

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 612.062:579.842.11:612.828

ГЛАДКОВА
Жанна Анатольевна

**ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
СТРУКТУР ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА И ИХ ЗНАЧИМОСТЬ В
РЕАЛИЗАЦИИ ВИТАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ЭНДОТОКСИНЕМИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск 2023

Научная работа выполнена в государственном научном учреждении «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Научный руководитель: **Пашкевич Светлана Георгиевна**, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией нейрофизиологии государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Официальные оппоненты: **Висмонт Франтишек Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Пашковская Ирина Дмитриевна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

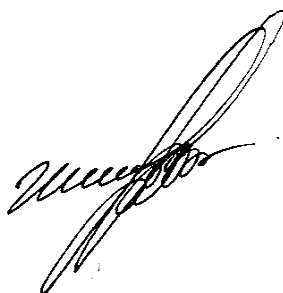
Оппонирующая организация: Белорусский государственный университет

Защита состоится «7» декабря 2023 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций К 01.36.01 при государственном научном учреждении «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220012, г. Минск, ул. Академическая, 28; e-mail: khrustaleva.lir@gmail.com; тел/факс: 8 (017) 378-16-30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси».

Автореферат разослан « 2 » ноября 2023 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат биологических наук



Т. А. Хрусталева

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти людей во всем мире, ежегодно унося жизни более 17 миллионов человек [World Health Organization, 2021]. В связи с увеличением средней продолжительности жизни и старением населения частота встречаемости ССЗ и нейродегенеративной патологии увеличивается [Roewe W., 2005; Миронова Е. С., 2020]. В отечественных и зарубежных научных публикациях сообщается, что эндотоксин *Escherichia coli* (*E. coli*), поступающий из кишечника в кровоток в значительном количестве, может являться пусковым фактором развития ряда сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [Braak H., 2004; Мякотных В. С., 2020]. Изменение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и последующее развитие бактериальной эндотоксинемии способствуют возникновению и развитию расстройств в деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС). Транслокация бактериального эндотоксина из кишечника в кровеносное русло рассматривается как возможный триггер системного воспаления при хронической сердечной недостаточности [Sandek A. et al, 2012; Rogler G. et al, 2014; Pasini E., 2016; Афинеевская А. Ю., 2020]. И хотя регуляция ССС на уровне ствола мозга хорошо изучена, однако сведения о характере влияния бактериальных эндотоксинов на импульсную активность нейронов структур продолговатого мозга и ее значимости в деятельности ССС при бактериальной эндотоксинемии практически отсутствуют.

Диссертационное исследование посвящено выяснению особенностей морфофункциональных изменений нейронов структур продолговатого мозга и их значимости в реализации витальных процессов в условиях бактериальной эндотоксинемии. Выявление причин, приводящих к нейродегенерации, понимание центральных механизмов регуляции работы ССС при бактериальной эндотоксинемии будут способствовать разработке новых методов, способов диагностики, профилактики, раннего выявления сердечно-сосудистой и неврологической патологии, что также позволит не только ее своевременно предупреждать, но и осуществлять эффективную лекарственную терапию.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. № 190 (п. 4 Медицина и фармация). Диссертационная работа выполнена в рамках проводимых научно-исследовательских работ государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»:

подзадание «Анализ проблемы нейропластичности в модели гиппокампа с применением интерфейсных элементов мониторинга функций нейронов в экстремальных условиях» задания 3.3.03 «Анализ сигнальных механизмов функционирования и интеграции гетерогенных структур мозга в условиях внешних и внутренних модулирующих воздействий и разработка технологий их коррекции при патологии» (2014–2015, № государственной регистрации 20140899) государственной программы научных исследований «Конвергенция» (2011–2015); договор на проведение научно-исследовательской работы № 5Б/2015 «В модели на животных определить условия аномальных сдвигов глубокой температуры тела на повторные введения раствора ацетилсалициловой кислоты с эндотоксином в полость носа крыс и предложить способы коррекции этих состояний» с государственным учреждением «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии» в рамках задания «Разработать и внедрить методы комбинированного лечения пациентов с аспириновой триадой» государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» подпрограммы «Хирургия» (2015, № государственной регистрации 20151339); грант Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № Б17М–048 «Сопоставление соматического и висцерального статуса у нормо- и гипертензивных крыс в условиях экспериментальной эндотоксемии» (2017–2019, № государственной регистрации 20171071); задание 3.09 «Исследование пространственной организации нейронных сетей в трехмерных моделях для инициации механизмов пластичности при нейродеструктивных процессах» государственной программы научных исследований «Конвергенция 2020» подпрограммы «Объединение» (2016–2020, № государственной регистрации 20161765); задание 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» (2016–2020, № государственной регистрации 20171292).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выяснить особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в изменении частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, температуры тела, длительности латентного периода ноцицептивной реакции у крыс при бактериальной эндотоксинемии.

Задачи исследования:

1. Оценить характер изменений спонтанной электрической активности нейронов структур продолговатого мозга, частоты сердечных сокращений,

температуры тела у крыс как после внутривенного, так и после интраназального введения липополисахарида *E. coli* в различных дозах.

2. Изучить влияние как внутрибрюшинного, так и хронического интраназального введения бактериального эндотоксина на уровень систолического артериального давления и длительность латентного периода ноцицептивной реакции у крыс.

3. Исследовать гистоструктурные изменения в нейронах ядра солитарного тракта, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга крыс после хронической аппликации липополисахарида *E. coli* на слизистую оболочку полости носа.

4. Выяснить особенности изменений спонтанной электрической активности нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, температуры тела на действие бактериального эндотоксина в условиях предварительного введения в организм как стимулятора альфа2-адренорецепторов клонидина, так и блокатора альфа1-адренорецепторов урапидила.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: крысы-самцы Вистар, продолговатый мозг.

Предмет исследования: морфологическая структура и частота разрядов нейронов ядра солитарного тракта, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, глубокая температура тела, латентный период ноцицептивной реакции.

Научная новизна

Впервые установлены особенности изменений спонтанной электрической активности нейронов отделов продолговатого мозга (ядро солитарного тракта, каудальные и ростральные участки вентролатеральных отделов) у наркотизированных крыс на внутривенное и интраназальное введение липополисахарида *E. coli* в различных дозах.

Впервые выявлены гистоструктурные изменения в ядре солитарного тракта, каудальных и ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга (возрастание тяжести поражения, степени поражения, объема поражения нейронов, глиального индекса), участвующих в регуляции сердечной деятельности, зависимость их выраженности от дозы введенного эндотоксина в результате длительной ежедневной аппликации липополисахарида *E. coli* на слизистую оболочку полости носа крыс.

Впервые у крыс изучены особенности изменений импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, глубокой температуры тела в ответ на внутривенное введение и интраназальное апплицирование различных доз бактериального эндотоксина в условиях действия в

организме как стимулятора центральных альфа₂-адренорецепторов клонидина, так и блокатора альфа₁-адренорецепторов урапидила.

Положения, выносимые на защиту

1. Характер изменений спонтанной электрической активности нейронов ядра солитарного тракта, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, частоты сердечных сокращений, температуры тела у наркотизированных крыс в условиях действия в организме животных липополисахарида *E. coli* зависит от дозы и способа его введения. Однократное внутривенное введение бактериального эндотоксина в дозе 1 мкг/кг приводит к снижению импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта, ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга и повышению частоты сердечных сокращений без изменения температуры тела. После внутривенной инъекции бактериального эндотоксина в дозе 10 мкг/кг снижается импульсная активность нейронов в каудальных и ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга без изменений частоты сердечных сокращений и температуры тела. Повышение частоты разрядов нейронов в каудальных и понижение импульсной активности нейронов в ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга без изменений частоты сердечных сокращений и температуры тела имеет место после внутривенного введения эндотоксина в дозе 100 мкг/кг. Интраназальное ежедневное апплицирование эндотоксина в дозе 0,1 и 10 мкг/кг в течение 21-х суток приводит к снижению частоты разрядов нейронов в ядре солитарного тракта, каудальных и ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга и к повышению температуры тела на 7-е, 14-е, 21-е сутки после его введения в дозе 10 мкг/кг и на 21-е сутки после апплицирования бактериального эндотоксина в дозе 1 мкг/кг без изменения частоты сердечных сокращений.

