

ну и частотой использования испытуемыми парфюмерной продукции. Чувствительные к андростенону испытуемые, которые отметили, что используют парфюмерию только иногда, реже характеризовали этот запах как сильный (16,9%), в отличие от тех, кто пользуется парфюмерией часто (26,3%,  $p = 0,057$ , тест  $\chi^2$ ). Для исследования генетических основ специфической аносмии к стероидам мы использовали метод карттирования локусов количественных признаков (QTL-анализ). При анализе признака чувствительности к андростенону у всей выборки гибридов F2 ( $n = 119$ ) при простом сканировании генома в модели с одиночным QTL были выявлены предположительные ( $p < 0,63$ ) локусы, контролирующие чувствительность к андростенону на 2 (rs3023694), 12 (rs3684371) и 17 (rs3675244) хромосомах. Эти 3 локуса аддитивно объясняют 25% фенотипической вариабельности. При анализе, выполненнем для отдельных групп животных с включением ковариат, помимо ряда предположительных локусов, был обнаружен достоверный ( $p < 0,05$ ) локус на 10 хромосоме (D10Mit14) у самцов, объясняющий распределение порогов внутри групп малочувствительных и высокочувствительных животных, а также достоверное эпистатическое взаимодействие между маркерами на 2 хромосоме (D2Mit266) и X хромосоме (rs3723498) у самок (LODfull  $p < 0,05$ , LODint  $p < 0,05$ ). При поиске в областях, найденных нами при сканировании генома, обнаружены обонятельные рецепторы на 2, 11, 10, 1 и X хромосомах мыши. Таким образом, нами была впервые исследована вариабельность в обонятельной чувствительности к летучим стероидам в популяции РФ, описаны полигенный характер наследования этого признака и предположительные локусы, контролирующие этот признак, описан достоверный локус на 10-й хромосоме, частично объясняющий чувствительность к этому стероиду.

#### Список литературы

1. Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L.B., Matsunami H. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception // *Nature*. – 2007. – Vol. 449, №7161. – P. 468-472.
2. Wysocki C.J., Dorries K.M., Beauchamp G.K. Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people // *PNAS*. – 1989. – Vol. 86, № 20. – P. 7976-7978.
3. Voznessenskaya V.V., Wysocki C.J. Exposure of mice to androstenone induces behavioral sensitivity to androstenone // *Chem. Senses*. – 1994. – Vol. 19, № 5. – P. 648-649.
4. Pause B.M. Are androgen steroids acting as pheromones in humans? // *Physiol. Behav*. – 2004. – Vol. 83, №1. – P. 21-29.
5. Voznessenskaya V.V., Parfyonova V.M., Wysocki C.J. Induced olfactory sensitivity in rodents: a general phenomenon // *Adv. Biosci.* – 1995. – Vol. 93. – P. 399-406.
6. Voznessenskaya V.V., Klyuchnikova M.A., Wysocki C.J. Roles of the main olfactory and vomeronasal systems in the detection of androstenone in inbred strains of mice // *Current Zoology*. – 2010. – Vol. 56, №6. – P. 813-818.
7. Bromman K.W., Wu H., Sen S., Churchill G.A. R/qtL: QTL mapping in experimental crosses // *Bioinformatics*. – 2003. – Vol. 19, №7. – P. 889-890.
8. Churchill G.A., Doerge R.W. Empirical threshold values for quantitative trait mapping // *Genetics*. – 1994. – Vol. 138, № 3. – P. 963-971.

## ГАЗООБРАЗНЫЕ МЕДИАТОРЫ В ЦНС ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

<sup>1</sup>Обухов Д.К., <sup>2</sup>Пущина Е.В., <sup>2</sup>Вараксин А.А.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет;

<sup>2</sup>Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток,  
e-mail: dkobukhov@yandex.ru

В сообщении представлен краткий обзор собственных и литературных данных о распространении и роли «газообразных» нейромедиаторов в структурах ЦНС позвоночных животных, среди которых наиболее известными являются оксид азота (NO) и сульфид водорода ( $H_2S$ , сероводород).

**Оксид азота** был впервые идентифицирован в нервной системе млекопитающих как фактор релаксации гладкой мускулатуры сосудов (Abe, Kimura, 1968). В последующем было показано, что NO широко представлен в структурах нервной системы животных и человека, принимая участие в регуляции множества функций организма. Молекула NO синтезируется в клетках ферментативным путем из гуанидинового остатка L-аргинина с помощью трех изоферментов синтазы окиси азота (NOS): нейрональной nNOS, индуцибелльной iNOS и эндотелиальной eNOS. Гистохимическим маркером нитроксидергических нейронов является NADPH – диафораза, которая метаболически связана с nNOS. (Нейрохимия, 2010).

