динамику течения стресса в модельном эксперименте. **Материалы и методы.** Эксперимент проводили на нелинейных неполовозрелых крысах обоего пола. Формировали две группы животных: первая – контрольная, вторая – экспериментальная на протяжении первых четырнадцати суток жизни получала подкожно инъекции раствора 5-гидрокситриптофана («Комплекс 5-гидрокситриптофана и витаминов группы В», RU.77.99.29.003.E.003602.08.18 от 20.08.2018 г.) в дозе 100 мг/кг. Изучение поведения проводили с использованием стандартных методик открытого поля и чёрно-белой камеры. В качестве модели стресса была выбрана непрерывная световая экспозиция в течение 7 суток. **Результаты.** В работе установлено влияние введения на ранних сроках постнатального онтогенеза 5-гидрокситриптофана на особенности двигательных, исследовательских реакций, эмоционально-мотивационное состояние крыс. Кроме того, в исследовании отмечается влияние на поведенческий паттерн крыс с измененной функциональной активностью серотонинергической системой стрессогенного фактора в виде 7-ми дневной постоянной световой экспозиции. **Обсуждение.** В ходе исследования было выявлено значение адекватного функционирования серотонинергической медиации на ранних сроках постнатальной жизни для становления и развития механизмов регуляции программы адаптивного поведения. **Выводы.** Требуется более детальное изучение эффективности и безопасности использования биологически активных добавок, содержащих 5-гидрокситриптофан. **Ключевые слова:** 5-гидрокситриптофан, серотонин, поведение, стресс, световая экспозиция.

PECULIARITIES OF THE BEHAVIORAL PATTERN OF RATS WITH CHANGED IN THE EARLY POSTNATAL ONTOGENESIS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE SEROTONINERGIC SYSTEM

Darya S. Gromova¹, Vladimir I. Belyakov², Snezhanna I. Pavlenko³

¹Samara branch of the Moscow City Pedagogical University, Samara, Russia

¹Samara state medical university, Samara, Russia

^{2,3}Samara National Research University, Samara, Russia

^{2,3}Medical University REAVIZ, Samara, Russia

¹grmvadarja@rambler.ru

Abstract

Introduction. Currently, serotonin precursors (L-tryptophan, 5-hydroxytryptophan) are actively used in the treatment of depressive states, sleep disorders, increased anxiety, and other states of mental stress. The problem of adequate use of such drugs is actualized by the wide distribution of appropriate dietary supplements and the possibility of their over-the-counter sale. **The aim of the study** - to study the behavioral characteristics of animals after the introduction of 5-hydroxytryptophan in early postnatal ontogenesis, as well as to analyze its effects on the dynamics of stress in a model experiment. **Materials and methods.** The experiment was carried out on non-linear immature rats of both sexes. Two groups of animals were formed: the first - control, the second - experimental during the first fourteen days of life received subcutaneous injections of a solution of 5-hydroxytryptophan ("Complex of 5-hydroxytryptophan and vitamins of group B", RU.77.99.29.003.E.003602.08.18 dated 20.08 .2018) at a dose of 100 mg/kg. The behavior was studied using standard open field and black-and-white camera techniques. Continuous light exposure for 7 days was chosen as a stress model. **Results.** The work established the effect of 5-hydroxytryptophan administration at early stages of postnatal ontogenesis on the characteristics of motor, exploratory reactions, and the emotional and motivational state of rats. In addition, the study notes the effect on the behavioral pattern of rats with an altered functional activity of the serotonergic system of a stress factor in the form of a 7-day constant light exposure. **Discussion.** The significance of the adequate functioning of serotonergic mediation in the early stages of postnatal life for the formation and development of mechanisms for regulating the program of adaptive behavior is discussed. **Conclusions.** A more detailed study of the effectiveness and safety of the use of dietary supplements containing 5-hydroxytryptophan is required.

Keywords: 5- hydroxytryptophan, serotonin, behavior, stress, light exposure.

ВВЕДЕНИЕ.

Серотонин – один из важнейших моноаминов в мозге млекопитающих. Во взрослом организме серотонин играет роль нейротрансмиттера, контролируя терморегуляцию, регуляцию полового и пищевого поведения, цикл сон-бодрствование, двигательные функции, болевую чувствительность.

Серотонинергическая система мозга имеет непосредственное отношение к формированию депрессивных состояний и участвует в контроле деятельности других медиаторных систем [1].