2. Бактериальная эндотоксинемия у крыс, вызванная как внутрибрюшинным введением липополисахарида *E. coli*, так и интраназальной его аппликацией, оказывает влияние на уровень систолического артериального давления и длительность латентного периода ноцицептивной реакции. Внутрибрюшинное введение липополисахарида *E. coli* в дозе 1; 10; 100 мкг/кг через 45 минут после инъекции, как и хроническая интраназальная аппликация бактериального эндотоксина в дозе 0,1; 1; 10 мкг/кг на 7-е, 14-е, 21-е сутки эксперимента приводят к повышению уровня систолического артериального давления. Однократное внутрибрюшинное введение липополисахарида *E. coli* в дозе 1; 10; 100 мкг/кг или его длительная интраназальная аппликация в дозе 10 мкг/кг на 14-е, 21-е сутки после начала введения, приводят к снижению длительности латентного периода ноцицептивной реакции – гипералгезии.

3. Ежедневная в течение 3-х недель интраназальная аппликация липополисахарида *E. coli* в дозе 0,1; 1; 10 мкг/кг приводит к морфологическим изменениям в таких структурах головного мозга крыс, как ядро солитарного тракта, каудальные и ростральные участки вентролатеральных отделов продолговатого мозга, что проявляется в повышении глиального индекса, тяжести поражения, степени поражения, объема поражения нейронов исследуемых областей, выраженность которых возрастает с повышением дозы введенного в организм животных бактериального эндотоксина. В микропрепаратах ядра солитарного тракта крыс вне зависимости от примененных доз эндотоксина выявлены однотипные изменения в сосудах микроциркуляторного русла: спазм артериол, расширение венул, выбухание эндотелиоцитов в просвет сосудов.

4. В условиях предварительного введения в организм как стимулятора альфа2-адренорецепторов клонидина, так и блокатора альфа1-адренорецепторов урапидила, меняется характер изменений импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, температуры тела на действие бактериального эндотоксина в различных дозах. Внутривенная инфузия бактериального эндотоксина в дозе 1 мкг/кг в условиях предварительного интраназального апплицирования клонидина в дозе 15 мкг/кг приводит к снижению частоты сердечных сокращений, а не к ее повышению, к менее выраженному снижению частоты разрядов нейронов без изменения температуры тела. В этих условиях внутривенное введение липополисахарида *E. coli* в дозе 10 мкг/кг приводит к снижению температуры тела без изменений частоты разрядов нейронов и частоты сердечных сокращений. Внутривенная инфузия липополисахарида *E. coli* в дозе 100 мкг/кг, не оказывающая влияние на исследуемые показатели, в условиях действия клонидина приводит к снижению частоты разрядов нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений и температуры тела. Интраназальная аппликация липополисахарида *E. coli* в дозе 0,1 и 10 мкг/кг в условиях системного действия урапидила в дозе 0,3 мг/кг значительно повышает частоту разрядов нейронов ядра солитарного тракта без изменений частоты сердечных сокращений и температуры тела; аналогичное введение бактериального эндотоксина в дозе 1 мкг/кг в таких условиях вызывает не снижение, а повышение импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта без изменений частоты сердечных сокращений и температуры тела.

Личный вклад соискателя

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным лично соискателем ученой степени. Формулировка гипотезы, определение цели и постановка задач, планирование экспериментов, выбор методов, обоснование выводов осуществлены совместно с научным руководителем. Патентно-информационный поиск по теме диссертации, анализ зарубежных и

отечественных публикаций, постановка электрофизиологических экспериментов, физиологические тесты по оценке влияния интраназальной аппликации различных доз липополисахарида *E. coli* на глубокую температуру тела, систолическое артериальное давление, длительность латентного периода ноцицептивной реакции у животных, статистический анализ и интерпретация полученных результатов полностью проведены соискателем. Микроскопическое исследование срезов головного мозга крыс осуществлено при консультативном участии ведущего научного сотрудника государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии Беларуси» кандидата биологических наук Т. Е. Кузнецовой. Написание текста и автореферата диссертации выполнены соискателем лично.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертационной работы доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь в науке» (Минск, 2015, 2016); Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем» (Минск, 2016); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2017, 2020); XXIII съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 2017); XIV Международном междисциплинарном Конгрессе (Судак, 2018); 62nd International conference for students of physics and natural sciences (Vilnius, 2019); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (Минск, 2020).

Результаты настоящей работы используются в образовательном процессе учреждений образования «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка» и «Белорусский государственный университет физической культуры», в научно-исследовательской работе «Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии».

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе 8 статей (1 – без соавторов) в научных журналах, соответствующих части первой пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 9 статей в рецензируемых сборниках научных трудов и материалов конференций (5 – без соавторов), 11 тезисов докладов в сборниках материалов конференции (7 – без соавторов, 3 – в странах дальнего зарубежья на английском языке). Общий объем опубликованных работ составил 3,9 авторского листа, личный вклад соискателя в подготовку докладов и публикаций составил 80 %.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, библиографического списка, включающего 200 источников литературы (40 – на русском, 160 – на английском языках), списка публикаций соискателя – 28 работ, приложения. Материал диссертационного исследования представлен на русском языке и содержит 35 рисунков, 6 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Экспериментальные данные получены в острых опытах на наркотизированных (внутрибрюшинно 30 мг/кг нембутала и 500 мг/кг уретана) и хронических опытах на ненаркотизированных крысах-самцах Вистар с массой тела 280–320 г (n=347). Наркотизированным крысам внутривенно (бедренная вена) вводили липополисахарид *E. coli* (ЛПС *E. coli*; серия 0111: В4, Sigma-Aldrich, США) или апирогенный физиологический раствор (АФР; (Abbott Laboratories, США), ненаркотизированным крысам – внутрибрюшинно. Экспериментальных животных разделили на группы: контрольная группа – АФР (1 мл/кг); группа 1 – ЛПС *E. coli* в дозе 1 мкг/кг (1 мл/кг); группа 2 – ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/кг (1 мл/кг); группа 3 – ЛПС *E. coli* в дозе 100 мкг/кг (1 мл/кг). Для проведения морфологических исследований, оценки систолического артериального давления (САД), температуры тела, латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР) крыс делили на группы и в течение 3-х недель один раз в сутки интраназально апплицировали АФР (контрольная группа, 25 мкл) или ЛПС *E. coli* (25 мкл) в дозе 0,1 мкг/кг (4 группа); 1 мкг/кг (5 группа); 10 мкг/кг (6 группа). Клонидин (Sigma-Aldrich, США) апплицировали интраназально в дозе 15 мкг/кг (50 мкл 0,01 %-го раствора) и через 2 минуты внутривенно вводили ЛПС *E. coli* в дозе 1; 10; 100 мкг/кг (из расчета 1 мл раствора на 1 кг массы тела); урапидил (Tachyben, Cenexi, Франция; 5 мг/мл, 0,5 %-й раствор) вводили внутривенно в дозе 0,3 мг/кг (20 мкл 0,5 %-го раствора) и через 2 минуты интраназально апплицировали 25 мкл ЛПС *E. coli* (0,1; 1; 10 мкг/кг).

