

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

# Фізіологічний журнал

ТОМ 70 № 5, додаток, 2024

---

Науково-теоретичний журнал • Заснований у січні 1955 р.

---

Виходить 1 раз на 2 місяці

---

Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронаук та Наукових читань,  
присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології, 19-21 листопада 2024 року  
на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Події присвячено 100-річчю від дня народження видатного українського нейрофізіолога  
академіка Платона Костюка та 90-річчю від заснування Інституту фізіології  
ім. О.О. Богомольця НАН України.

Abstracts of the International Conference on Neuroscience and Scientific Readings Dedicated  
to Visceral Physiology and Pathophysiology, November 19-21, 2024,  
at the Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine.

The events are dedicated to the 100th anniversary of the birth of the prominent Ukrainian  
neurophysiologist Academician Platon Kostyuk and the 90th anniversary of the founding of the  
Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine.



Платон Григорович Костюк (1924–2010) – видатний український учений-нейрофізіолог, академік Національної академії наук України та багатьох інших світових академій. Він зробив визначний внесок у мембранну фізіологію, зокрема у вивчення механізмів іонного транспорту та функціонування кальцієвих каналів у нервових клітинах. Як засновник Київської школи нейрофізіології, Костюк значно сприяв розвитку світової науки та відіграв важливу роль у підготовці нових поколінь науковців. У 2024 році наукова спільнота відзначає 100-річчя від дня його народження, вшановуючи його визначну спадщину та глибокий вплив на нейронауку.

Platon Hryhorovych Kostyuk (1924–2010) was a prominent Ukrainian neuroscientist, academician of the National Academy of Sciences of Ukraine and numerous other global academies. He made groundbreaking contributions to membrane physiology, particularly in the study of ion transport mechanisms and the functioning of calcium channels in nerve cells. As the founder of the Kyiv School of Neurophysiology, Kostyuk significantly advanced global science and played a pivotal role in mentoring new generations of researchers. In 2024, the scientific community celebrates the 100th anniversary of his birth, honoring his remarkable legacy and profound impact on neuroscience.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України – провідна наукова установа, заснована у 1934 році, яка протягом 90 років відіграє ключову роль у розвитку фізіології та біомедицини. Інститут став центром світового рівня у вивченні функцій нервової, серцево-судинної, дихальної та інших систем організму, зокрема досліджень мембранної фізіології, клітинної нейрофізіології, молекулярної біології та патофізіології. Завдяки своїм науковим досягненням та підготовці висококваліфікованих кадрів Інститут зробив вагомий внесок у міжнародну науку. У 2024 році наукова спільнота відзначає 90-річчя цієї видатної установи, яка й надалі залишається лідером у галузі фізіології та фундаментальних досліджень.

The Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine is a leading scientific institution founded in 1934, which has played a key role in the development of physiology and biomedicine for 90 years. The Institute has become a world-class center for studying the functions of the nervous, cardiovascular, respiratory, and other body systems, particularly in the fields of membrane physiology, cellular neurophysiology, molecular biology, and pathophysiology. Through its scientific achievements and the training of highly qualified specialists, the Institute has made a significant contribution to international science. In 2024, the scientific community celebrates the 90th anniversary of this remarkable institution, which continues to lead in the fields of physiology and fundamental research.

# THE STUDY ON PHARMACOLOGICAL REGULATION OF KATP CHANNEL IN RAT BRAIN MITOCHONDRIA

O.V. Akopova, A. N. Smirnov

*Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kiev;  
o.v.akopova@gmail.com, olga-akopova@biph.kiev.ua*