Для нормального синтеза серотонина в организме необходима ароматическая аминокислота 5-гидрокситриптофан (5-НТР), которая может быть образована эндогенно из незаменимой аминокислоты L-триптофана. Образование серотонина в организме инициируется ферментом триптофангидролаза, который определяет скорость превращения L-триптофана в 5-гидрокситриптофан. Синтез серотонина происходит, главным образом, в энтерохромаффинных клетках и тучных клетках слизистой оболочки кишечника. Отсюда серотонин переносится через тромбоциты в ткани-мишени. Однако серотонин не может преодолеть гематоэнцефалический барьер, поэтому синтез серотонина также происходит в ЦНС и головном мозге. В отличие от серотонина, как L-триптофан, так и 5-НТР могут проходить через гематоэнцефалический барьер и повышать концентрацию серотонина в ЦНС. Именно этот факт находит широкое применение в клинике, а препараты, содержащие необходимые аминокислоты используются в терапии депрессивных расстройств, тревоги и стресса. Триптофан и его метаболиты используются также для лечения бессонницы, задержки психоречевого развития и эпилепсии.

Однако детально механизм действия экзогенных аминокислот на организм изучен недостаточно. Это связано, во-первых, с наличием также кинуренинового (основного) и индольного метаболитических путей превращения триптофана. А во-вторых, с тем, что метаболитические процессы серотонина тесно связаны с метаболизмом дофамина.

Цель исследования – изучить особенности поведенческих реакций животных после введения 5-гидрокситриптофана в раннем постнатальном онтогенезе, а также проанализировать его эффекты на динамику течения стресса в модельном эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на нелинейных неполовозрелых крысах обоего пола. Формировали две группы животных: первая – контрольная (n=13), которая на протяжении первых 14 дней жизни оставалась интактной, вторая – экспериментальная (n=8) на протяжении первых четырнадцати суток жизни получала подкожно инъекции раствора 5-гидрокситриптофана («Комплекс 5-гидрокситриптофана и витаминов группы В», RU.77.99.29.003.E.003602.08.18 от 20.08.2018 г.) в дозе 100 мг/кг. На протяжении всего периода наблюдения отмечали темпы роста и развития моторных навыков у крысят. На 27-й день постнатального онтогенеза животных обеих групп тестировали в чёрно-белой камере, а на 41-й день в тесте «Открытое поле».

На втором этапе эксперимента всех животных подвергали непрерывной световой экспозиции (300 Лк) в течение 7 суток с целью моделирования хронического стрессового воздействия, после чего повторно тестировали.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SigmaPlot12.0.

Все исследования выполнены с учётом правил лабораторной практики в РФ (РФ ГОСТ Р53434-2009, принципы надлежащей лабораторной практики, 2010) и директив Европейской Конвенции по защите позвоночных животных (Strasbourg, 1986).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за физическим развитием детёнышей не выявило каких-либо существенных изменений в становлении двигательных рефлекторных реакций. Сроки созревания двигательных навыков и координации, как в контрольной, так и в экспериментальной группе, соответствуют описанным в литературе.

Значительное влияние оказало введение в раннем постнатальном онтогенезе 5-гидрокситриптофана на высшую нервную деятельность и поведение грызунов. В тесте «Чёрно-белая камера» животные экспериментальной группы демонстрировали повышенный уровень тревожности в сравнении с контрольной группой. Так, крысы, получавшие комплекс 5-гидрокситриптофана и витаминов группы В, достоверно меньше времени проводили в светлом отсеке ($11 \pm 2,32$, $p \leq 0,001$) по сравнению с интактными животными ($76 \pm 12,58$), предпочитая тёмную камеру установки. Кроме того, животные экспериментальной группы демонстрировали сниженную двигательную активность в условиях тестовой площадки, что характеризовалось незначительным количеством вертикальных стоек в светлом отсеке камеры (экспериментальная группа: $0,25 \pm 0,16$; контрольная группа: $9,62 \pm 1,83$; $p \leq 0,001$). Полученные результаты противоречат общепринятой концепции об анксиолитических эффектах триптофана. Однако, в литературе существуют данные о том, что и серотонин, и дофамин, как и их прекурсоры, при усвоении в организме прибегают к одному и тому же транспортному механизму, использующему органический катионный транспортер. Поэтому увеличение потребления 5-гидрокситриптофан может в долгосрочной перспективе спровоцировать дефицит дофамина, т. к. избыточное поступление 5-гидрокситриптофана отрицательно сказывается на усвоении прекурсоров дофамина – L-фенилаланина и тирозина. Принимая во внимание, что тестирование животных проводилось на 27-е сутки жизни, можно говорить об отсроченном эффекте повышения 5-гидрокситриптофана, который, вероятно, и привёл к дефициту дофамина. В то время, как многочисленные современные исследования показывают, что тревожность крыс, проявляющих пассивную стратегию приспособительного поведения, связана со сниженным содержанием дофамина в миндалевидном комплексе мозга [2].