После проведения общего обезболивания животных размещали на электрической грелке (30 °С), голову фиксировали в стереотаксическом приборе СЭЖ–5 (Конструктор, Украина), рассекали мягкие ткани свода черепа, при помощи микродрели (Sae Yang Microtech, Южная Корея) в костях черепа в соответствии со стереотаксическими координатами ядра солитарного тракта (ЯСТ), каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга (КВЛ и РВЛ) просверливали трепанационное отверстие

[Paxinos Y., 1998], через которое погружали электрод (WPI, США). Регистрацию частоты разрядов нейронов (ЧРН), частоты сердечных сокращений (ЧСС, электрокардиограмма во II стандартном отведении; Электрокардиограф Нейрософт, Россия), глубокой температуры тела (медь-константановая термопара, введенная в кишечник на глубину 7–8 см; WPI, США) осуществляли с помощью программы «InputWin» (Институт физиологии НАН Беларуси, Беларусь). ЛПНР оценивали с помощью устройства «Горячая пластина» (Stoelting, Insele, США). Измерение САД проводили с помощью неинвазивного регистратора L120E (Insele, США).

Для проведения морфологических исследований после декапитации у крыс извлекали головной мозг, подвергали его заморозке ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$), затем помещали его на криостатные блоки и при помощи микротомы-криостата HM 525 (MICROM, Germany) согласно атласу мозга крыс изготавливали срезы толщиной 7 мкм [Paxinos Y., 1998]. Использовали окраску микропрепаратов гематоксилин-эозином по методу Романовского – Гимза, толуидиновым и метиленовым синим по методу Ниссля [Коржевский Д. Э. и др., 2010]. Для оценки морфоструктурных изменений нейронов вычисляли глиальный индекс (ГИ); тяжесть поражения (ТП), объем поражения (ОП) и степень поражения (СП) [Чубинидзе А. И., 1972].

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием табличного процессора Microsoft Excel (Microsoft Office 2021; Microsoft, Insele, США), статистической программы «Statistica 10» (StatSoft, Insele, США). Нормальность распределения величин проверяли при помощи W-критерия Шапиро – Уилка. Статистическую значимость полученных результатов в случае нормального распределения оценивали при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых/независимых выборок и представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для интерпретации данных в случае отклонения распределения от нормального использовали медиану (Me) и интерквартильный размах – 25 и 75 перцентили [LQ; UQ], для сравнения зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых – U-критерий Манна – Уитни. При анализе полученных данных использовали номинальный уровень статистической значимости ($p < 0,05$) [Ланг Т. А. и др., 2011].

Результаты исследования

Влияние как внутривенного, так и интраназального введений липополисахарида *E. coli* на частоту разрядов нейронов структур продолговатого мозга, частоту сердечных сокращений и температуру тела крыс

Установлено, что у животных в группе 1 внутривенное введение ЛПС *E. coli* в дозе 1 мкг/кг приводит к понижению ЧРН ЯСТ на 59 % на 60-й

минуте ($p < 0,05$; $n=10$) и ЧРН РВЛ – на 54 % к 120-й минуте ($p < 0,05$; $n=10$), повышению ЧСС на 13 % на 40-й и 60-й минутах ($p < 0,05$; $n=10$), не сказывается на ЧРН КВЛ ($n=10$) и температуре тела ($n=10$). В группе 2 после введения в кровотоки ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/кг ЧРН ЯСТ ($n=10$) не изменялась, в то же время ЧРН КВЛ и ЧРН РВЛ понижались на 33 % ($p < 0,05$; $n=10$) и 41 % ($p < 0,05$; $n=10$) соответственно к 120-ой минуте, ЧСС и температура тела не изменялись. В группе 3 внутривенная инъекция ЛПС *E. coli* в дозе 100 мкг/кг не влияла на ЧРН ЯСТ ($n=10$), в то время как ЧРН КВЛ повышалась на 52 % ($p < 0,05$; $n=10$), а в РВЛ импульсная активность нейронов понижалась на 52 % ($p < 0,05$; $n=10$) к 120-ой минуте; ЧСС и температура тела не изменялись.

Характер изменений импульсной активности исследуемых нейронов у наркотизированных животных в группе 4 на 21-е сутки после ежедневного интраназального апплицирования ЛПС *E. coli* в дозе 0,1 мкг/кг: снижение ЧРН ЯСТ составило 56 % ($p < 0,05$; $n=10$); ЧРН КВЛ – 63 % ($p < 0,05$; $n=10$); ЧРН РВЛ – 53 % ($p < 0,05$; $n=10$) по отношению к показателям контрольной группы. В группе 5 (1 мкг/кг) изменений спонтанной электрической активности ЯСТ ($n=10$), КВЛ ($n=10$) и РВЛ ($n=10$) не отмечалось. В группе 6 (10 мкг/кг) имело место снижение ЧРН ЯСТ на 40 % ($p < 0,05$; $n=10$); ЧРН КВЛ – 63 % ($p < 0,05$; $n=10$); ЧРН РВЛ – 57 % ($p < 0,05$; $n=10$). В контрольной группе и группах 4, 5, 6 у наркотизированных животных не было выявлено статистически значимых изменений ЧСС. Измерение глубокой температуры тела в группе 5 выявило ее повышение на 1,1 °С ($p < 0,05$; $n=10$) на 21-е сутки эксперимента; в группе 6 на 7-е сутки – 0,9 °С ($p < 0,05$; $n=10$), на 14-е сутки и 21-е сутки эксперимента – 0,7 °С соответственно ($p < 0,05$; $n=10$).

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что как внутривенное, так и хроническое интраназальное введение бактериального эндотоксина приводят к изменениям ЧРН структур продолговатого мозга. ЧСС изменялась только после внутривенного введения ЛПС *E. coli* в дозе 1 мкг/кг и не претерпевала изменений после хронического апплицирования субстанции. У наркотизированных животных после внутривенной инфузии бактериального эндотоксина в дозе 1, 10, 100 мкг/кг температура тела не претерпевала изменений, однако имело место ее повышение при хронической интраназальной аппликации ЛПС *E. coli* в дозе 1 и 10 мкг/кг.

Влияние как внутрибрюшинного, так и интраназального введений липополисахарида *E. coli* на систолическое артериальное давление и латентный период ноцицептивной реакции крыс

В группе 1 (1 мкг/кг; $n=8$) у крыс через 45 минут после внутрибрюшинной инъекции эндотоксина имело место повышение САД на 35 % ($p < 0,05$) и снижение ЛПНР на 10 % ($p < 0,05$). В группах 2 (10 мкг/кг; $n=8$) и

3 (100 мкг/кг; n=8) имела место аналогичная направленность изменений: САД повышалось на 55 % ($p < 0,05$), ЛПНР снижался на 30 % ($p < 0,05$).

Установлено, что в ответ на длительное интраназальное введение АФР в контрольной группе (n=10) температура тела и САД не изменялись. В группе 4 (0,1 мкг/кг; n=10) повышение САД составило 22 % ($p < 0,05$) на 7-е сутки; на 14-е сутки – 23 % ($p < 0,05$); на 21-е сутки – 19 % ($p < 0,05$); ЛПНР статистически значимо не изменялся. В группе 5 (1 мкг/кг; n=10) САД возрастало на 7-е сутки эксперимента на 38 % ($p < 0,05$); на 14-е сутки – 61 % ($p < 0,05$); на 21-е сутки – 54 % ($p < 0,05$); ЛПНР не претерпевал статистически значимых изменений. В группе 6 (10 мкг/кг; n=10) имело место повышение САД, начиная с 7-х суток, на 40 % ($p < 0,05$); на 14-е сутки – 50 % ($p < 0,05$); на 21-е сутки – 70 % ($p < 0,05$). В группе 6 (10 мкг/кг; n=10) на 14-е, 21-е сутки регистрировали уменьшение длительности ЛПНР на 33 % ($p < 0,05$) и 40 % ($p < 0,05$) соответственно. Через 7 суток после окончания введения бактериального эндотоксина показатели САД и ЛПНР вернулись к исходным значениям.