For decades, it was confirmed by numerous studies that the mitochondrial KATP channel (mKATP channel) plays a key role in the mechanisms of neuro- and cardioprotection under several pathophysiological processes accompanied by ischemia, hypoxia, oxidative/nitrosative stress, and metabolic disorders. Salvatory functions of the mKATP channel in the prevention of apoptotic and necrotic processes in cells and tissues have been explained by the impact of ATP-sensitive  $K^+$  transport on mitochondrial functions including oxygen consumption, ATP synthesis,  $Ca^{2+}$  transport, ROS production, and the opening of permeability transition pore, a key player in apoptotic and necrotic cell death. However, the molecular composition of the mKATP channel and the mechanisms of its regulation by pharmacological openers and blockers (diazoxide, pinacidil, nicorandil, glibenclamide, 5-hydroxydecanoate, etc.), remain disputable. Earlier we have shown that the mKATP channel could be activated by low submicromolar concentrations of diazoxide (DZ), and this activation does not require a MgATPase activity. This work aimed to elucidate a requirement of a MgATP for the regulation of the mKATP channel in brain mitochondria by mKATP opener diazoxide (DZ) and the blocker glibenclamide (Glb). KATP channel activity was assessed as ATP-sensitive  $K^+$  transport in isolated brain mitochondria. Estimates of ATP-sensitive  $K^+$  transport were made based on light scattering, polarographic approaches, and the measurements of the rate of  $H^+$  transport in mitochondria with the probe BCECF-AM. As we have shown, ATP-sensitive  $K^+$  transport in native mitochondria ( $\sim 79 \text{ nmol } K^+ \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ) was fully activated by DZ ( $K_a \sim 150 \text{ nM}$ ) in the absence of MgATP, and full activation was reached at  $\leq 500 \text{ nM}$  DZ. Close data were obtained with the activation of the mKATP channel in native mitochondria by pinacidil (Pin). Glb blocked ATP-sensitive  $K^+$  transport in native mitochondria with  $K_i \sim 2 \text{ } \mu\text{M}$ , which agreed with literary data on the blockage of KATP channels by Glb.  $Mg^{2+}$  at  $\leq 3 \text{ mM}$  did not affect either activation or blockage of the mKATP channel by DZ and Glb, but it was indispensable for the blockage of the mKATP channel by ATP ( $K_i \sim 15 \text{ } \mu\text{M}$ ). Besides, the experiments in native mitochondria have shown that at  $> 500 \text{ nM}$  of DZ, the addition of Pin could not further activate the mKATP channel. The rate of ATP-sensitive  $K^+$  transport fully activated by DZ in native mitochondria ( $\sim 140 \text{ nmol } K^+ \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ) equaled the rate of  $K^+$  transport found after the blockage of the mKATP channel by MgATP and its opening by the high concentration of DZ ( $30 \text{ } \mu\text{M}$ ). The blockage of the native mKATP channel by Glb gave the same rate of ATP-sensitive  $K^+$  transport, which was not affected by the presence of  $1 \text{ mM } Mg^{2+}$ . The same was observed with the selective mKATP channel blocker 5-hydroxydecanoate (5-HD). An estimate of ATP-sensitive  $K^+$  transport blocked by Glb in the presence of  $1 \text{ mM } Mg$  equaled the rate of  $K^+$  transport blocked by either 5-HD or ATP under the same conditions. In the presence of Mg, ATP could not further block ATP-sensitive  $K^+$  transport after its blockage by Glb. The data on the ‘combined activation’ of the mKATP channel by DZ and Pin and the ‘combined blockage’ of the channel by Glb and ATP obtained by the light scattering were confirmed polarographically. Conclusion: Obtained results revealed novel properties of ATP-sensitive  $K^+$  transport in isolated mitochondria and allowed for the identification of ATP-sensitive  $K^+$  transport with mKATP channel activity by pharmacological means. For the first time, we have shown that MgATPase activity was

dispensable for the regulation of mKATP channels by pharmacological KATP channel modulators in isolated brain mitochondria.

**Keywords:** mKATP channel, brain, mitochondria, diazoxide, glibenclamide, MgATPase activity

## ВИЗНАЧЕННЯ КІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ TRPC4 МЕТОДОМ ІМІТАЦІЇ ВІДПАЛУ

А. Ю. Анюхін, О. В. Жолос

*КНУ імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», м. Київ, biomed@knu.ua*

**Вступ.** Рецептор-керований катіонний TRPC4 канал є ключовим регулятором скоротливої активності шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Визначення кінетичних параметрів активності іонного каналу є важливим для розуміння механізмів регуляції скоротливості. У нашому дослідженні розроблено алгоритм для визначення констант переходів між станами моделі Маркова для TRPC4, що поєднує метод імітації відпаалу для оптимізації та визначення log likelihood прямим проходом метода Баума-Велша. **Методи.** Для аналізу використовувалися струми, зареєстровані на окремих гладеньких м'язових клітинах поздовжнього шару м'язів тонкого кишечника морської свинки. Реєстрації струмів поодиноких іонних каналів у конфігураціях «outside-out» або «cell-attached» здійснювалися за допомогою підсилювача Axopatch 200B з боросилікатними піпетками опором 3-5 МΩ. Активували TRPC4 шляхом додавання 50 мкМ карбахолу до зовнішньоклітинного розчину або 200 мкМ GTPγS внутрішньоклітинно (Dresviannikov et al., 2006; Zholos et al., 2004). **Результати.** Встановлено, що запропонований підхід демонструє кращі метрики log likelihood порівняно з класичним алгоритмом Баума-Велша для оптимізації моделей Маркова. Також алгоритм може використовуватись для автоматичного підбору зв'язків між станами іонного каналу та визначення констант переходу між ними.

