Наименование института: **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины" (НИИФФМ)**

Отчет по дополнительной референтной группе 25 Фундаментальная медицина

Дата формирования отчета: **22.05.2017**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Инфраструктура научной организации

1. Профиль деятельности согласно перечню, утвержденному протоколом заседания Межведомственной комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения от 19 января 2016 г.№ ДЛ-2/14пр

«Генерация знаний». Организация преимущественно ориентирована на получение новых знаний. Характеризуется высоким уровнем публикационной активности, в т.ч. в ведущих мировых журналах. Исследования и разработки, связанные с получением прикладных результатов и их практическим применением, занимают незначительную часть, что отражается в относительно невысоких показателях по созданию РИД и небольших объемах доходов от оказания научно-технических услуг. (1)

2. Информация о структурных подразделениях научной организации

1. Лаборатория экспериментальных моделей патологии когниции и эмоций.

Лаборатория создана в 2014 году с целью изучения нейробиологических и молекулярно-клеточных механизмов когнитивных и эмоциональных нарушений на экспериментальных моделях:

• исследование механизмов шизофрении в процессе нейроразвития с целью выявления надежных биомаркеров на ранней стадии и создания превентивной терапии шизофрении с использованием экспериментальной модели Poly 1:C x Disc1-L100P;

• исследование роли синаптического протеина, кальсинтенин-2 (calsyntenin-2; Clstn2) в нейробиологических механизмах нарушения различных аспектов когнитивной деятельности с использованием экспериментальной модели Clstn2-KO генетической линии мышей;

• изучение нейробиологических механизмов памяти страха в норме и при её нарушении на PDE4B-M220T генетической линии мышей;

• Исследование молекулярно-клеточных и нейробиологических механизмов маниакально-депрессивного расстройства на Disc1-Q31L генетической линии мышей.

2. Лаборатория экспериментальных моделей нейродегенеративных процессов.

057406

Лаборатория создана в 2014 году с целью изучения следующих механизмов нейродегенеративных процессов на анимальных моделях:

• нейрогенез и нейрональный апоптоз;

• аутофагия в регуляции нейродегенеративных процессов;

• нейротрофические факторы в патогенезе нейродегенеративных расстройств;

• нейропротекторная активность психотропных препаратов, оказывающих влияние на когнитивные дефициты при нейродегенеративных заболеваниях.

3. Лаборатория термофизиологии.

Научная специализация:

• исследование нейрогеномных механизмов формирующей роли температурного афферентного сигнала и вовлеченности TRP ионных каналов в регуляции взаимодействия физиологических реакций при холодовых воздействиях на организм в норме и при артериальной гипертензии (АГ);

• поиск новых путей коррекции нарушений физиологических функций (метаболических, иммунных и кардиоваскулярных) при АГ.

4. Лаборатория регуляции адаптационных процессов.

Научная специализация:

• анализ функционирования систем естественной защиты миокарда (пре-и постконди-ционирование при АГ). Формирование стратегий защиты миокарда при постстрессорной ишемии и возможном развитии инфаркта.

• оценка участия метиларгининов в регуляции функций эндотелия при развитии ишемической атаки в условиях снижения биодоступности оксида азота и возможности сохранения функций миокарда с использованием пре- и постконди-ционирования.

5. Лаборатория физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики.

Организована в 2013 году.

Научная специализация:

• исследование клеточных механизмов увеличения толерантности головного мозга к ишемии при использовании гиперкапнической гипоксии;

• оценки сдвигов коагуляционного гемостаза при различных режимах гипоксических, гиперкапнических и температурных воздействий.

3. Научно-исследовательская инфраструктура

Дорогостоящее высокотехнологичное оборудование:

1. Оборудование для иммуногистохимического и иммуноферментного анализа: микротом-криостат Cryo3-базовая модель с принадлежностями (Histosafe, Китай); Микротом-криостат HM 560 MICROM; микроскоп медико-биологический Nikon Eclipse Ci (Nikon, Китай); Универсальный исследовательский микроскоп Axioplan 2; Мультимодальный планшетный ридер LB 941; Конфокальный лазерный сканирующий микроскоп LSM 510 META.

057406

2. Оборудование для поведенческого фенотипирования: автоматизированный программно-аппаратный комплекс для изучения поведения мышей и крыс в стандартных лабораторных тестах EthoVision XT (Noldus, Нидерланды). Система IntelliCage (TSE Systems GmbH, Germany) для индивидуального трекинга эмоционального, когнитивного поведения и суточных ритмов у экспериментальных животных при решении ряда задач, установки Gemini Avoidance System, SR-Lab Startle Response System, Place Preference (San Diego Instruments, США).

Основные научные результаты:

1. Установлено, что дефицит синаптического белка (кальсинтенин-2) приводит к гиперактивности, дефициту пространственного обучения и памяти у Clstn2-KO мышей, что сопровождается пониженной плотностью тормозных вставочных нейронов в гиппокампе и коре головного мозга.

В структурах головного мозга у Clstn2-KO мышей отмечена пониженная экспрессия фермента - глутамат декарбоксилазы-65 (GAD65) и функциональный дефицит, регистрируемый in vitro на пирамидальных клетках гиппокампа. Полученные данные впервые продемонстрировали роль кальсинтенин-2 в когнитивных функциях. Выявлены ГАМКергические механизмы, вовлечённые в нарушения когнитивных функций у Clstn2-KO мышей.