У костистых рыб нейрональная синтаза окиси азота обнаружена в нейронах и волокнах практически во всех отделах головного мозга, а также в спинном мозге. Установлено, что NADPH-диафораза в мозге рыб присутствует в различных типах нейронов и в глиальных клетках: астроцитах, олигодендроцитах, таницитах. Таким образом, NO-продуцирующие системы мозга костистых рыб представляют собой гетерогенную в морфологическом и функциональном плане популяцию нейронов и глиоцитов. (Пущина и др., 2011, в печати). Распределение nNOS и NADPH-диафоразы в головном мозге лосося-симы *Oncorhynchus masou*, указывают на то, что NO-продуцирующие системы представляют собой отдельные, не перекрывающиеся между собой нейронные комплексы, выполняющие специализированные функции в работе местных нейронных сетей. В частности NO-содержащие нейроны обнаружены в конечном мозге, где они модулируют высвобождение стриатарных нейромедиаторов. В экспериментах с апликацией оксида азота в составе NO-содержащих смесей в стриатум конечного мозга было отмечено увеличению высвобождения ацетилхолина, ГАМК и глутамата из синапсов. Известно, что при участии дофамина, ГАМК, глутамата и ацетилхолина формируется базовый уровень продукции NO, модулирующий высвобождение стриатарных нейромедиаторов.

бождение стриатарных нейротрансмиттеров. Это происходит либо непосредственно путем взаимодействия NO на синаптические ионные каналы с последующей трансформацией NMDA-рецепторов, либо опосредованно, через воздействие на соседние нейроны паракринным путем. Принимая во внимание тот факт, что конечный мозг рыб, как и других позвоночных животных и человека, является важнейшим интегративным центром ЦНС, роль оксида азота в регуляции работы высших отделов головного мозга представляется очень важной (Андреева, Обухов, 1999, Wullimann, 1998).

Ясно, что преобразование сенсорных сигналов, поступающих от различных рецепторов в сенсорные центры ствола мозга, обеспечивает быструю передачу информации к высшим отделам ЦНС и, как результат, формирование адекватной реакции организма в ответ на внешние и внутренние стимулы. Наличие NO-нейронов в сомато- и висцеросенсорных (V, VII, IX-X) и висцеромоторных (III, IV, VI) ядрах черепномозговых нервов свидетельствует о модулирующей роли оксида азота в работе сенсо-моторных центров ствола мозга (Пущина, 2007).

В последние годы были получены данные о существенной роли оксида азота и продуцирующих его клеток в морфогенетических процессах в нервной системе (Mize et all, 1998). В перивентрикулярном слое пролиферативных зон, на границе эпендимной выстилки мозгового желудочка и стенки мозга, располагается слой матричных клеток, в котором идут процессы активного деления камбиональных клеток и начинается миграция молодых нейро- и глиобластов в толщу стенки мозга. Показано, что нейротрансмиттеры, синтезированные в клетках предшественниках в пролиферативных зонах развивающегося мозга выходят в межнейронные пространства, где они могут выступать в качестве регуляторов нейро- и глиогенеза, действуя по ауто- и паракринному механизму на рост отростков развивающихся нейронов и миграцию нейробластов (Bicker, 2005; Platet et all, 2010, Ugrumov, 2010). Иммуногистохимическое выявление NOS-синтазы и NADPH-диафоразы в клетках пролиферативных зон головного мозга амурского осетра *Acipenser shrenkii*, лосося-симы *Oncorhynchus masou* и костистой рыбы горчака *Rhodeus rericus* подтверждает роль оксида азота как модулятора и регулятора пролиферативных процессов в ЦНС позвоночных животных (Пущина, Обухов, 2010; Пущина и др., 2011, в печати).

Таким образом, NO-продуцирующие клетки (нейроны, глия) широко распространены в структурах головного и спинного мозга позвоночных животных, где участвуют в регуляции важнейших функций как нервной системы, так и других систем организма.

