

Когда белки в клетке повреждаются, они помечаются убиквитином и подвергаются дальнейшей деградации. Недавно был применен подход, который характеризует, как сердечная недостаточность изменяет убиквитинирование белков сердечного саркомера. Было обнаружено, что несколько саркомерных белков имели повышенное убиквитинирование в образцах миокарда при дилатационной кардиомиопатии человека. Таких исследований немного, но, несомненно, что это перспективное направление диагностики. Мониторинг динамики оборота протеома с помощью мечения изотопами имеет большое значение. При исследовании кинетики митохондриального протеома на мышинной модели сердечной недостаточности было выявлено, что сердечная недостаточность снижает содержание митохондриальных белков и увеличивает скорость обмена метаболических белков.

Следовательно, протеом и знания о нем находят применение в области медицины. Благодаря результатам НРР в настоящее время можно выявить ряд различных патологий на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keller, N. L. A cell-based approach to the human proteome project / N. L. Keller // J. Am. Soc. Mass Spectrom. – 2012. – № 23. – P. 1617-1624.
2. Smith, L. M. Consortium for Top Down Proteomics, Proteoform: A single term describing protein complexity / L. M. Smith, N. L. Keller // Nat. Methods. – 2013. – №. 10. – P. 186-189.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ СТРЕССА В УСЛОВИЯХ IN VIVO ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ

***Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Маркова Ю.М., Соколов И.Е.,
Кочеткова А.А.***

*ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи,
Москва, Российская Федерация*

Актуальность. При создании нового поколения специализированных пищевых продуктов адаптогенного действия предполагается использование современных методов оценки *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Верификация биологических моделей *in vivo* имеет критически важное значение для определения биохимических и физиологических маркеров, позволяющих получать информацию о состоянии организма и о наличии терапевтического эффекта со стороны применяемых биологически активных веществ и специализированных пищевых продуктов и на их основе [2, 3]. Данный подход может быть эффективно использован в схеме создания специализированных пищевых продуктов для питания различных групп людей, чья профессиональная деятельность связана с особыми нагрузками, с вредными

условиями труда и/или проживающих и работающих в неблагоприятных климатических условиях.

Цель исследования провести сравнительную верификацию экспериментальных *in vivo* моделей: стрессорное воздействие током, ежедневная физическая нагрузка на беговой дорожке на фоне принудительной иммобилизации, ежедневная физическая нагрузка и истощающая физическая нагрузка на беговой дорожке

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием 48 крыс-самцов линии Вистар с исходной массой тела 200 ± 2 г (возраст 7 недель). После семидневного пребывания животных в карантине проводили тестирование в открытом поле. Животных по массе тела и результатам теста открытое поле разделили на 4 группы ($n=12$). Животные всех групп в течение 36 суток эксперимента получали стандартный полусинтетический рацион и воду *ad libitum*, через день проводили учет поедаемости корма. Массу тела животных измеряли еженедельно. Животные группы Г2 подвергали ежедневному (5 дней в неделю) воздействию тока, используя установку черно-белая камера (Panlab, Испания). Животные группы Г3 подвергались 5 дней в неделю принудительной иммобилизации в течение 20 минут в домиках-фиксаторах (ООО «Открытая наука», Россия). Сразу после иммобилизации животных этой группы помещали на беговую дорожку Treadmill (Panlab, Испания). Скорость полотна постепенно повышали с 18 до 26 см/с, время бега с 10 до 14 мин, наклон дорожки с 0 до 5 градусов. Крысы опытной группы Г4 подвергались ежедневной 5 дней в неделю физической нагрузке на беговой дорожке по аналогичной схеме. На 35 и 36 сутки эксперимента животные групп Г3 и Г4 подвергались истощающей физической нагрузке на беговой дорожке до полного истощения животных. Через 24 ч после истощающего стрессорного воздействия крыс всех групп (депривированных голодом в течение 12 часов) выводили из эксперимента путем декапитации под легким эфирным наркозом. Методом конкурентного ИФА в сыворотке крови определяли содержание кортикостерона, простагландина E2, β -эндорфина и адренотропного гормона по методике производителя. С использованием ветеринарного гемоанализатора Exigo H400 проводили общий гематологический анализ отобранной крови. Содержание катехоламинов в суточной моче определяли методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием хроматографа Agilent 1200 Series и масс-спектрометра Thermo LTQ Velos Pro. Микробиоту исследовали методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы «Колонофлор 16 Премиум».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics 20, применяя критерий Манна–Уитни и критерий Стьюдента. Вычисляли среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (m). Данные представлены как $M \pm m$. Критический уровень значимости 0,05.

Результаты и обсуждения. Общее состояние всех животных по внешнему виду, качеству шерстного покрова, потреблению корма, воды и поведению при ежедневном осмотре на протяжении всего эксперимента было удовлетворительным.