2. Впервые получены данные о способности антибиотика с нейропротекторной активностью цефтриаксона нормализовать когнитивные дефициты и достоверно ослаблять выраженность нейро-дегенеративных изменений в черной субстанции (substantia nigra, SNc) и гиппокампе в рамках анимальной фармакологической модели болезни Паркинсона. Работа выполнена совместно с учеными Тайваня из Chung Shan Medical University (группа профессора Ho Y.-J.)

4. Общая площадь опытных полей, закрепленных за учреждением. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»

Информация не предоставлена

5. Количество длительных стационарных опытов, проведенных организацией за период с 2013 по 2015 год. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»

Информация не предоставлена

6. Показатели деятельности организаций по хранению и приумножению предметной базы научных исследований

В 2014 году в виварий НИИФФМ транспортированы из Канады 5 генетических линий мышей, являющихся моделями психических расстройств (Disc1-Q31L, Disc1-L100P, PDE4B-M220T, Clstn2-KO; C57BL/6J).

057406

Поступление новых генетических линий осуществлено при сотрудничестве с биоцентром RIKEN (Japan), НИИ им. С. Люнинфельда (Канада) и Университетом Британской Колумбии (Канада).

Получены линии:

DISC1-L100P-/- генетическая модель шизофрении.

DISC1-Q31L-/- генетическая модель депрессии/биполярного расстройства.

PDE4B-M220T-/- генетическая модель посттравматического стрессового расстройства.

CALSYNTENIN-2 KNOCKOUT (CLSTN2-KO-/-) - генетическая модель аутизма.

C57BL/6J - контрольная линия.

Линия DISC1-L100P: 5 самок, 5 самцов (дата рождения: 9 мая, 2014); линия DISC1-Q31L: 5 самок, 5 самцов (дата рождения: 7 мая 2014; 8 апреля 2014); линия PDE4B-M220T: 4 самца (дата рождения 1 мая 2014, 8 января 2014); 3 самки (дата рождения 1 мая 2014), линия Clstn2-KO: 5 самцов, 5 самок (дата рождения 10 мая 2014; 4 апреля 2014), WT (C57BL/6Clrn): 5 самок, 5 самцов (дата рождения 24 марта, 2014). Все линии созданы на генетическом бэкграунде линии C57BL/6J; на момент транспортировки (середина июня, 2014) возраст мышей был от 6 недель до 3 месяцев. (Цвет шерсти - чёрный, вес: 20-30 гр.)

Назначение коллекции - формирование и сохранение биомоделей нейропсихических расстройств и заболеваний для исследований нейробиологических и молекулярно-клеточных механизмов пси-хопатологий, разработки методов ранней диагностики, превенции и коррекции; поддержание научно-коммерческих взаимодействий.

7. Значение деятельности организации для социально-экономического развития соответствующего региона

Исследуются возможности новых фармакологических подходов к лечению социально-значимых заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Изучаются молекулярно-клеточные механизмы, вовлеченные в обучение и память, на генетических экспериментальных моделях шизофрении, депрессии, биполярного расстройства, постттравматического стрессового расстройства, аутизма. Результаты экспериментальных исследований вносят существенных вклад в изучение этиологии и патогена указанных заболеваний и являются базой для формирования новых подходов к коррекции патологических состояний и поиска новых лекарственных препаратов.

8. Стратегическое развитие научной организации

Миссия института на протяжении последних 10 лет – создание мощной современной экспериментальной (специализированные ла-боратории) и клинической («А1-Клиника») платформы изучения интимных мозговых патогенетических механизмов развития патологии эмоций, когниции и поведения, разработка современных высокоэффективных методов нейрофармакотерапии, терапевтических нейротехнологий неинвазивной стимуляции головного мозга для лечения пациентов с нейропсихиатрическими, нейродегенеративными

057406

и психосоматическими заболеваниями на основе принципов доказательной и прецизионной медицины. Стратегия развития, выбранная учреждением, нацелена на укрепление лидерских позиций НИИФФМ в области нейропсихиатрии на карте России и узнаваемости в мировом пространстве. В 2013–2015 годах выполнена ревизия направлений научной деятельности института, проведена соответствующая внутренняя реструктуризация, оптимизирован кадровый состав, получены значительные средства внебюджетного финансирования на научно-клиническую деятельности (гранты), значительно расширена научно-клиническая материальная база, инфраструктура комплекса зданий и площади поддерживается в надлежащем состоянии. Все это позволяет развивать и масштабировать деятельность института по выполнении своей основной миссии в трансляционной медицине.

Интеграция в мировое научное сообщество

9. Участие в крупных международных консорциумах (например - CERN, ОИЯИ, FAIR, DESY, МКС и другие) в период с 2013 по 2015 год

Информация не предоставлена

10. Включение полевых опытов организации в российские и международные исследовательские сети. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»

Информация не предоставлена

11. Наличие зарубежных грантов, международных исследовательских программ или проектов за период с 2013 по 2015 год

1. Договор о сотрудничестве с Центром по изучению раковых заболеваний, 2й госпиталь Университета Шэндонг, Китай. В НИИФФМ проводится оценка антипсихотических эффектов пептида DISC1 x D2R на экспериментальных моделях шизофрении – DISC1-L100P-/- и Материнская иммунная активация x DISC1-L100P+/- с целью доклинической валидации данного пептида как ан-типсихотика нового поколения. Введение нейропептида Disc1xD2R в период эмбирогенеза (с 10 по 18 дни пренатального развития, внутрибрюшинно, 3 наномоль/г) корректировало дефицит престимульного торможения у взрослых самок, но не оказывало действия на Disc1-L100P самцов.