Таким образом, внутрибрюшинное введение ЛПС *E. coli* (1, 10, 100 мкг/кг) через 45 минут после инъекции приводило к повышению САД и гипералгезии; интраназальное апплицирование бактериального эндотоксина (0,1; 1; 10 мкг/кг) вызывало повышение САД на 7-е, 14-е, 21-е сутки и гипералгезию в ответ на введение ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/кг на 14-е, 21-е сутки эксперимента.

Морфологические изменения отдельных структур головного мозга крыс после хронической интраназальной аппликации липополисахарида *E. coli*

При изучении морфологической структуры ЯСТ в группе 4 (0,1 мкг/кг; n=35) выявили умеренные дегенеративно-дистрофические изменения нейронов: визуализировались гиперхромные и гипохромные нейроны, клетки с нарушенными тинкториальными свойствами, ТП возрастала на 25 % ($p < 0,05$); СП – на 14 % ($p < 0,05$); ГИ – с 1,6 до 2,8; ОП не изменялся по сравнению с показателями контрольной группы. В микропрепаратах группы 5 (1 мкг/кг; n=35) выявили дальнейшее нарастание нейродегенеративных изменений в ЯСТ: не определялись ядра с ядрышками, визуализировались гиперхромные и гипохромные нейроны, ТП возрастала на 40 % ($p < 0,05$); СП – на 21 % ($p < 0,05$); ОП изменялся незначительно; ГИ повышался с 1,6 до 2,4. В группе 6 (10 мкг/кг; n=35) визуализировали нейроны с грубыми изменениями структуры: ядро с ядрышком визуализировались в единичных нейронах, наблюдалась вакуолизация цитоплазмы нейронов, встречались «клетки-тени» и глиальные клетки. ТП возрастала на 50 % ($p < 0,05$); СП – на 31 % ($p < 0,05$); ОП – на 14 % ($p < 0,05$); ГИ повышался с 1,6 до 2,1. В группах 4, 5, 6 имели место изменения со стороны микроциркуляторного русла: сужение просвета артериол, расширение венул, выбухание эндотелиоцитов в просвет сосудов.

При гистологическом исследовании микропрепаратов КВЛ в группах 4, 5, 6 после интраназального введения ЛПС *E. coli* в дозе 0,1; 1; 10 мкг/кг в большинстве клеток имело место нарушение их тинкториальных свойств, неравномерная вакуолизация цитоплазмы, определялись гипохромные нейроны и «клетки-тени». В группе 4 (0,1 мкг/кг; n=35) ТП, СП, ОП возрастали на 60 % ($p < 0,05$) соответственно; ГИ – с 2,7 до 3,2. В группе 5 (1 мкг/кг; n=35) ТП возрастала на 64 % ($p < 0,05$); СП – на 61 % ($p < 0,05$); ОП – на 59 % ($p < 0,05$); ГИ – с 2,7 до 4,2. В группе 6 (10 мкг/кг; n=35) также имел место рост исследуемых показателей: ТП – на 75 % ($p < 0,05$); СП – на 70 % ($p < 0,05$); ОП – на 65 % ($p < 0,05$); ГИ возрастал с 2,7 до 3,1.

После интраназального введения ЛПС *E. coli* в дозе 0,1; 1; 10 мкг/кг в РВЛ также имело место вакуолизация цитоплазмы нейронов, гипохромия и формирование «клеток-теней». При проведении морфометрического анализа в группе 4 (0,1 мкг/кг; n=35) выявили возрастание ТП на 47 % ($p < 0,05$); СП – на 35 % ($p < 0,05$); ОП – на 23 % ($p < 0,05$); ГИ – с 3,6 до 4,1. В группе 5 (1 мкг/кг; n=35) ТП возрастала на 44 % ($p < 0,05$); СП – на 33 % ($p < 0,05$); ОП – на 23 % ($p < 0,05$); ГИ – с 3,6 до 4,4. В группе 6 (10 мкг/кг; n=35) при подсчете показателей также зарегистрировали рост ТП на 46 % ($p < 0,05$); СП – на 35 % ($p < 0,05$); ОП – на 25 % ($p < 0,05$); ГИ возрастал с 3,6 до 4,5.

У крыс на 21-е сутки после ежедневной интраназальной аппликации ЛПС *E. coli* во всех группах исследования по сравнению с контрольной группой выявлено дозозависимое прогрессирование выраженности нейродегенеративных изменений нейронов черной субстанции и базальных ядер головного мозга.

Таким образом, ежедневное в течение 3-х недель интраназальное введение бактериального эндотоксина приводит к нейродегенеративным изменениям в исследуемых отделах головного мозга, выраженность которых возрастает с повышением дозы введенного ЛПС *E. coli*.

Особенности изменений импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, температуры тела у наркотизированных крыс на действие бактериального эндотоксина в условиях предварительного введения в организм как альфа2-адреномиметика клонидина, так и альфа1-адреноблокатора урапидила

В ходе проведенных экспериментов установлено, что через 5 минут после интраназального введения клонидина в дозе 15 мкг/кг ЧРН ЯСТ повышается на 58 % ($p < 0,05$; n=10) без изменений ЧСС и температуры тела. Внутривенное введение ЛПС *E. coli* в дозе 1 мкг/кг (группа 1; n=10) через 2 минуты после интраназальной аппликации раствора клонидина (15 мкг/кг) приводило к снижению ЧРН ЯСТ на 53 % ($p < 0,05$) на 60-й минуте эксперимента, ЧСС снижалась на 26 % и 21 % ($p < 0,05$) на 80-й и 100-й минутах эксперимента без изменений температуры тела; у крыс в группе 2 (10 мкг/кг; n=10) в аналогичных

условиях ЧРН ЯСТ и ЧСС не претерпевали изменений, однако с 40-й по 100-ю минуты эксперимента имело место снижение температуры тела на 3,1 °С ($p < 0,05$); в группе 3 (100 мкг/кг; $n=10$) ЧРН ЯСТ снижалась на 45 % ($p < 0,05$) на 40-й минуте эксперимента, снижение ЧСС составило 20 % ($p < 0,05$) на 60-й минуте эксперимента, температура тела снижалась на 2,2 °С ($p < 0,05$) с 40-ой по 100-ю минуты по сравнению с исходными значениями (рисунок 1).

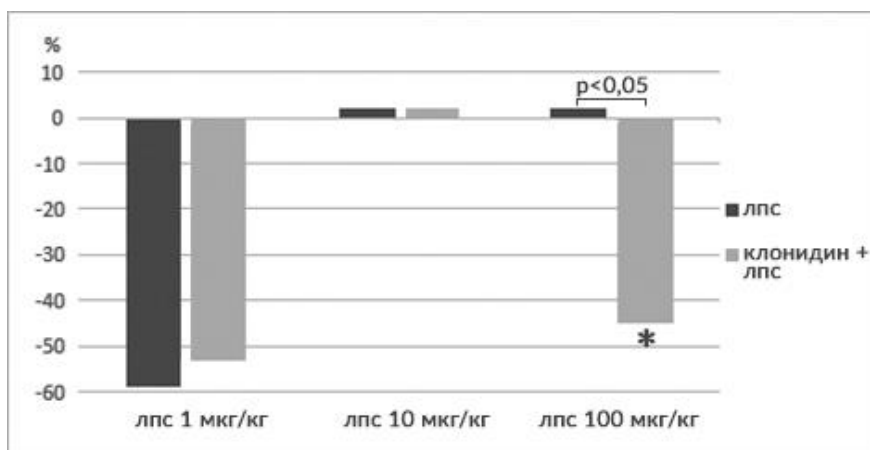


Рисунок 1 – График суммарных изменений ЧРН ЯСТ (%) у наркотизированных крыс Вистар после внутривенной инъекции ЛПС *E. coli* (1; 10; 100 мкг/кг) и после аналогичного введения бактериального эндотоксина в тех же дозах в условиях предварительного интраназального апплицирования клонидина (15 мкг/кг)

Таким образом, внутривенная инъекция бактериального эндотоксина в дозе 1 мкг/кг в условиях предварительного интраназального апплицирования клонидина (15 мкг/кг) приводит к менее выраженному снижению ЧРН ЯСТ на 60-й минуте, урежению, а не учащению ЧСС без изменений температуры тела; внутривенное введение ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/кг в аналогичных условиях вызывает снижение температуры тела без изменений ЧРН ЯСТ и ЧСС; внутривенная инъекция ЛПС *E. coli* в дозе 100 мкг/кг в условиях предварительного интраназального апплицирования альфа2-адреномиметика приводит к снижению ЧРН ЯСТ, ЧСС, температуры тела у крыс.