Животные группы Г3, подвергавшиеся беговой нагрузке после принудительной иммобилизации, потребляли достоверно меньше корма по сравнению с группами К1, Г2 и Г4. Не выявлено достоверных различий в потреблении корма между другими группами. Соответственно физическая активность после принудительной иммобилизации не вызывала повышения аппетита животных. Начиная с 17-х суток наблюдается достоверное отставание в приросте массы тела животных групп Г3 и Г4, подвергавшихся регулярным физическим нагрузкам на беговой дорожке, от показателя животных контрольной группы К1 и опытной группы Г2, получавших ежедневное шоковое раздражение.

Нами получено достоверное увеличение содержания адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови животных всех опытных групп по сравнению с животными контрольной группы К1. При этом уровень АКТГ крови у животных обеих групп, подвергавшихся беговой нагрузке, был достоверно выше по сравнению с показателем животных группы Г2 (воздействие током). Более того, уровень гормона у животных группы Г4, участвующих только в беговой нагрузке, был достоверно выше по сравнению с животными группы Г3, подверженных иммобилизационному стрессу на фоне физической активности. Уровень кортикостерона в крови животных групп Г3 и Г4, был также достоверно выше по сравнению с показателем животных контрольной группы К1. У животных всех опытных групп был достоверно повышен уровень простагландина Е2 по сравнению с животными контрольной группы. Не выявлено достоверных различий в уровне β -эндорфина крови между животными всех групп.

У животных группы Г4, подвергавшихся регулярной физической нагрузке, выявлен наиболее выраженный ответ на стресс – уровни дофамина, норадреналина и адреналина у животных этой группы достоверно выше по сравнению с животными других групп. У животных группы Г3 защитная реакция выражена в меньшей степени, хотя уровни всех трех определяемых катехоламинов были также достоверно выше по сравнению с животными контрольной группы К1 и опытной группы Г2. У животных группы Г2, подвергавшихся регулярному воздействию тока, отмечено только достоверное повышение уровня дофамина по сравнению с животными группы К1.

По результатам проведенного исследования все стрессовые воздействия приводили к увеличению частоты встречаемости метаногенных архей *Methanospiraeta acetivorans*, а также к некоторому увеличению медианных уровней содержания бифидобактерий, однако достоверное повышение этой защитной популяции наблюдалось только в группе Г3 с иммобилизацией и принудительным бегом. Также в группе крыс, подвергшихся стрессовому воздействию иммобилизацией и принудительным бегом, наблюдалось увеличение частоты встречаемости *Staphylococcus aureus* и некоторое повышение уровней их содержания. Воздействие с использованием электрического тока приводило к достоверному увеличению содержания *Faecalibacterium prausnitzii*, снижению уровней и частоты обнаружения *Streptococcus spp.*, снижению частоты обнаружения *Ruminococcus spp.*

Стрессовое воздействие с использованием принудительного бега не приводило к значимым изменениям в уровнях основных популяций кишечной микробиоты, что делает эту модель перспективной для дальнейшего использования из-за отсутствия микробиологического фона.

Выводы. Ежедневное воздействие на животных краткосрочным током силой 0,4мА менее 8 секунд оказывало наименьшее воздействие на организм животных и характеризовалось минимальным ответом стресс системы, эти животными нормально росли и потребляли корм. Дополнительная физическая нагрузка не снижала стрессорного воздействия иммобилизации, животные меньше ели и теряли в весе. Регулярная беговая нагрузка приводила к достоверному увеличению активаторов стресс-системы - АКТГ и кортикостерона – при одновременном росте ингибиторов стресса - простагландина Е2 и катехоламинов. Что говорит о запуске защитных механизмов организма в ответ на истощающую физическую нагрузку, проводимую в последний день исследования [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ercan Z., Bulmus O., Kacar E., Serhatlioglu I., Zorlu G., Kelestimur H. Treadmill exercise improves behavioral and neurobiological alterations in restraint-stressed rats // J Mol Neurosci. – 2023. – V. 73, N 9-10. – P. 831-842. doi: 10.1007/s12031-023-02159-2
2. Luo Y., Vermeer M.H., de Gruijl F.R., Zoutman W.H., Sluijter M., van Hall T., Tensen C.P. In vivo modelling of cutaneous T-cell lymphoma: the role of SOCS1 // Front Oncol. – 2022. – V. 12. – P. 1031052. doi: 10.3389/fonc.2022.1031052
3. Mills M.J., Sarigul-Klijn N. Validation of an in vivo medical image-based young human lumbar spine finite element model // J Biomech Eng. – 2019. – V. 141, N 3. – P. 031003. doi: 10.1115/1.4042183

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТРИПЕПТИДА 745-В-40 У МЫШЕЙ ICR

**Сикита Д.В.¹, Кравченко Е.В.¹, Саванец О.Н.¹, Куваева З.И.²,
Каранкевич Е.Г.², Найденов В.Э.², Гуринович Е.В.²,
Зильберман Р.Д.¹**

¹ Институт биоорганической химии НАН Беларуси;

² Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Тревожные расстройства занимают лидирующее место среди психических патологий. По данным ВОЗ, в 2019 году ими страдали 301 млн человек, что составляет около 4% населения мира. Лишь 27,6% пациентов получают необходимую помощь, несмотря на существование когнитивно-поведенческой терапии и селективных ингибиторов обратного захвата