2. Международный билатеральный российско-тайваньский грант, РФФИ-MOST, Россия и Тайвань. Организация-партнер на Тайване - Chung Shan Medical University (Taichung, Taiwan R.O.C.), «Изучение механизмов нейропротекции и восстановления когнитивных функций цефтриаксоном на анимальных моделях болезни Паркинсона».

Цель этапа 2015 года - изучение возможностей коррекции цефтриаксоном когнитивных дефицитов и нейродегенеративных изменений на животных моделях болезни Паркинсона с фармакологически вызванной дегенерацией дофаминовых нейронов, а также исследование когнитивных функций у мышей трансгенной линии B6.Cg-Tg(Prnp-

057406

SNCA*A53T)23Mkle/J с генетически обусловленными паркинсоноподобными нарушениями. Впервые показана высокая эффективность сочетанного лечения цефтриаксоном с эритропоэтином для коррекции поведенческих и нейрональных дефицитов в рамках фармакологической модели болезни Паркинсона, которая значимо превосходит эффективность изолированного действия этих препаратов. Уже в молодом возрасте обнаружены значимые изменения когнитивных функций у мышей линии B6.Cg-Tg с оверэкспрессией альфа-синуклеина при помощи теста Барнс.

НАУЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗАЦИИ

Наиболее значимые результаты фундаментальных исследований

12. Научные направления исследований, проводимых организацией, и их наиболее значимые результаты, полученные в период с 2013 по 2015 год

VIII. Медицинские науки

Исследование фундаментальных основ жизнедеятельности в норме и при патологии

66. Интегративные основы деятельности головного мозга в норме и при патологии.

1. Получены оригинальные данные на фармакологической модели болезни Паркинсона (БП) при исследовании когнитивных отклонений у крыс. В рамках данной модели крысам стереотаксически производят микроинъекции 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП), селективного токсина дофаминергических нейронов, в черную субстанцию (SNc), что приводит к повреждению дофаминергической нигростриатальной системы и нарушениям, сходные с наблюдаемыми при БП. После введения МФТП у крыс зафиксированы нарушения распознавания объектов и рабочей памяти, в то время как показатели зрительно-пространственного внимания не были изменены. Впервые показано, что антибиотик с нейропротекторной активностью цефтриаксон нормализует когнитивные дефициты у крыс после введения МФТП, и эффект цефтриаксона сопровождался значительным снижением выраженности нейродегенеративных изменений в черной субстанции и гиппокампе. Получены данные об усилении нейропротекторных эффектов при совместном применении цефтриаксона и гормона эритропоэтина. Комбинированное использование этих препаратов снижало выраженность когнитивных дефицитов и нейродегенеративных изменений в мозге в значительно большей степени, чем при их раздельном применении.

Исследован механизм нейрогенеза при нейротравме, который запускается через Na+-K+-2Cl−котранспортер. Было показано, что изоформа котранспортера NKCC1, которая экспрессируется в нейронах и астроглии, играет важную роль в инициации нейрогенеза при нейротравме через сигнальные пути, включающие фосфорилирование CREB и экспрессию HIF-1α.

Изучен вклад нейродегенеративных изменений, обусловленных старением и стрессом, на восприятие и обработку социально значимых сигналов у крыс с помощью функцио-

057406

нальной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Впервые обнаружены изменения в реакции центров вторичной обработки ольфакторной информации в рамках модели фармакологически вызванного ускоренного старения (длительное введение Д-галактозы). Продемонстрированы нарушения в различении социально значимых запаховых стимулов у животных, подвергавшихся хроническому стрессу вследствие длительного введения физиологического раствора. Результат получен в рамках международного сотрудничества с учеными Тайваня.

Публикации:

1. Ho S.C., Hsu C.C., Yu C.H., Huang W.N., Tikhonova M.A., Ho M.C., Hung C.S., Amstislavskaya T.G., Ho Y.J. Measuring attention in a Parkinson's disease rat model using the 5-arm maze test // Physiol-ogy & Behavior. 2014. Vol. 130. Pp 176-181. DOI 10.1016/j.physbeh.2014.03.017

2. Ho S.C., Hsu C.C., Pawlak C.R., Tikhonova M.A., Lai T.J., Amstislavskaya T.G., Ho Y.J. Effects of ceftriaxone on the behavioral and neuronal changes in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model // Behavioural Brain Research. 2014. Vol. 268. Pp 177-184. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.022.

3. Huang C.K., Chang Y.T., Amstislavskaya T.G., Tikhonova M.A., Lin C.L., Hung C.S., Lai T.J., Ho Y.J. Synergistic effects of ceftriaxone and erythropoietin on neuronal and behavioral deficits in an MPTP-induced animal model of Parkinson's disease dementia // Behavioural Brain Research. 2015. Vol. 294. Pp 198-207.

4. Lu K.T., Huang T.C., Wang J.Y., You Y.S., Chou J.L., Chan M.W., Wo P.Y., Amstislavskaya T.G., Tikhonova M.A., Yang Y.L. NKCC1 mediates traumatic brain injury-induced hippocampal neurogenesis through CREB phosphorylation and HIF-1α expression // Pflugers Arch. 2015. Vol. 467. Pp 1651-1661. DOI: 10.1007/s00424-014-1588-x. http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00424-014-1588-x

5. Tikhonova M.A., Romaschenko A.V., Akulov A.E., Ho Y.J., Kolosova N.G., Moshkin M.P., Amsti-slavskaya T.G. Comparative study of perception and processing of socially or sexually significant odor information in male rats with normal or accelerated senescence using fMRI // Behavioural Brain Research. 2015. Vol. 294. Pp 89–94.