Внутривенная инфузия урапидила в дозе 0,3 мг/кг у крыс ($n=10$) в условиях наркоза не оказывала влияние на ЧРН ЯСТ и ЧСС, однако приводила к снижению температуры тела на 1,5 °С ($p < 0,05$) с 40-й по 100-ю минуту эксперимента. После интраназальной аппликации бактериального эндотоксина в дозе 0,1 мкг/кг ($n=10$) и 10 мкг/кг ($n=10$) имело место снижение температуры тела (3,5 °С; 2,4 °С; $p < 0,05$) без изменений ЧРН ЯСТ и ЧСС; аналогичное введение ЛПС *E. coli* в дозе 1 мкг/кг ($n=10$) к 40-й минуте эксперимента приводило к снижению ЧРН ЯСТ на 35 % ($p < 0,05$) и температуры тела на 3,2 °С; ($p < 0,05$) без изменений ЧСС.

У животных в группе 4 ($n=10$) интраназальная аппликация бактериального эндотоксина в дозе 0,1 мкг/кг через 2 минуты после внутривенного введения

урапидила (0,3 мг/кг) на 100-й минуте эксперимента вызывала повышение ЧРН ЯСТ на 212 % ($p < 0,05$) без изменений ЧСС, температура тела снижалась на 3,5 °С ($p < 0,05$) с 40-й по 100-ю минуту эксперимента; в группе 5 (1 мкг/кг; n=10) в аналогичных условиях ЧРН ЯСТ повышалась на 80-й (72 %; $p < 0,05$) и 100-й (82 %; $p < 0,05$) минутах эксперимента, температура тела снижалась на 3,2 °С ($p < 0,05$) с 40-й по 100-ю минуту без изменений ЧСС; в группе 6 (10 мкг/кг; n=10) повышение ЧРН ЯСТ на 80-й и 100-й минутах составило 190 % ($p < 0,05$) и 273 % ($p < 0,05$), температура тела снижалась 2,4 °С ($p < 0,05$) с 40-й по 100-ю минуту без изменений ЧСС (рисунок 2).

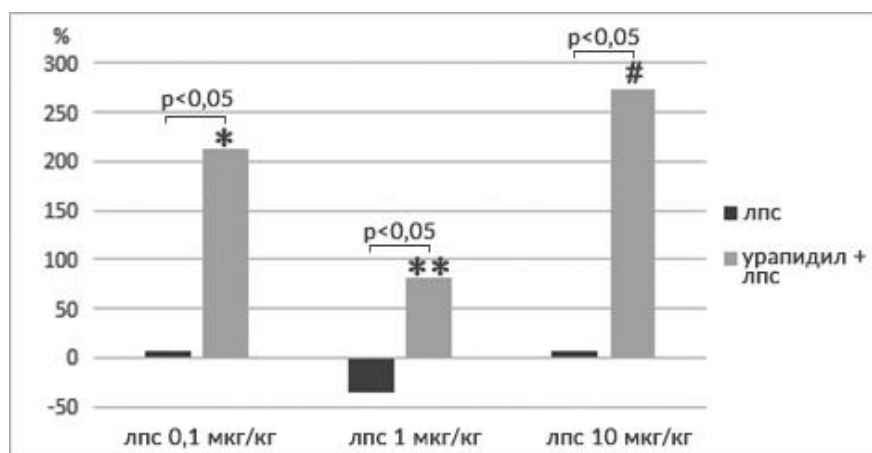


Рисунок 2 – График суммарных изменений ЧРН ЯСТ (%) у наркотизированных крыс Вистар после интраназальной аппликации ЛПС *E. coli* (0,1; 1; 10 мкг/кг) и после аналогичного введения бактериального эндотоксина в тех же дозах в условиях предварительной внутривенной инъекции урапидила (0,3 мг/кг)

Таким образом, интраназальная аппликация ЛПС *E. coli* (0,1; 1; 10 мкг/кг) в условиях системного действия урапидила приводит уже к повышению ЧРН ЯСТ без изменений ЧСС и температуры тела.

Следовательно, полученные данные дают основание полагать, что особенности изменений ЧРН ЯСТ, ЧСС, температуры тела на действие бактериального эндотоксина при его внутривенном введении в дозе 1, 10, 100 мкг/кг или его интраназальной аппликации в дозе 0,1; 1; 10 мкг/кг зависят от функционального состояния центральных альфа1- и альфа2-адренорецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Внутривенное введение, как и интраназальная аппликация, эндотоксина *E. coli* приводят к изменениям спонтанной электрической активности нейронов структур продолговатого мозга, частоты сердечных сокращений и температуры тела у наркотизированных крыс. После однократной внутривенной инфузии эндотоксина в дозе 1 мкг/кг уменьшается

частота разрядов нейронов ядра солитарного тракта на 60-й минуте (59 %; $p < 0,05$) и увеличивается частота сердечных сокращений к 40-й и 60-й минутам эксперимента (13 %; $p < 0,05$) без изменений температуры тела по сравнению с исходными показателями. В каудальных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга у крыс внутривенная инфузия ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/кг приводит к снижению импульсной активности нейронов с 80-й по 120-ю минуту (33 %; $p < 0,05$) без изменений частоты сердечных сокращений и температуры тела; с увеличением дозы бактериального эндотоксина до 100 мкг/кг частота разрядов нейронов повышается с 60-й минуты по 120-ю минуту (52 %; $p < 0,05$) эксперимента без изменений частоты сердечных сокращений и температуры тела по сравнению с исходными показателями. В ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга в ответ на внутривенное введение эндотоксина в дозе 1 и 100 мкг/кг частота импульсной активности снижается с 40-й по 120-ю минуту (54 %; 52 %; $p < 0,05$) эксперимента, а после введения ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/кг – на 41 % ($p < 0,05$) с 60-й по 120-ю минуту эксперимента по сравнению с исходными показателями [10–А, 13–А, 14–А, 16–А, 17–А, 19–А–24–А, 28–А].

После интраназальной аппликации ЛПС *E. coli* в дозе 0,1 и 10 мкг/кг на 21-е сутки после введения эндотоксина у наркотизированных крыс имело место снижение импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта (56 %; 40 %; $p < 0,05$), каудальных (63 %; 63 %; $p < 0,05$) и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга (53 %; 57 %; $p < 0,05$) без изменений частоты сердечных сокращений. Интраназальное введение эндотоксина в дозе 1 мкг/кг у ненаркотизированных крыс приводит к повышению температуры тела на 21-е сутки (1 °С; $p < 0,05$); в дозе 10 мкг/кг – на 7-е сутки (0,9 °С; $p < 0,05$), 14-е (0,7 °С; $p < 0,05$) и 21-е сутки эксперимента (0,7 °С; $p < 0,05$) [5–А, 8–А, 16–А, 18–А–24–А, 28–А].