**Висновки.** Метод імітації відпаалу (simulated annealing), що є стохастичним методом псевдо глобальної оптимізації, у поєднанні з алгоритмом Баума-Велша продемонстрував ефективність у визначенні кінетичних параметрів іонного каналу TRPC4. Рекомендується використовувати запропонований підхід для інших типів іонних каналів з метою покращення якості кінетичного моделювання активності іонних каналів. Додатково пропонується проведення подальших досліджень для підтвердження отриманих результатів на різних експериментальних моделях. **Ключові слова:** TRPC4, метод імітації відпаалу, алгоритм Баума-Велша, кінетика іонного каналу, модель Маркова.

Dresviannikov AV, Bolton TB, Zholos AV. Muscarinic receptor-activated cationic channels in murine ileal myocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2006 Sep;149(2):179–87. Zholos AV, Zholos AA, Bolton TB. G-protein-gated TRP-like Cationic Channel Activated by Muscarinic Receptors. *Journal of General Physiology*. 2004 Apr 26;123(5):581–98.

## ВПЛИВ РІЗНОГО РІВНЯ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ НА ФОРМУВАННЯ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСТОСУВАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ У ЖІНОК НА ДОЗОВАНЕ ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ

Корнюшов І.<sup>1</sup>, Розова К.В.<sup>2</sup>, Бакуновський О.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет фізичного виховання спорту України, м. Київ;

<sup>2</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; alexandr.bakunovskiy@gmail.com

Попри значний об'єм наукових досліджень, дотепер не є вирішеним питання про межі норми щодо рівня рухової активності як для певних категорій населення, так і щодо індивідуальної норми

звичної рухової активності для жіночого організму. Досі ці проблеми залишаються під питанням. Тому проведення представленого дослідження є актуальним як у теоретичному, і у практичному відношенні. Досліджували індивідуально-типологічні особливості термінових адаптаційних реакцій жіночого організму на дозоване фізичне навантаження у осіб з різним рівнем звичної рухової активності. Було обстежено 54 особи жіночої статі віком 19 – 20 років, котрі на час проведення дослідження були практично здоровими і не мали гострих захворювань чи будь-якої хронічної патології. В нашому дослідженні обстежувані розподілились за рівнем середньодобової рухової активності на 2 типи і 4 групи. Перший тип складала група з гіподинамією - недостатнім рівнем звичної середньодобової активності. До другого типу віднесено осіб з нормодинамією - достатнім рівнем звичної середньодобової активності. До цього типу ввійшли групи, що за умов нормодинамії, мали різний рівень звичної середньодобової активності (низький, середній, високий). Особи з недостатнім рівнем рухової активності демонстрували схильність до патологічних реакцій на фізичне навантаження помірної потужності. Дівчата з достатнім рівнем звичної середньодобової активності мали нормотонічну реакцію на фізичне навантаження. Було з'ясовано, що для виявлення характерних особливостей термінових адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи у осіб жіночої статі з достатнім рівнем рухової активності, фізичне навантаження помірної потужності має тривати, принаймні, 60 секунд. Зокрема, така тривалість проби необхідна для коректної оцінки вентиляційної відповіді. Виявлено, що аналіз реакції зовнішнього дихання дозоване фізичне навантаження помірної потужності слід проводити за інтегральним показником легеневої вентиляції – хвилинним об'ємом дихання, який найбільш адекватно відображає функцію апарату зовнішнього дихання спрямовану на задоволення кисневого запиту. Встановлено, що термінові адаптаційні реакції на фізичне навантаження помірної потужності відрізняються у осіб з різним рівнем рухової активності, що зумовлено станом функціональних резервів. Особи з вищим рівнем рухової активності демонструють вищі функціональні резерви кардіореспіраторної системи порівняно з особами з меншою руховою активністю. Виявлено певні загальні закономірності як в реакції на навантаження, так і в перебігу процесу відновлення. Ми пояснюємо тонізуючу дію застосованого навантаження – ефектом розминки. Показано, що модифікована проба Мартіне, з 40 присіданнями за 60 секунд може бути рекомендованою до застосування для діагностики стану функціональних резервів і у спортсменок високого класу.

**Ключові слова:** рухова активність, дозоване фізичне навантаження, кардіо-респіраторна система, зовнішнє дихання, проба Мартіне.