2. На генетически модифицированных линиях мышей – DISC1-L100P (модель шизофреноподобдного поведения), DISC1-Q31L (модель депрессивноподобного поведения), Clstn2-KO (модель аутизм-подобного поведения), а также на крысах SHR (модель синдрома дефицита внимания, СДВГ) исследованы молекулярные корреляты поведения как в норме (фундаментальные процессы исследовательской активности), так и при патологиях. Показано, что точечные мутации DISC1-Q31L и DISC1-L100P, вызывают специфические нарушения межбелковых взаимодействий с гликоген синтаз киназа-3 (GSK-3), фосфодиэстеразой-4B (PDE4B), и дофаминовыми рецепторами 2го типа (D2R), DISC-L100P снижает на 50% взаимодействие с GSK-3, повышая его ферментативную активность, в то время как DISC1-Q31L мутация полностью блокирует взаимодействие с GSK-3, и как

057406

следствие, приводит к проявлению либо шизофреноподнобных, либо депрессивноподобных эндофенотипов у мышей. Дефицит синаптического белка (кальсинтенин-2) приводит к гиперактивности, дефициту пространственного обучения и памяти у Clstn2-KO мышей, что сопровождается пониженной плотностью тормозных вставочных нейронов в гиппокампе и коре головного мозга. В головном мозге у Clstn2-KO мышей наблюдалось пониженная экспрессия фермента - глутамат декарбоксилазы-65 (GAD65) и функциональный дефицит, регистрируемый in vitro на пирамидальных клетках гиппокампа. Впервые выявлена роль кальсинтенин-2 в ГАМКергических механизмах, опосредующих нарушение когнитивных функций на генетической линии мышей – Clstn2-KO. Показана взаимосвязь между исследовательской активностью мышей линии C57BL/6J, системой самовознаграждения и повышенной экспрессией генов - нейрональный сенсор кальция 1го типа (NCS-1) и дофаминовых рецепторов 2го типа (D2R) в областях CA3, зубчатой фасции гиппокампа и прилежащем ядре головного мозга. При исследовании ультразвуковой вокализации (УЗВ) мышей обнаружено, что высокочастотная УЗВ сопровождает исследовательскую активность в условиях слабоосвещенного открытого поля («мягкое» воздействие среды), в то время как низкочастотная УЗВ наблюдается у животных в более стрессогенной среде, при избегании ярко-освещённого открытого поля («жесткое» воздействие среды). Продемонстрирована зависимость развития когнитивных интерференционных процессов (латентного торможения и угашения памяти о страхе) и их нарушений от генотипических особенностей поведения мышей и крыс.

Публикации:

Lipina, Tatiana V., Roder, John C. Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) Interactome and Schizophrenia // Eds: Lipina, TV; Roder, JC. // DRUG DISCOVERY FOR SCHIZOPHRENIA. – 2015. - Issue: 44. – Pp. 141-172 Серия книг: RSC Drug Discovery Series

Mun H-S., Saab B.J., Ng E., McGirr A., Lipina T.V., Gondo Y., Georgiou J., Roder JC. Self-directed ex-ploration provides a Ncs1-dependent learning bonus. // Sci Rep. 2015 Vol.5. Article 17697. DOI: 10.1038/srep17697.

Mun H-S., Lipina T.V., Roder J.C. Ultrasonic vocalizations in mice during exploratory behavior are con-text-dependent // Frontiers in Behavioral neuroscience. – 2015. –Vol. 9. – Article 316. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00316

Lipina T.V., Prasad T, Yokomaku D, Luo L, Connor S.A., Kawabe H., Wang Y.T., Brose N., Roder J.C., Craig A.M. Cognitive Deficits in calsyntenin-2 deficient mice associated with reduced GABAergic transmission. Neuropsychopharacology, 2015, 1-9

Dubrovina NI, Red'kina AV. Latent inhibition and extinction of a conditioned passive avoidance reaction in C57BL/6J and DBA/2J mice. Neurosci Behav Physiol. 2014. Vol 44. N1. Pp 107-112. DOI 10.1007/s 11055-013-9881-2.

3. Установлена сопряженность структурного паттерна содержания про- и противовоспалительных цитокинов у мышей линии C57BL/6J без иммунизации с различными типами поведения (агрессивное и депрессивноподобное). Активация иммунной системы эндоток-

057406

сином ЛПС вызывает увеличение содержания провоспалительных цитокинов, участвующих в психонейробиологических процессах развития различных форм поведения, в структурах мозга крыс с генетически обусловленной высокой агрессивностью. Показано иммунокорригирующее действие хронического (10-дневного) введения антидепрессанта пароксетина в низкой терапевтической дозе у мышей с депрессивноподобным состоянием и сниженной у них иммунной функцией.

Публикации:

Idova G., Alperina E., Plyusnina I., Gevorgyan M., Zhukova E., Kozhemyakina R., Shui-Wu W. Immune reactivity in rats selected for the enhancement or elimination of aggressiveness towards humans // Neuro-sci. Lett. – 2015. – V. 609. – P. 103-108.

Cheido Margarita, Idova Galina, Alperina Elizaveta. Dopamine D1- and D2-receptors in immunostimula-tion under activation of mu-opioid receptors in mice with different psychoemotional states. // Pharmacol-ogy and Pharmacy. 2014. Vol. 5. Pp. 43-48. DOI: 10.423/pp.2014.51008

Idova GV, Alperina EL, Plyusnina IF, Gevorgyan MM, Zhukova EN, Konoshenko My, Kozhemyakina RV and Yur,ev DV. Immune reactivity in rats with genetic predisposition to high and low aggressiveness toward humans. // Stress, Brain and Behavior. 2014. Vol. 1, P.20. no reviews

Alperina E., Zhukova E., Idova G., Kozhemyakina R., Cheido M. Effects of activation and blockade of serotonin 5-HT1A reseptors on the immune response in rats selected for different levels of aggressiveness // Pharmacology and pharmacy. – 2015. – Vol. 6. – P. 451-459.