2. Внутривентральное введение бактериального эндотоксина в дозе 1; 10; 100 мкг/кг через 45 минут после инъекции приводит к повышению систолического артериального давления (35 %; 55 %; 55 %; $p < 0,05$) и уменьшению длительности латентного периода ноцицептивной реакции (10 %; 30 %; 30 %; $p < 0,05$) у ненаркотизированных животных. Хроническая интраназальная аппликация ЛПС *E. coli* в дозе 0,1 мкг/кг приводит к повышению систолического артериального давления на 7-е сутки – 22 % ($p < 0,05$); 14-е сутки – 23 % ($p < 0,05$); 21-е сутки – 19 % ($p < 0,05$). Апплицирование бактериального эндотоксина в дозе 1 мкг/кг на 7-е сутки эксперимента вызывает повышение систолического артериального давления на 38 % ($p < 0,05$), на 14-е сутки – на 61 % ($p < 0,05$), на 21-е сутки – на 54 % ($p < 0,05$). После введения ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/кг систолическое артериальное давление повышается на 40 % ($p < 0,05$) на 7-е сутки эксперимента; на 14-е сутки – на 50 %

($p < 0,05$); на 21-е сутки – на 70 % ($p < 0,05$). Выявлено уменьшение длительности латентного периода ноцицептивной реакции на 33 % ($p < 0,05$) на 14-е сутки и на 40 % ($p < 0,05$) на 21-е сутки после введения бактериального эндотоксина в дозе 10 мкг/кг [2–А, 4–А, 27–А].

3. Ежедневное на протяжении 21-х суток интраназальное введение ЛПС *E. coli* в дозе 0,1; 1; 10 мкг/кг приводит к нейродегенеративным изменениям в структурах продолговатого мозга крыс: с увеличением дозы введенного эндотоксина возрастает тяжесть морфоструктурных изменений в нейронах ядра солитарного тракта, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, что проявляется в повышении степени, объема, тяжести поражений нейронов, возрастании глиального индекса. В микропрепаратах ядра солитарного тракта в микроциркуляторном русле отмечается спазмирование артериол, расширение венул, выбухание эндотелиоцитов в просвет сосудов вне зависимости от дозы введенного бактериального эндотоксина. Однотипные нейродегенеративные изменения имеют место в области черной субстанции и базальных ядер после 21-х суток ежедневного интраназального введения ЛПС *E. coli* в дозе 0,1; 1; 10 мкг/кг [3–А, 6–А, 8–А, 17–А].

4. Особенности изменений частоты разрядов нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, температуры тела в ответ на действие бактериального эндотоксина в различных дозах зависят от функционального состояния центральных альфа-адренорецепторов. Системное действие ЛПС *E. coli* в дозе 1 мкг/кг в условиях предварительного интраназального введения в организм стимулятора центральных альфа₂-адренорецепторов клонидина (15 мкг/кг) приводит к менее выраженному снижению частоты разрядов нейронов, не к повышению частоты сердечных сокращений на 40-й и 60-й минутах, а к ее снижению уже на 80-й и 100-й минутах эксперимента (26 %; 21 %; $p < 0,05$) без изменений температуры тела. Введение бактериального эндотоксина в дозе 10 мкг/кг в условиях действия клонидина вызывает снижение температуры тела (3,1 °С; $p < 0,05$) без изменений других показателей; инъекция бактериального эндотоксина в дозе 100 мкг/кг в аналогичных условиях приводит к угнетению электрической активности нейронов ядра солитарного тракта (45 %; $p < 0,05$), снижению частоты сердечных сокращений (20 %; $p < 0,05$) и температуры тела (2,2 °С; $p < 0,05$) [1–А, 9–А, 10–А, 11–А, 12–А, 14–А, 15–А, 18–А, 25–А, 26–А].

Интраназальная аппликация бактериального эндотоксина в дозе 0,1 и 10 мкг/кг снижает температуру тела, не влияет на частоту разрядов этих нейронов и частоту сердечных сокращений, а в условиях предварительного внутривенного введения в организм блокатора центральных альфа₁-адренорецепторов урапидила (0,3 мг/кг) приводит к значительному повышению импульсной активности

нейронов ядра солитарного тракта (212 %; 273 %; $p < 0,05$), не оказывает влияние на частоту сердечных сокращений и температуру тела у наркотизированных крыс. Аналогичное введение бактериального эндотоксина в дозе 1 мкг/кг в условиях действия в организме урапидила приводит к повышению (72 %; 82 %; $p < 0,05$) частоты разрядов нейронов, а не к ее снижению без изменений частоты сердечных сокращений и температуры тела [7–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные данные о влиянии ЛПС *E. coli* на витальные центры головного мозга при его длительном интраназальном апплицировании могут быть использованы в научно-исследовательской работе при проведении экспериментальных исследований по изучению центральных механизмов развития сердечно-сосудистых патологий и нейродегенеративных процессов, вызванных бактериальными эндотоксинами.

Впервые выявленные особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов как после внутривенного введения, так после интраназальной аппликации бактериального эндотоксина в различных дозах, обосновывают необходимость разработки и применения тест-систем для определения содержания ЛПС *E. coli* в крови у пациентов с нейродегенеративной и сердечно-сосудистой патологией. Полученные данные об особенностях влияния ЛПС *E. coli* на импульсную активность нейронов ядра солитарного тракта в условиях предварительного введения препаратов, относящихся к группам стимуляторов постсинаптических альфа2-адренорецепторов и блокаторов постсинаптических альфа1-адренорецепторов, послужат научным обоснованием необходимости корректировать дозы назначаемых антигипертензивных средств пациентам с нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися бактериальной эндотоксемией.

Результаты исследования апробированы и используются в образовательном процессе учреждений образования «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка» и «Белорусский государственный университет физической культуры», в научно-исследовательской работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1–А. Токальчик Д. П., Гладкова Ж. А. Эффекты клофелина при аппликации на слизистую оболочку полости носа наркотизированных крыс // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2015. – № 2. – С. 86–88.

2–А. Токальчик Д. П., Гладкова Ж. А. Сравнительный анализ влияния липополисахарида *Escherichia coli* на поведение и реализацию витальных функций у нормо- и гипертензивных крыс // Новости медико-биологических наук. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 22–27.

3–А. Моделирование синдрома паркинсонизма у крыс введением липополисахарида / А. В. Бойко, Ж. А. Гладкова, Т. Е. Кузнецова, В. В. Пономарев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 690–696.

4–А. Гладкова Ж. А. Влияние хронической интраназальной аппликации липополисахарида *Escherichia coli* на ноцицептивные и когнитивные функции крыс // Новости медико-биологических наук. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 30–34.

5–А. Гладкова Ж. А., Кузнецова Т. Е. Морфофункциональные особенности сердца крыс при хроническом интраназальном воздействии липополисахарида *Escherichia coli* // Новости медико-биологических наук. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 58–62.

6–А. Neuroinflammatory penumbra in Parkinson's disease / V. V. Ponomarev, A. V. Voika, Z. A. Hladkova, T. Y. Kuznetsova, M. M. Sialitski, N. E. Aleinikava, V. A. Bahamaz // International neurological journal. – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 101–104.

7–А. Влияние внутривенной инфузии урапидила на витальные функции у наркотизированных крыс при эндотоксемии / Ж. А. Гладкова, С. В. Губкин, К. А. Жуков, В. М. Рубахова // Новости медико-биологических наук. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 47–51.

8–А. Гладкова Ж. А., Кузнецова Т. Е. Влияние хронической интраназальной аппликации липополисахарида *E. coli* на вентролатеральные отделы продолговатого мозга у крыс Вистар // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 180–186.