**Сероводород,  $H_2S$**  относительно недавно был обнаружен в ЦНС позвоночных живот-

ных (Abe, Kimura, 1996). Он синтезируется из серосодержащей аминокислоты L-цистеина с помощью ферментов цистотионин- $\beta$ -синтазы (CBS) и цистатионин  $\gamma$ -лиазы (CSE). (Нейрохимия 2010). В центральной нервной системе рыб CBS маркирует нейроны, волокна, глию и сосуды (Puschina et all, 2011). Так в конечном мозге симы *Oncorhynchus masou*  $H_2S$  локализован в телах клеток, синапсах и волокнах, где он может действовать как классический нейромедиатор и/или нейромодулятор. В нейронах дорсальной и центральной областей конечного мозга рыб наиболее распространенным нейромедиатором является ГАМК, отличаясь при этом высокой степенью синаптической пластичности. Показано, что у млекопитающих  $H_2S$  регулирует различные подтипы ГАМК-рецепторов, локализованные на пре- и постсинаптических мембранах. Стимуляция таких рецепторов индуцирует длительное торможение постсинаптической передачи в нейронах гиппокампа – важного центра лимбической системы мозга, связанной с эмоциональной сферой и процессами памяти. С другой стороны, действуя на пресинаптические ГАМК-рецепторы  $H_2S$  активирует их, обеспечивая, таким образом, равновесие между процессами возбуждения и торможения (Han Y. et all, 2005). В наших исследованиях на симе были выявлены CBS-иммунореактивные волокна варикозного типа и аксо-соматические контакты на ГАМК-ergicических нейронах. Возможно, в конечном мозге рыб, также как и у млекопитающих,  $H_2S$  выступает в качестве модулятора ГАМК-ergicической нейротрансмиссии. Многочисленные CBS-иммунореактивные нейроны и волокна были отмечены в стволовой части мозга рыб (в среднем мозге, мозжечке, ретикулярной формации), где сероводород выступает как модулятор висцеро-сенсорных и моторных систем ствола мозга. Интересно отметить, что в ретикулярной формации выявляются гетерогенные популяции NO- и CBS-реактивных нейронов, модулирующие ГАМК- и холинергические системы продолговатого мозга.

Сероводород, как нейроактивная субстанция, вовлечен в защиту нейронов от окислительного стресса. Известно, что восстановленный глутатион выполняет роль одного из основных антиоксидантных протекторов мозга. Повышение уровня синтеза сероводорода в мозге приводит к повышению уровня глутатиона, что защищает нейроны от апоптоза в условиях окислительного стресса, запускаемого повышенным уровнем L-глутамата

Сероводород способны синтезировать и глиальные клетки мозга, где он включается в осуществление функции регуляции кислотно-щелочного гомеостаза в нервной ткани. В отличие от нейронов, передающих сигналы путем генерации потенциалов действия, глиальные клетки

«общаются» друг с другом и нейронами путем регуляции кальциевых потоков в мозге. Показано, что  $H_2S$  существенно влияет на концентрацию ионов кальция, генерируя т.н. «кальциевые» волны в астроцитах и нейронах (Вараксин, Пущина, 2011; Garcia-Berenguain et all., 2008).

Обнаружение CBS-иммунореактивных клеток и волокон в пролиферативных зонах головного мозга рыб позволили предположить, что сероводород играет определенную роль в процессах пре- и постнатального нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных. Недавние исследования на млекопитающих показали, что молодые нейроны до образования межнейронных связей, активно синтезируют в межклеточные пространства развивающегося мозга разнообразные сигнальные молекулы, в том числе нейромедиаторы и нейромодуляторы, регулирующие процессы нейро- и глиогенеза. (Ugrumov, 2010). Выявленная  $H_2S$  активность в клетках перивентрикулярных зон мозга карпа *Cyprinus carpio* и симы *Oncorhynchus masou* позволяет предположить аналогичную роль сероводорода в нейрогенетических процессах в головном мозге рыб (Пущина и др., 2011, в печати).

Таким образом, в ЦНС помимо традиционных нейромедиаторов, активную роль в регуляции многочисленных функций нервной системы и организма играют молекулы газообразных веществ: **оксид азота (NO)** и **сероводород ( $H_2S$ )** расширяя спектр биологически активных соединений в нервной системе позвоночных животных и человека.