Идова Г.В., Альперина Е.Л., Геворгян М.М., Жукова Е.Н., Маркова Е.В. Психонейроиммуномодуляция: изменение продукции цитокинов при агрессии. // Нейроиммунология. 2015. Т. 12, №1-2. С. 46-47.

Идова Г.В., Маркова Е.В., Геворгян М.М., Альперина Е.Л., Жукова Е.Н. Изменения продукции цитокинов клетками селезенки мышей линии C57BL/6J при агрессии, индуцированной социальным стрессом // Бюл. эксперим. биол. мед. 2015. Т. 160, № 11. С. 631-633.

67. Изучение механизмов психоэмоционального стресса и устойчивости к нему.

1. Впервые проведено исследование экспрессии генов термочувствительных TRP ионных каналов в функционально различных отделах гипоталамуса у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) в сравнении с нормотензивными крысами линии WAG. Выявлены различия в экспрессии генов термочувствительных TRP ионных каналов в функционально разных отделах гипоталамуса, что наблюдается вне зависимости от нормо- или гипертензивного состояния. У крыс обеих линий уровень мРНК Trpv1 и Trpa1 в заднем отделе гипоталамуса оказался выше, чем в переднем, а мРНК Trpm8 - в переднем выше, чем в заднем, что подчеркивает различное функциональное значение этих областей гипоталамуса в регуляции одной из важнейших висцеральных функций – поддержание температурного гомеостаза.

057406

Установлены различия в экспрессии генов термочувствительных TRP ионных каналов у нормо- и гипертензивных животных. У крыс с артериальной гипертензией уровень матричной РНК гена Trpv4 в заднем гипоталамусе выше, чем в переднем, и выше, чем у животных нормотензивной линии. У нормотензивных крыс этот показатель в переднем и заднем гипоталамусе одинаков. Уровень матричной РНК гена Trpm8 у крыс с артериальной гипертензией понижен по сравнению с этим показателем у нормотензивных крыс. Полученные новые факты позволяют рассматривать их как возможные молекулярные механизмы такой патологии как артериальная гипертензия.

Вставал вопрос, каким образом будут проявляться изменения в экспрессии генов термочувствительных TRP ионных каналов в эффекторных реакциях организма.

У крыс с артериальной гипертензией снижена чувствительность к агонисту ионного канала TRPM8. В термонейтральных условиях аппликация ментола не оказывает влияния на дыхательный коэффициент у гипертензивных животных в отличие от нормотензивных. У нормотензивных животных под влиянием активации ионного канала TRPM8 ментолом (без температурных изменений) наблюдается снижение дыхательного коэффициента, свидетельствующее об активации жирового обмена, тогда как активация ионного канала TRPM8 ментолом у гипертензивных животных не приводит к усилению обмена липидов. При охлаждении животных на фоне активации ионного канала TRPM8 его агонистом – ментолом термозащитные реакции организма претерпевали изменения у нормотензивных крыс, в то время как у гипертензивных достоверных различий обнаружено не было. Полученные данные свидетельствуют в пользу предположения о разной температурной чувствительности нормо- и гипертензивных крыс связанной, по-видимому, с изменениями в экспрессии гена ионного канала TRPM8 и, соответственно, различиями в представительстве этого канала.

Публикации

1. Voronova I.P. Tuzhikova A.A. Kozyreva T.V. Gene expression of thermosensitive TRP ion chan-nels in the rat brain structures: effect of adaptation to cold. Journal of Thermal Biology. - 2013.V.38, N 6, 300-304. doi:10.1016/j.jtherbio.2013.03.009

2. Kozyreva T. V. Participation of cold sensitive TRPM8 ion channel in modulation of metabolism and immune response. Frontiers in Immunology, 2013.

3. Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я., Храмова Г.М. Влияние фармакологической активации ион-ного канала TRPM8 на формирование терморегуляторных реакций при согревающем воздействии на организм. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. – 2013. Т. 152, №3, 310-314.

4. Kozyreva T. V., Tkachenko E. Ya., Potapova T. A. Voevoda M. I. Respiratory System Response to Local Cooling in Subjects with Single Nucleotide Polymorphism rs11562975 of the TRPM8 Tempera-ture-Sensitive Ion Channel Gene. Human Physiology T. 40, №2, с. 197-200. 2014.

057406

5. Kozyreva T. V., Voronova I. P. Involvement of Neurogenomic Regulation in Maintenance of Temperature Homeostasis in the Cold. Russian Journal of Genetics: Applied Research. Vol. 5, No. 6, pp.569–576, 2015. DOI: 10.1134/S2079059715060039

6. Kozyreva T.V., Meyta E.S., Khramova G.M. Effect of the sympathetic nervous system co-transmitters ATP and norepinephrine on thermoregulatory response to cooling. Temperature. V.2, N1, P1-8. 2015.

2. Изучено влияние блокады обратного захвата норадреналина в реперфузионном периоде на ве-личину инфаркта при локальной ишемии миокарда, в условиях ишемического пре- и посткондиционирования. Показано, что ишемическое прекондиционирование приводит к уменьшению накопления норадреналина в интерстиции миокарда. Блокада обратного захвата норадреналина у животных 4-й группы полностью нивелировала защитный эффект прекондиционирования. У животных 5-й группы нашего исследования ишемическое посткондиционирование способствовало уменьшению размера инфаркта миокарда, что согласуется с литературными данными.