Световая экспозиция также оказала существенное влияние на психофизиологический статус животных обеих групп. В контрольной группе отмечено изменение отдельных компонентов поведения. Так, в тесте «Открытое поле» наблюдалось повышение двигательной активности животных, что отмечалось в достоверном увеличении количества вертикальных стоек (от $5,42 \pm 2,14$ до $8,58 \pm 2,31$; $p \leq 0,05$) и пересечённых квадратов (от $31,75 \pm 6,82$ до $36,83 \pm 7,36$; $p \leq 0,05$). Большинство авторов считает, что данные показатели отражают активно-поисковую составляющую поведения. Однако есть мнение,

что двигательная активность связана с эмоциональной реактивностью, а повышение этих показателей указывает на повышение стрессированности животных и, вероятно, увеличение общего беспокойного состояния – страха. Скорее всего, в нашем исследовании следует придерживаться именно этой интерпретации, поскольку тестирование грызунов в «Чёрно-белой камере» также показало снижение чувства комфорта после световой экспозиции (от $76,00 \pm 12,58$ до $71,38 \pm 18,61$; $p \leq 0,05$). Отмечено статистически значимое сокращение времени пребывания животных контрольной группы в светлом отсеке установки, что однозначно демонстрирует возрастание уровня тревожности. Полученные результаты согласуются с данными литературы и ранее проведёнными исследованиями авторов [3] и объясняются, главным образом, дисфункцией фотопериодической системы мозга. Несмотря на то, что 7-ми дневная световая экспозиция не является хронической и не приводит к стойким нарушениям в работе супрахиазматических ядер, этого времени уже достаточно для снижения выработки эпифизом мелатонина. Недостаток мелатонина приводит к уменьшению активности ГАМКергической системы, что в свою очередь нарушает баланс нервных процессов с преобладанием нервного возбуждения [4].

В экспериментальной группе также отмечено изменение психоэмоционального состояния животных после воздействия световой экспозиции. Однако здесь динамика отдельных компонентов поведения была противоположна контрольной группе. Животные, получавшие 5-гидрокситриптофан, даже после светового стресса демонстрировали снижение тревожно-фобического состояния, что характеризовалось целым рядом показателей. В тесте «Открытое поле» достоверно снизилось время замиранья грызунов в одном из отсеков поля (от $51,28 \pm 16,53$ до $42,00 \pm 10,49$; $p \leq 0,05$), а в тесте «Чёрно-белая камера» достоверно увеличилось как время пребывания животных в светлом отсеке (от $11,00 \pm 2,32$ до $72,25 \pm 13,64$; $p \leq 0,05$), так и количество вертикальных стоек в нём (от $0,25 \pm 0,16$ до $7,38 \pm 1,38$; $p \leq 0,0001$). Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение уровня исследовательского поведения, что проявлялось в повышении количества заглядываний в центральные отверстия (от $3,14 \pm 0,96$ до $9,43 \pm 1,9$; $p \leq 0,05$). Полученные во второй части исследования данные соответствуют сведениям литературы и подтверждают возможность использования 5-гидрокситриптофана в качестве поддерживающей терапии при стрессе [5]. Вероятно, его действие в данном случае связано с облегчением синтеза серотонина, который, как известно, является одним из основных стресс-лимитирующих веществ и играет роль в адаптации организма к повреждающим факторам.

Механизмы, объясняющие двойственный эффект 5-гидрокситриптофана, полученные в нашем исследовании, пока до конца не изучены. Высказывается предположение, что они связаны не только с природой самого вещества, но и со сроками его введения. У грызунов серотонинергические нейроны появляются очень рано и вскоре после образования способны синтезировать серотонин [6]. Тем не менее, не смотря на раннее появление в ЦНС, полное созревание

серотонинергической системы наступает лишь в постнатальном периоде развития, и вероятно, введение 5-гидрокситриптофана новорожденным животным способно «перенастроить» работу не только ещё функционально незрелой серотонинергической системы, но и других, сопряжённых с ней нейромедиаторных осей. Именно спецификой их работы и объясняются столь разные поведенческие паттерны в различных состояниях организма.

