

3. Skloot, Rebecca (2010). The Immortal Life of Henrietta Lacks. New York: Crown/Random House.

Сведения об авторах

Трибушная М.Е. - студент

Катырева Ю.Е. – ассистент кафедры

Information about the authors

Tribushnaya M. E. - student

Katyreva Y.E. - Assistant of the Department

УДК: 616.89

ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА SALMONELLA ТИРНУ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Аисансе Манджоло Тчанг¹, Ив Нсала Лемба², Лада Дмитриевна Наймушина³, Владимир Иванович Беляков⁴

¹⁻⁴ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет), Самара, Россия

¹aisancetchang@gmail.com

Аннотация

Введение. Проблема влияния воспаления на процессы высшей нервной деятельности до настоящего времени является актуальной и, в частности, подразумевает анализ безопасности и эффективности воздействия биологических регуляторов с нейротропным и иммуномодулирующим потенциалом. **Цель исследования** – изучить особенности воздействия липополисахарида *Salmonella typhi* на поведенческие реакции взрослых крыс в различных тестовых установках в зависимости от активности мелатонинергической системы. **Материалы и методы.** Крысам группы А ежедневно в течение 10 суток в утреннее время внутрибрюшинно вводился раствор ЛПС *Salmonella typhi*. Крысы группы В наряду с ЛПС перорально получали мелатонин. Поведение животных оценивалось в установках для исследования двигательной активности и тревожности: открытое поле и приподнятый крестообразный лабиринт. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что ежедневное введение крысам экспериментальной А группы ЛПС (50 мкг/кг, внутрибрюшинно) в течение 10 суток приводит к формированию особого паттерна поведения с низким уровнем ориентировочно-исследовательской активности на фоне повышенной тревожности в отличие от контрольной группы. Крысы группы В, получавшие сочетанное воздействие ЛПС и мелатонина (0,3 мг/кг, перорально) отличались более высоким уровнем различных вариантов двигательной и исследовательской активности в условиях относительно низкой тревожности в сравнении с крысами первой группы. В работе обсуждаются особенности и механизмы формирования «болезненного» поведения в условиях экспериментальной модели воспаления в зависимости от

уровня активации компонентов мелатонинергической системы. **Выводы.** На основании проведенного исследования сделаны выводы: 1. Воздействие ЛПС *Salmonella tiphy* вызывает ограничение двигательной и исследовательской активности и обладает протревожным эффектом. 2. Мелатонин оказывает модулирующее влияние на поведение крыс и, в целом, ограничивает проявления «болезненного поведения». 3. Поведенческие эффекты мелатонина в условиях используемой модели воспаления (введение бактериального ЛПС), вероятно, связаны с его способностью оказывать иммуномодулирующее (противовоспалительное) и нейротропное действие.

Ключевые слова: поведение, липолисахарид, воспаление, крысы.

THE EFFECT OF SALMONELLA TIPHY LIPOPOLYSACCHARIDE ON THE RATS BEHAVIORAL REACTIONS DEPENDING ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MELATONERGIC SYSTEM

Aisance M. Tchang¹, Yves N. Lemba², Lada D. Naimushina³, Vladimir I. Belyakov⁴

¹⁻⁴Samara University, Samara, Russia

¹aisancetchang@gmail.com

Abstract

Introduction. The problem of the influence of inflammation on the processes of higher nervous activity is still relevant. In particular, it implies an analysis of the safety and effectiveness of biological regulators effects with neurotropic and immunomodulatory potential. **The aim of the study** – to investigate the features of the effect of *Salmonella tiphy* lipopolysaccharide (LPS) on motor, research activity and anxiety level were studied on adult male rats of the Wistar line with different levels of melatonergic system activity using a set of tests. **Materials and methods.** It was found that daily injection of LPS to rats of the first experimental group (50 mcg / kg, intraperitoneally) for 10 days leads to the formation of a special pattern of behavior with a low level of tentative research activity in presence of increased anxiety. The rats of the second group received combined exposure to LPS and melatonin (0.3 mg/kg, orally) distinguished a higher level of various variants of motor and research activity in conditions of relatively low anxiety in contrast the rats of the first group. **Results and Discussion.** The paper discusses the features and mechanisms of the formation of "painful" behavior in an experimental model of inflammation, depending on the level of activation of the components of the melatonergic system. **Conclusions.** Theoretical and practical results are the following: 1. Exposure to *Salmonella tiphy* LPS causes a restriction of motor and research activity and has a pro-anxiety effect. 2. Melatonin has a modulating effect on the rats behavior. In general, it limits the manifestations of "painful behavior". 3. The behavioral effects of melatonin in the conditions of the inflammation model use (injection of bacterial LPS) are probably related to its ability to have an immunomodulatory (anti-inflammatory) and neurotropic effect.