В поиске способов фармакологической защиты миокарда при ишемии были сопоставлены эффекты полифенола ресвератрола и произведенного в НИИ органической химии СО РАН ресвератролозида. Ресвератрол (транс-3,5,4'-тригидроксистильбен – полифенол естественного происхождения, присутствующий в винограде, красном вине, кожуре орехов, принято считать веществом, оказывающим целительный эффект на сердечно-сосудистую систему и ведущим к так называемому «французскому парадоксу» – снижению риска развития сердечно сосудистых заболеваний несмотря на существенное потребление жира и курение. Исследовали защитный эффект однократного введения Ресвератролозида при острой ишемии миокарда в сравнении с действием агликона Ресвератрола (Sigma). Исследование продемонстрировало, что даже однократное введение Ре-свератрола и Ресвератролозида до начала ишемии приводит к статистически значимому уменьшению размера инфаркта миокарда после 30-минутной ишемии. Кардиопротекторное действие Ре-свератролозида было обнаружено впервые.

Публикации

1. Naumenko S.E., Latysheva T.V., Gilinsky M.A., Rogachev A.D., Komarova N.I., et al. Cardio-protective Effect of Resveratrol and Resveratroloside. Cardiovascular and Hematol. Agents Med. Chem. 2013. V. 11.- №3.- P. 207-210.

2. Sukhovershin RA, Gilinsky MA. The influence of acute renal injury on arginine and methylarg-inines metabolism. Renal Failure, 2013.- V.35.- №10.- P.1404-1411.

3. Naumenko S.E., T.V.Latysheva T.V., Gilinskii M.A. Myocardial serotonin during ischemia under conditions of ischemic preconditioning. Bull. Exp. Biol. Med. (Springer). 2014.-V.7,- P. 459-461.

4. Гилинский М.А., Суховершин Р.А., Черканова М.С. Метиларгинины у мышей при развитии экспериментального атеросклероза. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 2015, т. 160, №7, с.17-20

057406

5. Gilinsky M.A., Sukhovershin R. A., and Cherkanova M. S. Methylarginines in Mice with Experi-mental Atherosclerosis. Bulletin of Exp.Biol. and Med. (Springer)., 2015, 160(1), 13-16.

3. При исследовании ультраструктурных особенностей становления и функционирования предсердных миоцитов на ключевых этапах онтогенеза у крыс в норме и при наследственной гипертензии показано следующее. У эмбрионов (18-суточных) на фоне незавершенного морфогенеза предсердий в миоэндокринных клетках активно формируются, накапливаются и растворяются секреторные гранулы, содержащие натрийуретические пептиды. На всех изученных этапах онтогенеза у гипертензивных крыс НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией в миоэндокринных клетках численная плотность гранул выше и качественный со-став их более разнообразный, чем у нормотензивных животных. Морфологические признаки гиперсекреции натрийуретических пептидов, выявленные у эмбрионов и у 12- и 21-дневных гипертензивных крысят, предшествуют генетически запрограммированному повышению артериального давления, которое регистрируется на 2-м месяце жизни. У взрослых гипертензивных крыс на фоне высокого артериального давления гипертрофические и дегенеративные изменения миоцитов сопровождаются избыточным накоплением крупных секреторных гранул, содержащих натрийуретические пептиды.

Стресс и генетическая предрасположенность признаются основными факторами риска развития артериальной гипертонии. Изменение концентрации атриального натрийуретического пептида (АНП) в периферической крови и оценивалось на ультраструктурном уровне - определялась сек-реторная активность кардиомиоцитов предсердий у нормо- и гипертензивных крыс в условиях иммобилизационного стресса.

Показано, что в условиях непродолжительного иммобилизационного стресса выделение гормонов из миоэндокринных клеток у нормо- и гипертензивных крыс подавляется. Пептиды накапливаются в цитоплазме в многочисленных крупных секреторных гранулах. Концентрация атриального натрийуретического пептида в крови при этом понижается в 6 раз, что способствует реализации стресс-реакции.

У крыс с наследственной гиперчувствительностью к стрессу и стойкой гипертензией синтез, накопление и секреция гормонов в миоэндокринных клетках предсердия в покое усилены. Концентрация атриального натрийуретического пептида в крови достоверно выше, чем у нормотензивных крыс. При стрессе у гипертензивных крыс на фоне более высокой концентрации атриального натрийуретического пептида в крови и в миоэндокринных клетках реактивность этой системы слабее, чем у нормотензивных животных.

Ультраструктурные особенности миоэндокринных клеток предсердия и их секреторного аппарата адекватно отражают эндокринную активность сердца при разных функциональных состояниях организма и проясняют механизм изменения концентрации гормонов в крови. Натрийуретические пептиды сердца как гипотензивное звено регуляции водно-солевого

057406

баланса принимают участие в поддержании стойкой наследственной гипертензии и в реализации стресс-реакций, сопровождающихся подъемом артериального давления.

Публикации

1. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф., Курганов С.А. Ультраструктурная оценка секреторной активности миоэндокринных клеток сердца // Цитология, 2013. – Т. 55, №8. - С. 539-547.

2. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф. Возрастные структурно-функциональные особенности миоэндокринных клеток сердца у крыс в норме и при наследственной гипертензии // Онтогенез. 2013. – Т. 44, № 2. – С. 77-90.