ВЫВОДЫ

1. Введение 5-гидрокситриптофана на ранних сроках постнатального развития приводит к выраженным изменениям психоэмоционального состояния животных в модельном эксперименте, а также существенно влияет на целостное их поведение.

2. Требуется более детальное изучение эффективности и безопасности использования биологически активных добавок, содержащих 5-гидрокситриптофан, в терапии психических расстройств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. – Томск, 2013. – 102 с.
2. Нехорошкова А.Н., Большевидцева А.Н., Большевидцева И.Л. Нейробиологические предпосылки формирования тревожных состояний // Вестник САФУ. – 2016. - № 3. – С. 24-26.
3. Громова Д.С., Беляков В.И. Использование пептидного ноотропа для коррекции поведения крыс, подвергавшихся различным повреждающим факторам // Молодёжь практическому здравоохранению. Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных-медиков. – 2018. – С. 314-316.
4. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой депривации и физического переутомления / Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Светлик М.В. и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. - №3. – С. 16-23.
5. Антистрессовые эффекты L-триптофана и его метаболические корреляты, как предикторы неврологических заболеваний / Савченко В.Н., Кратенко А.С., Николенко Е.Я. и др. // Украинский журнал медицины, биологии и спорта. – 2016. – №2. – С. 172-175
6. Развитие серотонинергических нейронов задней группы ядер шва у мышей с генетическим выключением моноаминоксидазы А и ауторецепторов 5- NT1A и 5- NT1B / Уртикова Н.А., Сапронова А.Я., Бризоргей М.Ж. и др. // Онтогенез. – 2009. - №4. - С. 270-281.

Сведения об авторах

Д.С. Громова – старший преподаватель

В.И. Беляков - кандидат биологических наук, доцент

С.И. Павленко - кандидат биологических наук, доцент

Information about the authors

D.S. Gromova – Senior Lecturer

V.I. Belyakov – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor
S.I. Pavlenko - Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor

УДК: 615.015.35

ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ IN VITRO АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ НИДО-КАРБОРАНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Олеся Григорьевна Губина¹, Александра Дугаровна Балданшириева², Лидия Альфредовна Смышляева³, Владимир Леонидович Русинов⁴, Михаил Викторович Вараксин⁵, Олег Германович Макеев⁶

^{1,2,6}ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³⁻⁵ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

¹olesyagubina.1998@mail.ru

Аннотация

Введение. Новые водорастворимые азагетероциклические производные нидо-карборанов (соединения 1-3) являются кандидатами в агенты для бор-нейтронозахватной терапии онкологических заболеваний (далее – БНЗТ). **Цель исследования** - анализ цитотоксичности данных соединений и определении перспективы их дальнейших исследований. **Материалы и методы.** Для анализа уровня цитотоксичности борорганических соединений определили индексы цитотоксичности (IC₅₀) с помощью МТТ-теста на клетках глиобластомы человека А-172 и линии эмбриональных клеток легких человека. **Результаты.** IC₅₀ борсодержащих веществ для клеток глиобластомы человека А-172 составили 150-243 мкМ, для клеток легких эмбриона человека 424-944 мкМ. **Обсуждение.** Исследуемые карбораны 1-3 продемонстрировали значительно более выраженное токсическое действие в отношении опухолевых клеток. **Выводы.** Проведенные исследования цитотоксичности in vitro позволяют рассматривать синтезированные азагетероциклические производные нидо-карборанов в качестве перспективных агентов доставки бора.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, карбораны, цитотоксичность.

CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF IN VITRO CYTOTOXICITY OF AZAHETEROCYCLIC NIDO-CARBORANES – POTENTIAL AGENTS FOR BORON-NEUTRON CAPTURE THERAPY

Olesya G. Gubina¹, Alexandra D. Baldanshirieva², Lidiya A. Smyshlyayeva³, Vladimir L. Rusinov⁴, Mikhail V. Varaksin⁵, Oleg G. Makeev⁶

^{1,2,6}Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³⁻⁵Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

¹olesyagubina.1998@mail.ru

Abstract