Keywords: behavior, lipolysaccharide, inflammation, rats.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время процессы воспаления на уровне структур центральной нервной системы рассматриваются как значимые триггеры нарушения координирующих функций мозга и возникновения ряда нейродегенеративных заболеваний [1, 2]. Между тем, мало изученной остается проблема влияния воспалительных процессов на организацию и реализацию различных компонентов адаптивного поведения. Актуальным является поиск и изучение модуляторов, способных безопасно и эффективно профилактировать нарушения процессов высшей нервной деятельности в условиях воспаления.

Цель исследования – изучить особенности влияния экспериментальной модели воспаления (действие липополисахарида *Salmonella typhi*) на поведенческие реакции взрослых крыс в различных тестовых установках в зависимости от активности мелатонинергической системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 24 крысах-самцах линии Wistar массой 235 ± 27 граммов с соблюдением всех норм биоэтического отношения к лабораторным животным. Протокол экспериментов утвержден на заседании комиссии по биоэтики Самарского университета. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Крысам группы А ежедневно в течение 10 суток в утреннее время внутрибрюшинно вводился раствор ЛПС *Salmonella typhi* (50 мкг/кг; ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия). Крысы группы В наряду с ЛПС получали мелатонин (0,3 мг/кг; перорально; Sigma). Крысы контрольной группы по аналогичной схеме получали инъекции 1 мл стерильного физиологического раствора. Поведение животных оценивалось в установках для исследования двигательной активности и тревожности: открытое поле и приподнятый крестообразный лабиринт (OpenScience, Россия). В открытом поле анализировались следующие показатели: горизонтальная двигательная активность (по числу пересеченных секторов), вертикальная двигательная активность (по числу вставаний на задние лапы), уровень тревожности (по числу актов тревожного груминга и выходов в центральный сектор). В крестообразном лабиринте фиксировалось время (с) нахождения крыс в открытых и закрытых рукавах установки, а также число горизонтальных двигательных актов по числу пересеченных секторов в открытых рукавах. Увеличение времени пребывания крыс в закрытых рукавах обозначалось как проявление высокого уровня тревожности. Производилась видеосъемка поведения крыс в тестовых установках при помощи смартфона, который крепился на специальный штатив. Поведенческие реакции крыс оценивались через 1, 3, 5 и 10 дней действия ЛПС. Полученные данные представлены как $M \pm m$.

Результаты исследования подвергались статистической обработке при помощи специализированной программы SigmaStat 12.5. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования установлено, что действие ЛПС *Salmonella typhi* оказало модулирующее влияние на поведение крыс в различных тестовых установках. В таблице 1 приведены данные о характере

поведения крыс из разных групп на 10-й день наблюдения в тесте Открытое поле. Как видно из представленных данных, крысы, получавшие инъекции ЛПС, в меньшей степени (на 70%) проявляли двигательную активность, связанную с освоением территории теста. Обращает на себя внимание выраженное сокращение числа выходов в центральный сектор в сравнении с контрольной группой (более чем на 80%). Исследовательская активность под влиянием ЛПС снижалась в среднем на 44%.

Сочетанное воздействие ЛПС и мелатонина обеспечивало формирование более активного ориентировочно-исследовательского паттерна. Так, у крыс из группы В горизонтальная двигательная активность была в 2 раза более выражена, чем у крыс из группы А. Под влиянием мелатонина крысы более активно совершали переходы в центральный сектор. Такой характер изменений поведения указывает на противотревожный эффект мелатонина в данных экспериментальных условиях.

Таблица 1

Влияние ЛПС *Salmonella typhi* на поведенческие реакции крыс в тесте «Открытое поле»

Показатель поведения	Контрольная группа	Группа А	Группа В
Горизонтальная двигательная активность, число актов	19,4±5,2	5,9±1,8 **	12,4±2,1 * #
Выходы в центральный сектор, число актов	11,1±2,4	2,2±0,4 **	5,9±0,7 * #
Исследовательская активность, число актов	7,8±0,9	4,7±0,3 *	6,9±0,5

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой, ** - различия показателей статистически значимы ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой, # - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с группой А

Заключение о противотревожном действии мелатонина подтверждаются данными о поведении крыс в приподнятом крестообразном лабиринте. Так, при действии ЛПС крысы из группы А большую часть времени предпочитали находиться в закрытых рукавах и совершали незначительные перемещения по секторам открытых рукавов. Воздействие мелатонина увеличивало в среднем 15 % ($p < 0,05$) время нахождения в открытых рукавах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленные в настоящем исследовании поведенческие эффекты 10-ти дневных инъекций бактериального ЛПС, по всей видимости, обеспечены с активацией иммунных процессов, выработкой провоспалительных факторов. В литературе имеются указания, что введения ЛПС является адекватным способом моделирования воспаления, в т.ч. на уровне центральной нервной системы. Первичными клетками-мишенями для ЛПС являются фагоциты,

экспрессирующие связанные с мембраной CD14 и Toll-4 рецепторы [3]. Бактериальная активация фагоцитов инициирует выработку эндогенных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.), хемокинов (CCL2, CCL5, CXCL1), вторичных мессенджеров (NO и простагландины) и активных форм кислорода. Образование указанных биологически активных веществ является маркерным признаком воспалительных реакций. На уровне ЦНС показана выработка провоспалительных цитокинов клетками микроглии [3, 4].