3. Максимов В.Ф., Коростышевская И.М., Курганов С.А., Маркель А.Л., Руденко Н.С., Якобсон Г.С. Изменения миоэндокринных клеток правого предсердия при гипертензии и после снижения артериального давления в эксперименте // Цитология. 2014. – Т. 56, № 10. – С. 725 – 734.

4. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф., Руденко Н.С. Натрийуретический пептид С-типа: что это, где и зачем? // Российский физиологический журнал им. Н.И. Сеченова, 2015. – Т. 101, №5. – С. 515-524.

5. Maksimov V.F., Korostyshevskaya I.M., Kurganov S.A., Markel A.L., Rudenko N.S., Jakobson G.S. Changes in myoendocrine cells in rat right atrium at hypertension and during pharmacological low-ering of blood pressure // Cell and Tissue Biology, 2015. – Vol. 9, N 1. – P. 30-39.

13. Защищенные диссертационные работы, подготовленные период с 2013 по 2015 год на основе полевой опытной работы учреждения. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».

Информация не предоставлена

14. Перечень наиболее значимых публикаций и монографий, подготовленных сотрудниками научной организации за период с 2013 по 2015 год

Публикации 2013 -2015 годы

1. Gupta R., Shea J., Scafe C., Shurlygina A., Rapoport N. Polymeric micelles and nanoemulsions as drug carriers: Therapeutic efficacy, toxicity, and drug resistance. // J Control Release. 2015. Vol. 28, N 212. Pp. 70-77. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.06.019

2. Mun H-S.. Saab B.J.. Ng E.. McGirr A.. Lipina T.V.. Gondo Y.. Georgiou J. Roder JC.. Self-directed exploration provides a Ncs1-dependent learning bonus. // Sci Rep. 2015 Vol.5. Article 17697. doi:10.1038/srep17697

3. Lu K.T., Huang T.C., Wang J.Y., You Y.S., Chou J.L., Chan M.W., Wo P.Y., Amstislavskaya T.G., Tikhonova M.A., Yang Y.L. NKCC1 mediates traumatic brain injury-induced hippocampal neurogenesis through CREB phosphorylation and HIF-1α expression //

057406

Pflugers Arch. – 2015. – Vol. 467, N8. – Pp. 1651-1661. DOI: 10.1007/s00424-014-1588-x. http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00424-014-1588-x

4. Ko Meng Chang, Lee Min Chong, Amstislavskaya T.G., Tikhonova M.A., Yang Yi-Ling, Lu Kwok-Tung. Inhibition of NKCC1 Attenuated Hippocampal LTP Formation and Inhibitory Avoidance in Rat // PLOS ONE. 2014. Vol. 9, Issue 11. e106692. doi: 10.1371/journal.pone.0106692. eCollection 2014

5. Pavlov S.V., Reva N.V., Loktev K.V., Tumyalis A.V., Korenyok V.V., Aftanas L.I. The temporal dynamics of cognitive reappraisal: Cardiovascular consequences of downregulation of negative emotion and upregulation of positive emotion. // Psychophysiology. 2014. Vol 51. N 2. Pp 178-186. DOI:10.1111/psyp.12159

6. Huang C.K.. Chang Y.T., Amstislavskaya T.G.. Tikhonova M.A.. Lin C.L.. Hung C.S.. Lai T.J.. Ho Y.J. Synergistic effects of ceftriaxone and erythropoietin on neuronal and behavioral deficits in an MPTP-induced animal model of Parkinson's disease dementia // Behav. Brain Res. – 2015. – Vol. 294. – P. 198-207. doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.011

7. Knyazev G.G. EEG correlates of self-referential processing // Front Hum Neurosci. – 2013. – Vol. 7. – Article. 264. http://doi.org.secure.sci-hub.cc/10.3389/fnhum.2013.00264

8. Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and resting-stage EEG activity. Neuroscience. 2015. Vol. 284. P. 513–521. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.030

9. Pavlov SV, Reva NV, Loktev KV, Korenyok VV, Aftanas LI. Impact of long-term meditation practice on cardiovascular reactivity during perception and reappraisal of affective images. Int J Psychophysiol. 2015. – 95(3): 363-371. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.01.002

10. Voronova I.P., Tuzhikova A.A., Kozyreva T.V. Gene expression of thermosensitive TRP ion channels in the brain structures: effect of adaptation to cold // Journal of Thermal Biology. 2013. Т. 38. № 6. С. 300-304. https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2013.03.009

Монографии 2013 – 2015 годы

1. Drug Discovery for Schizophrenia. Editors: T.V. Lipina and J.C. Roder, Royal Society of Chemistry (RSC) Publishing. 2015. 286 p. Print ISBN: 978-1-78262-026-6; PDF eISBN:978-1-78262-249-9; EPUB eISBN: 978-1-78262-504-9; DOI: 10.1039/9781782622499

2. Korolenko T.A, Johnston T.P. Aspartate Protease cathepsin D in liver and heart injury, pathophysiology and therapy. In: Horizons in World Cardiovascular Research. Editor: Eleanor H. Bennington. Nova Publishers, USA, 2015. Volume 8, pp. 33-56. ISBN: 978-1-63482-551-1. https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=54410

3. Korolenko T.A., Johnston T.P., Kisarova Y.A., and Cherkanova M.S. UP-regulation of matrix methalloproteases in cancer and atherosclerosis, role of inflamation. In: Matrix Metalloproteinases (MMPs), Classification, Molecular Mechanisms And Roles in Disease, Nova Publishers, USA, 2015, 26 p