Статьи в сборниках статей, научных трудов и материалах конференций

9–А. Гладкова Ж. А., Токальчик Д. П., Пашкевич С. Г. Электрическая активность нейронов ядра солитарного тракта и гиппокампа при активации

альфа2-адренорецепторов // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. ст. междунар. науч. конф. XII съезд Белор. обществ. объедин. фотобиологов и биофизиков, Минск, 28–30 июня 2016 г. / Министерство образования Республики Беларусь [и др.]; редкол.: И. Д. Волоотовский [и др.]. – Минск, 2016. – Ч. 2. – С. 194–197.

10–А. **Гладкова Ж. А.** Системные защитные реакции при интраназальной аппликации клонидина в модели эндотоксемии // Научные стремления – 2016: материалы VII междунар. науч.-практ. молодежной конф., Минск, 12–13 мая 2016 г. / ООО «Лаборатория интеллекта», Центр молодежных инноваций; редкол.: Ю. М. Сафонова, В. В. Казбанов, С. Л. Никифорова. – Минск, 2016. – Ч. 1. – С. 41–43.

11–А. **Гладкова Ж. А.**, Токальчик Д.П. Сравнительный анализ различных способов введения альфа2-адреномиметика клонидина на уровень системного артериального давления при иммобилизационном стрессе // Современные проблемы биохимии: материалы I белорусского биохимического конгресса, Гродно, 5–6 июля 2016 г. / НАН Беларуси [и др.]; редкол.: Л. И. Надольник (гл. ред.) [и др.]. – Гродно, 2016. – Ч. 1. – С. 64–66.

12–А. **Гладкова Ж. А.** Влияние клонидина на электрическую активность нейронов *Nucleus tractus solitarii* и частоту сердечных сокращений нормо- и гипертензивных крыс // Научные стремления: сб. науч. ст., выпуск № 21 / Центр молодежных инноваций, ООО «Лаборатория интеллекта»; редкол.: Ю. М. Сафонова, В. В. Казбанов, С. Л. Казбанова. – Минск, 2017. – С. 42–45.

13–А. Оценка защитных реакций крыс на фоне преко кондиционирования и в условиях эндотоксемии / **Ж. А. Гладкова**, Я. А. Песоцкая, О. Г. Тихонович, С. Г. Пашкевич // Научное обоснование физического воспитания, спортивной тренировки и подготовки кадров по физической культуре, спорту и туризму: материалы XV междунар. научной сессии по итогам НИР за 2016 год, посвящ. 80-летию университета, Минск, 30 марта – 17 мая 2017 г. / Министерство спорта и туризма Республики Беларусь, БГУФК; редкол.: Т. Д. Полякова (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2017. – Ч. 3. – С. 324–327.

14–А. **Гладкова Ж. А.** Реализация центральных защитных механизмов у наркотизированных крыс при эндотоксемии // Здоровье и окруж. среда: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Минск, 26–28 октября 2017 г.; ред. кол.: С. И. Сычик и др. – Минск: НПЦГ, 2017. – Т. 2. – С. 58–59.

15–А. **Гладкова Ж. А.** Влияние клонидина на изменение сердечного ритма у нормо- и гипертензивных крыс в условиях эндотоксемии // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии: сб. науч. ст. Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29–30 ноября 2018 г. / Министерство здравоохранения

Республики Беларусь, ГомГМУ / редкол.: А. Н. Лызинов и др. – Гомель, 2018. – С. 112–116.

16–А. **Гладкова Ж. А.** Роль бактериальной транслокации в модификации электрических сигналов нейронов ядра солитарного тракта, регулирующих сердечный ритм // II Европейские игры – 2019: психолого-педагогические и медико-биологические аспекты подготовки спортсменов: материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 4–5 апреля 2019 г. / Министерство спорта и туризма Республики Беларусь и др. / редкол.: С. Б. Репкин (гл. ред.) и др. – Минск, 2019. – Ч. 2. – С. 86–90.

17–А. **Гладкова Ж. А.**, Кузнецова Т. Е., Пашкевич С. Г. Влияние хронической аппликации липополисахарида *Escherichia coli* на ядро солитарного тракта у крыс // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летнему юбилею ГомГМУ, Гомель, 12–13 ноября 2020 г. / Гомельский государственный медицинский университет / редкол.: И. О. Стома и др. – Гомель, 2020. – Т. 5. – С. 117–120.

Тезисы докладов в сборниках и материалах конференций

18–А. **Гладкова Ж. А.**, Семеник Т. А. Механизмы влияния клонидина на импульсную активность нейронов ядра солитарного тракта нормо- и гипертензивных крыс // Молодежь в науке – 2015: материалы X междунар. науч. конф., Минск, 1–4 декабря 2015 г. / НАН Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси; редкол.: М. Е. Никифоров (гл. ред.) и др. – Минск, 2015. – С. 165.

19–А. **Гладкова Ж. А.** Оценка влияния эндотоксемии на частоту сердечных сокращений у наркотизированных крыс // Молодежь в науке – 2016: материалы XIII междунар. науч. конф., Минск, 22–25 ноября 2016 г. / НАН Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси; редкол.: В. Г. Гусаков (гл. ред.) и др. – Минск, 2015. – С. 236.

20–А. **Гладкова Ж. А.**, Пашкевич С. Г. Особенности электрической активности нейронов продолговатого мозга у наркотизированных крыс в условиях эндотоксемии // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: тезисы докладов XIV съезда Белорусского общества физиологов и III Междунар. науч. конф., Минск, 5 октября 2017 г.; ред. кол.: В. В. Лысак и др. – Минск, 2017. – С. 25.

21–А. **Гладкова Ж. А.** Изменение частоты сердечных сокращений и глубокой температуры тела у наркотизированных крыс при моделировании эндотоксемии // Материалы междунар. молод. науч. форума «Ломоносов-2017», Москва, 10–14 апреля 2017 г.; редкол.: И. А. Алешковский, А. В. Андриянов, Е. А. Антипов. – Москва, 2017. – С. 1–2.

22–А. **Гладкова Ж. А.**, Пашкевич С. Г. Изменение частоты сердечных сокращений у наркотизированных крыс при моделировании эндотоксемии // К 100-летию физиологического общества им. И. П. Павлова: материалы XXIII съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, Воронеж, 18–22 сентября 2017 г. / Российская академия наук и др.; редкол.: М. А. Островский (гл. ред.) и др. – Воронеж, 2017. – С. 1401–1402.

23–А. **Гладкова Ж. А.** Электрическая активность нейронов ядра солитарного тракта при системном введении эндотоксина *Escherichia coli* // Материалы междунар. молод. науч. форума «Ломоносов-2018», Москва, 9–13 апреля 2017 г.; редкол.: И. А. Алешковский, А. В. Андриянов, Е. А. Антипов. – Москва, 2018. – С.1.

24–А. **Гладкова Ж. А.** Электрическая активность нейронов вентральных отделов продолговатого мозга при системном введении эндотоксина *Escherichia coli* // Нейронаука для медицины и психологии: материалы XIV междунар. междисциплинарного конгресса, Судак, 30 мая – 10 июня 2018 г. / Российское физиологическое общество им. И. П. Павлова; ред.: Е. В. Лосева (гл. ред.). – Судак, 2018. – С. 154.

25–А. **Hladkova Zh.** Electric activity of alfa2-adrene reactive populations of the nuclear solitary tract in the endotoxemia conditions // Open readings 2019: abstract book of the 62nd international conference for students of physics and natural sciences, Vilnius, 19–22 of March 2019 / Vilnius university; ed.: Edv. Skliutas [et al.]. – Vilnius, 2019 – P. 456.