В литературе [2, 3] описаны некоторые особенности влияния провоспалительных цитокинов на активность нейронов, клеток микроглии и функционирование отдельных нейротрансмиттерных систем. Показано нарушение функциональной активности медиаторов-моноаминов в различных областях головного мозга. При этом нарушается баланс между отдельными моноаминоэргическими системами и, как результат, возникают нарушения регуляции когнитивных процессов, двигательных и вегетативных функций. Повышение на уровне мозга ИЛ-1-бета и ИЛ-6 ассоциируется с возникновением депрессии, тревоги, бессонницы и нарушения ночного сна [4]. Снижение выраженности «болезненного» поведения при действии мелатонина, по всей видимости, обеспечены нейротропным и иммуномодулирующим потенциалом данного регулятора [5, 6].

ВЫВОДЫ

1. Воздействие ЛПС *Salmonella typhi* вызывает ограничение двигательной и исследовательской активности и обладает протривожным эффектом.

2. Мелатонин оказывает модулирующее влияние на поведение крыс и, в целом, ограничивает проявления «болезненного поведения».

3. Поведенческие эффекты мелатонина в условиях используемой модели воспаления (введение бактериального ЛПС), вероятно, связаны с его способностью оказывать иммуномодулирующее (противовоспалительное) и нейротропное действие.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Voet S., Srinivasan S., Lamkanfi M., Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases // *EMBO. Mol. Med.* – 2019. – 11 (6): 16.
2. He J., Zhu G., Wang G., Zhang F. Oxidative Stress and Neuroinflammation Potentiate Each Other to Promote Progression of Dopamine Neurodegeneration // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2020.
3. Ming, Z., Wotton, C.A., Appleton, R.T. et al. Systemic lipopolysaccharide-mediated alteration of cortical neuromodulation involves increases in monoamine oxidase-A and acetylcholinesterase activity // *J. Neuroinflammation.* – 2015; 12 (37): 12.
4. Максимова Н.М., Булгакова Т.Г., Узбеков М.Г. Роль цитокинов в патогенезе и терапии психических расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 71-77.

5. Hardeland R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade // J Pineal Res. – 2018; 65 (4): 12525.
6. Wongprayoon P, Govitrapong P. Melatonin Receptor as a Drug Target for Neuroprotection // Curr Mol Pharmacol. – 2021; 14 (2): 150-164.

Сведения об авторах

А.М. Тчанг – студент

И.Н. Лемба – студент

Л.Д. Наймушина – студентка

В.И. Беляков – кандидат биологических наук, доцент

Information about the authors

A.M. Tchang – student

Y.N. Lemba – student

L.D. Naimushina – student

V.I. Belyakov – Candidate of Sciences (Biology), Assistant professor

УДК 616.61–78

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРЕАТИНИНА ПРИ ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

Майя Дмитриевна Фролова¹, Элина Ринатовна Бикбулатова², Наталья Николаевна Ванчугова³

¹⁻³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹sloyka98@mail.ru

Аннотация

Введение. В данной статье рассмотрено влияние гемодиализной терапии на уровень креатинина при отклонениях от нормы. Гемодиализ является основным методом заместительной почечной терапии. **Цель исследования** - демонстрация клинических случаев повышения креатинина в биохимическом анализе крови на фоне почечной недостаточности, оценка эффективности заместительной почечной терапии. **Материалы и методы.** В исследовании включены данные 20 результатов биохимического показателя крови до и после гемодиализа. **Результаты.** Установлено, что в сыворотке крови больных концентрация креатинина была больше нормы в 11 раз, и составляла в среднем 943,82 мкмоль/л. В связи с этим пациентам была назначена терапия на аппарате «искусственная почка» в течение 4 часов. **Обсуждение.** Гемодиализная терапия продемонстрировала эффективность процедуры, было выявлено, что креатинин в сыворотке крови до гемодиализа у женщин составил $886,0 \pm 61,5$ мкмоль/л (N = 44,0-80,0 мкмоль/л), у мужчин $1001,64 \pm 157,1$ мкмоль/л (N = 64,0-104,0 мкмоль/л). Уровень креатинина после гемодиализа у женщин снижался до значений $283,39 \pm 15,8$ мкмоль/л, у мужчин – $421,8 \pm 30,8$ мкмоль/л. **Выводы.** Представленные клинические случаи демонстрируют, что заместительная почечная терапия с одной стороны улучшает качество жизни больных,