#### Список литературы

1. Андреева Н.Г., Обухов Д.К. Эволюционная морфология нервной системы позвоночных. – СПб.: Изд-во Лань, 1999. – 384 с.
2. Вараксин А.А., Пущина Е.В. Сероводород как регулятор системных функций у позвоночных // Нейрофизиология. – 2011. – Т.43, № 1. – С. 73-84.
3. Нейрохимия. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2010. – 285 с.
4. Пущина Е.В. Нитроксидергическая организация ядер краиимальных нервов продолговатого мозга костистых рыб // Цитология. – 2007 – Т. 49 – С. 471-483.
5. Пущина Е. В., Обухов Д. К. NADPH-диафораза, нейрональная NO-синтаза и тирозин гидроксилаза в ядрах промежуточного мозга горчака *Rhodeus sericeus* (Cyprinidae: Teleostei) // Цитология. – 2010 – Т. 52. – С. 739-748.
6. Пущина Е.В., Вараксин А.А., Обухов Д.К. Газообразные посредники в головном мозге симы *Oncorhynchus masou* // Ж.эвол.физиол. и биохимии 2011 (в печати).
7. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16. – P. 1066-1071.
8. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator // J. Neurosci. – 1996 – Vol. 16. – P. 1066-1071.
9. Bicker G. Stop and go with NO: nitric oxide as regulator of cell motility in simple brains // Bio Essays. – 2005 – Vol. 27. – P. 495-505.
10. Han Y., Qin J., Chang X., Yang Z., Bu D., Du J. Modulating effect of hydrogen sulfide on gamma-aminobutyric acid B receptor in recurrent febrile seizures in rats // Neurosci. Res. – 2005. – Vol. 53. – P. 216-219.
11. Garcia-Berenguain M.A. et all. Hydrogen sulfide raises cytosolic calcium in neurons through activation of L-type  $Ca^{2+}$  channels // Antioxid.Redox Signal. – 2008. – Vol. 10. – P. 31-42.
12. Mize R.R., Dawson T.M., Dawson V.L., Fridlander M.J. Nitric oxide in brain development, plasticity and desease // Prog. Brain Res. – 1998. – Vol. 118. – P. 1-302.
13. Pushchina E.V., Varaksin A.A., Obukhov D.K. Cystathione  $\beta$ -synthase in the CNS masu salmon *Oncorhynchus masou* (Salmonidae) and carp *Cyprinus carpio* (Cyprinidae) // Neurochem. J. – 2011. – Vol. 5. – P. 24-34.
14. Platet J.C., Stamboulian S., Nguyen I., Bordey A. Neurotransmitter signaling in postnatal neurogenesis: the first leg // Brain Res. Rev. – 2010 – Vol. 63. – P. 60-71.
15. Ugrumov M.V. Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality // Neurochem.Res. – 2010. – Vol. 35. – P. 837-850.
16. Wullmann M.F. The central nervous system // The Physioloofy of Fishes. – 1998 / Ed. D.H. Evans / New York: CRC Press. – P. 245-282.

#### Ветеринарные науки

#### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ПРИ КРИПТОСПОРИДИОЗЕ ПОРОСЯТ

Васильева В.А.

Мордовский государственный университет,  
Саранск, e-mail: agro-inst@adm.mrsu.ru

Патоморфологические изменения при криптоспоридиозе поросят изучены недостаточно и, как правило, при естественном течении болезни описываются очень кратко при более подробном анализе других признаков заболевания.

Ряд работ посвящен изучению только эндогенных стадий развития криптоспоридий у различных видов животных без учета изменения окружающей ткани (Т.В. Бейер, И.В. Сидоренко, 1991; А.А. Алиев, 1993; И.И. Бочкирев, Т.А. Шибалова, 1996; R. Fauer, 1997; В.А. Васильева, 1998 и др.).

Актуальность наших исследований заключается в раскрытии патоморфогенеза при экспериментальном и спонтанном криптоспоридиозе.

Изучение патогенного действия возбудителя *C. parvum* путем патоморфологических исследований органов экспериментально инвазированных поросят, убитых на 8-е сутки в период массового выделения ооцист *C. parvum*, показало следующие изменения. *В сердце*: в миокардиоцитах обнаружены явления зернистой дистрофии, интерстициальная ткань отечна, разрыхлена. *В печени*: круглоклеточная инфильтрация в соединительнотканной основе органа, наличие большого числа двухядерных гепатоцитов, набухание эндотелия синусоидов; среди круглоклеточного инфильтрата имеются эозинофилы и плазматические клетки; центральные вены и балочные капилляры полнокровны. *В селезенке*: фолликулы белой пульпы гиперплазированы, реактивные центры расширены,