26–А. **Hladkova Zh.** Pashkevich S. The role of alpha2-adrenoreceptors of the solitary tract nucleus in regulation of the frequency of heart rate in endotoxemia // Сборник материалов IV Междунар. конгресса грузинского общества физиологов им. Бериташвили, Тбилиси, Грузия, 23–25 сентября 2019 г. // Известия НАН Грузии, биомед. серия. – Т. 45, № 3 – 4. – С. 455–456.

27–А. **Hladkova Zh.** Effect of *Escherichia coli* endotoxin on vital functions of rats after intranasal injection // Open readings 2020: abstract book of the 63rd international conference for students of physics and natural sciences, Vilnius, 17–20 of March 2020 / Vilnius university; ed.: M. Velicka et al. – Vilnius, 2020 – P. 508.

28–А. **Гладкова Ж. А.** Изменение работы центральных отделов головного мозга в условиях эндотоксемии // Здоровье и окружающая среда: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвященной 95-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь, Минск, 30 сентября – 1 октября 2021 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Науч.–практич. центр гигиены; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) и др. – Минск, 2021. – С. 277–278.

РЭЗІЮМЭ

Гладкова Жанна Анатольеўна

Асаблівасці морфафункцыянальных змяненняў структур прадаўгаватага мозгу і іх значнасць у рэалізацыі вітальных працэсаў пры бактэрыяльнай эндатаксінеміі

Ключавыя словы: ліпапалісахарыд *E. coli*, ядро салітарнага тракту, растральныя і каудальныя ўчасткі вентралатэральных аддзелаў прадаўгаватага мозгу, частата разрадаў нейронаў, частата сардэчных скарачэнняў, сісталічныя артэрыяльныя ціск, глыбокая тэмпература цела, латэнтны перыяд нацыщепціўных рэакцый.

Мэта даследавання: высветліць асаблівасці морфафункцыянальных змяненняў структур прадаўгаватага мозгу і іх значнасць у змяненнях частаты сардэчных скарачэнняў, сісталічнага артэрыяльнага ціску, тэмпературы цела, працягласці латэнтнага перыяду нацыщепціўных рэакцыі ў пацукоў пры бактэрыяльнай эндатаксінеміі.

Метады даследавання: электрафізіялагічныя, гісталагічныя, марфаметрычныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню выяўлены асаблівасці змяненняў частаты нейронаў ядра салітарнага тракту, каўдальных і растральных участкаў вентралатэральных аддзелаў прадаўгаватага мозгу пацукоў на нутравеннае і інтраназальнае ўвядзенне ліпапалісахарыду *E. coli* ў розных дозах. Выяўлены гістаструктурныя змяненні ў ядры салітарнага тракту, каудальных і растральных участках вентралатэральных аддзелаў прадаўгаватага мозгу (узрастанне гліальнага індэксу, цяжкасці, меры і аб'ёму паражэння нейронаў) на хранічную інтраназальную аплікацыю ліпапалісахарыду *E. coli*. Устаноўлена, што ва ўмовах папярэдняга ўвядзення ў арганізм як блакатара альфа1-адрэнарэцэптараў урапіділа, так і стымулятара альфа2-адрэнарэцэптараў кланідзіна, змяняецца характар нейронавай актыўнасці ядра салітарнага тракту, частаты сардэчных скарачэнняў, тэмпературы цела на дзеянне ліпапалісахарыду *E. coli* ў розных дозах.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: эксперыментальныя дадзеныя, атрыманыя ў ходзе выканання дысертацыйнай працы, з'яўляюцца навуковым абгрунтаваннем неабходнасці распрацоўкі і прымянення тэст-сістэм па вызначэнні колькасці ліпапалісахарыду *E. coli* ў крыві. Пры назначэнні антыгіпертэнзіўных прэпаратаў, якія адносяцца да груп стымулятараў постсінаптычных альфа2-адрэнарэцэптараў і блакатараў постсінаптычных альфа1-адрэнарэцэптараў, мэтазгодна ўлічваць ўзровень ліпапалісахарыду *E. coli* ў крыві.

Вобласць прымянення: паталагічная фізіялогія, неўрапаталогія, рэаніматалогія, кардыялогія.

РЕЗЮМЕ

Гладкова Жанна Анатольевна

Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинеми

Ключевые слова: липополисахарид *E. coli*, ядро солитарного тракта, ростральные и каудальные участки вентролатеральных отделов продолговатого мозга, частота разрядов нейронов, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, глубокая температура тела, латентный период ноцицептивной реакции.

Цель исследования: выяснить особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в изменении частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, температуры тела, длительности латентного периода ноцицептивной реакции у крыс при бактериальной эндотоксинеми.

Методы исследования: электрофизиологические, гистологические, морфометрические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлены особенности изменений частоты разрядов нейронов ядра солитарного тракта, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга крыс на внутривенное и интраназальное введение липополисахарида *E. coli* в различных дозах. Выявлены гистоструктурные изменения в ядре солитарного тракта, каудальных и ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга (возрастание глиального индекса, тяжести, степени и объема поражения нейронов) на хроническую интраназальную аппликацию липополисахарида *E. coli*. Установлено, что в условиях предварительного введения в организм как блокатора альфа1-адренорецепторов урапидила, так и стимулятора альфа2-адренорецепторов клонидина, меняется характер изменений нейронной активности ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, температуры тела на действие липополисахарида *E. coli* в различных дозах.

Рекомендации по использованию: экспериментальные данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, являются научным обоснованием необходимости разработки и применения тест-систем по определению содержания липополисахарида *E. coli* в крови. При назначении антигипертензивных препаратов, относящихся к группам стимуляторов постсинаптических альфа2-адренорецепторов и блокаторов постсинаптических альфа1-адренорецепторов, целесообразно учитывать уровень липополисахарида *E. coli* в крови.

Область применения: патологическая физиология, невропатология, реаниматология, кардиология.

SUMMARY

Hladkova Zhanna Anatolievna

Characteristics of morphofunctional changes in the structures of the medulla oblongata and their significance in the implementation of vital processes in bacterial endotoxemia

Key words: *Escherichia coli* lipopolysaccharide, nucleus of the solitary tract, rostral and caudal areas of the ventrolateral parts of the medulla oblongata, neuronal firing rate, heart rate, systolic blood pressure, deep body temperature, nociceptive latency.

Purpose of research: to find out the features of morphofunctional changes in the structures of the medulla oblongata and their significance in changes in heart rate, systolic blood pressure, body temperature, and the duration of the latent period of nociceptive reaction in rats with bacterial endotoxemia.

Methods of research: electrophysiological, histological, morphometric, statistical.

Results of the research and their novelty: for the first time, the features of changes in the frequency of discharges of neurons in the nucleus of the solitary tract, caudal and rostral regions of the ventrolateral parts of the medulla oblongata of rats to intravenous and intranasal administration of *E. coli* lipopolysaccharide in various doses were established. Histostructural changes were revealed in the nucleus of the solitary tract, caudal and rostral areas of the ventrolateral parts of the medulla oblongata (increase in the glial index, severity, degree and volume of neuronal damage) after chronic intranasal application of *E. coli* lipopolysaccharide. It has been established that under conditions of preliminary introduction into the body of both the alpha1-adrenergic receptor blocker urapidil and the alpha2-adrenoreceptor stimulator clonidine, the nature of changes in the neural activity of the nucleus of the solitary tract, heart rate, body temperature changes to the effect of *E. coli* lipopolysaccharide in various doses.

Recommendations for use: the experimental data obtained in the course of the dissertation work are a scientific justification for the need to develop and use test systems for determining the content of *E. coli* lipopolysaccharide in the blood. When prescribing antihypertensive drugs belonging to the groups of stimulants of postsynaptic alpha2-adrenergic receptors and blockers of postsynaptic alpha1-adrenergic receptors, it is advisable to take into account the level of *E. coli* lipopolysaccharide in the blood.

Application area: pathological physiology, neuropathology, resuscitation, cardiology.