4. Johnston T.P., Korolenko T.A. Statin treatment in experimental lipemia and atherosclerosis. What is the similarity and difference with humans. In: Statins: Medical Uses, Mechanisms of Action, and Clinical Outcomes. NovaPublishers, USA, 2015, pp. 2-27. Editor: Eric R. Travers. ISBN: 978-1-63463-057-3

5. Fedoseeva L.A., Antonov E.V., Klimov L.O., Dymshits G.M., Markel A.L. Function of the renin-angiotensin- aldosterone system in the ISIAH rats with stress-sensitive arterial hypertension Renin-Angiotensin System: Physiology, Role in Disease and Health Implications Nova Science Publishers, 2013

6. Bazanova O.M. Individual alpha activity indices and neurofeedback. In Chris Forsythe et al. (Eds.) Russian Cognitive Neuroscience: Historical and Cultural Context. N.Y.: CreateSpace Independent Publish-ing, 2015. P.395-422

15. Гранты на проведение фундаментальных исследований, реализованные при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда и другие

Общее количество грантов за 2013 – 2015 гг., относящихся к референтной группе «Фундаментальная медицина», - 6.

1. РФФИ. Душкин М. И. Роль макрофаг/пенистых клеток в трансдукции сигнала, направленного на купирование воспаления.11-04-00552-а, 2011 – 2013 гг. Финансирование – 1580 тысяч рублей.

2. РФФИ. Гилинский М.А. Патофизиологические механизмы эндогенной регуляции биодоступности оксида азота. 13-04-01079, 2013-2015 гг. Финансирование – 1670 тысяч рублей.

3. РФФИ. Даниленко К.В. Доступ к электронным научным информационным ресурсам зарубежных издательств. № 13-00-14301 ИР, 2013 г. Финансирование – 645,243 тысяч рублей.

4. РФФИ. Козырева Т.В. Холодочувствительный ионный канал TRPM8 в регуляции термозащитных и иммунных реакций организма в норме и при артериальной гипертензии. 14-04-00700, 2014 – 2016 гг. Финансирование – 1400 тысяч рублей.

5. РФФИ. Тихонова М.А. Экспериментальное исследование нейрофизиологических механизмов действия цефтриаксона и его нейропротекторных эффектов на когнитивные нарушения при старении. 15-04-05593, 2015 – 2017 гг. Финансирование – 1980 тысяч рублей.

6. РФФИ. Амстиславская Т.Г. Изучение механизмов нейропротекции и восстановления когнитивных функций цефтриаксоном на анимальных моделях болезни Паркинсона. 15-54-52029, 2015 – 2017 гг. Финансирование -1700 тысяч рублей.

16. Гранты, реализованные на основе полевой опытной работы организации при поддержке российских и международных научных фондов. Заполняется орга-

057406

низациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».

Информация не предоставлена

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Наиболее значимые результаты поисковых и прикладных исследований

17. Поисковые и прикладные проекты, реализованные в рамках федеральных целевых программ, а также при поддержке фондов развития в период с 2013 по 2015 год

Информация не предоставлена

Внедренческий потенциал научной организации

18. Наличие технологической инфраструктуры для прикладных исследований

Информация не предоставлена

19. Перечень наиболее значимых разработок организации, которые были внедрены за период с 2013 по 2015 год

Информация не предоставлена

ЭКСПЕРТНАЯ И ДОГОВОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ

Экспертная деятельность научных организаций

20. Подготовка нормативно-технических документов международного, межгосударственного и национального значения, в том числе стандартов, норм, правил, технических регламентов и иных регулирующих документов, утвержденных федеральными органами исполнительной власти, международными и межгосударственными органами

Информация не предоставлена

Выполнение научно-исследовательских работ и услуг в интересах других организаций

21. Перечень наиболее значимых научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ и услуг, выполненных по договорам за период с 2013 по 2015 год

Информация не предоставлена

Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении (представляются по желанию организации в свободной форме)

22. Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении, а также информация, которую организация хочет сообщить о себе дополнительно

В 2013-2015 гг. сотрудниками института опубликована 181 статья. Все статьи аффилированы с институтом и индексированы в Web of science. Из них 142 статьи опубликованы в журналах из Web of science Core collection и 41- в журналах архива WoS Medline.

Индекс Хирша 7 и выше в Web of science имеют 17 сотрудников института и 25 сотрудников - по данным РИНЦ.

Заведующая лабораторией термофизиологии д.б.н., профессор Т.В. Козырева – член Комиссии «Сравнительная физиология» (Группа термофизиологии) Международного физиологического общества (The Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences - IUPS).

Заместитель директора НИИФФМ по научной работе д.б.н. Т.Г. Амстиславская – член Японского нейронаучного общества (Japan Neuroscience Society), Международного общества стресса и поведения (International Stress and Behavior Society -ISBS).

Заведующая лабораторией экспериментальных моделей нейродегенеративных процессов к.б.н. М.А. Тихонова - член Японского нейронаучного общества (Japan Neuroscience Society), Международного общества стресса и поведения (International Stress and Behavior Society -ISBS).

Главный научный сотрудник лаборатории экспериментальных моделей нейродегенеративных процессов д.м.н. Т.А. Короленко – член Международного Протеолизного Общества (International Proteolysisi Society - IPS), Европейской группы по изучению лизосомных болезней человека (ESGLD), Редакционного Совета Croatian Medical Jurnal Terra Medika, рецензент в международных журналах: Carbohyd. Polymers (Elsevier), Histochem. Cytochem., Braz.J. Microbiol.

ФИО руководителя Л. И. Афтанас Подпись

Дата 22.03.2016