## **СИСТЕМА ТРИВИМІРНОГО КОНТРОЛЮ ТЕМПЕРАТУРИ В РЕЖИМІ РЕАЛЬНОГО ЧАСУ В БІОЛОГІЧНИХ ІНКУБАТОРАХ ДЛЯ КУЛЬТУРИ КЛІТИН**

**О. М. Балінський<sup>1</sup>, Р. М. Морєв<sup>1,2</sup>, В. Е. Чигринов<sup>1</sup>, І. О. Бас<sup>1</sup>, П. О. Бориско<sup>1</sup>, Г. Є. Монастирський<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ТОВ «НВП» Єнамін», м. Київ;

<sup>2</sup>НТУУ «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ;  
[roman.moriev@protonmail.com](mailto:roman.moriev@protonmail.com)

Біологічні інкубатори з контролем температури, вологості та газового складу середовища необхідні для забезпечення необхідних умов для роботи з культурами клітин, в тому числі для електрофізіологічних досліджень. Коливання та просторові градієнти температури під час культивування дуже часто є причинами низької відтворюваності дослідів, тому привертають увагу дослідників при плануванні експериментів. З іншого боку, існує тип дослідницьких задач,

в яких потрібно створювати градієнти та коливання температури, які мають заздалегідь заплановані характеристики для дослідження впливу температурного режиму. Виробники якісних інкубаторів гарантують успішність проходження нормативів стандартів серії DIN 12880, які визначають строгі вимоги до роботи термостатів та печей. Стандарт передбачає отримання показників із рівномірно розподілених в об'ємі робочої зони 5 в мінімальному варіанті, або 27 детекторів, які тимчасово встановлюються відразу після виробництва для визначення флуктуацій та градієнтів температури і отримання сертифікату якості. В переважній більшості конструкцій інкубаторів присутні всього два температурних датчики, які дублюють один одного і розміщені в одній точці. Жодна сучасна модель не може забезпечити неперервний моніторинг температури і контроль відповідності стандартам DIN 12880 в процесі експлуатації. Тому метою роботи була розробка установки для моніторингу температури в режимі реального часу. Розроблений прототип містив 9 цифрових водонепроникних датчиків температури DS18B20. Данні від датчиків передавались за протоколом 1-Wire до мікроконтролера Arduino Uno, а від мікроконтролера послідовно через комунікатори цифрового радіозв'язку EBYTE E01-2G4M27D і головний модуль на основі портативного ПК Orange Pi PC 4 - в Інтернет. Для випробувань був обраний біологічний інкубатор NuAire DHD AutoFlow 5510. Для перевірки градування датчиків було обрано температурні точки, які на 3 °C градуси виходять за межі стандартного діапазону робочих температур культури клітин 27 - 37 °C: 24 °C та 40 °C. Дані температури зчитували протягом кількох годин для досягнення теплової рівноваги. В умовах теплової рівноваги всі відхилення від референтного значення еталонного термометра EXTECH EA15 EasyView були не більшими, ніж 0,1 °C, а значення СКВ між середніми показами датчиків рівні 0,05 °C для обох температурних точок. Після перевірок датчики були розміщені у відповідності до стандартів DIN 12880. Випробування вищеописаної системи в стандартних умовах роботи з культурою клітин продемонструвало відсутність будь-яких суттєвих незручностей та проблем. Таким чином створена система моніторингу температури клітинних інкубаторів в реальному часі є одна із найточніших із опублікованих та єдина придатна для одночасного контролю відповідності стандартам якості серії DIN 12880.

**Ключові слова:** культура клітин, інкубатор, температура, відтворюваність

## **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ РОТОВОЇ РІДИНИ НА ЕТАПАХ АДАПТАЦІЇ ДО ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ ПРИ ПЕРВИННОМУ ТА ПОВТОРНОМУ ПРОТЕЗУВАННІ**

**О. Я. Барабаш**

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ;  
*obarabash@ifnmu.edu.ua*

В Україні існує висока потреба в заміщенні дефектів зубних рядів, особливо серед осіб старших вікових груп. Найпопулярнішим видом протезів у такому віці є часткові (ЧЗПП) та повні (ПЗПП) знімні пластинкові протези. Проте елементи конструкцій знімних пластинкових протезів, взаємодіючи з тканинами протезного ложа, можуть зумовлювати зміни окислативних процесів. Мета дослідження: порівняльний аналіз інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у ротовій рідині за умов первинного та повторного встановлення протезів на етапах адаптації до ЧЗПП та ПЗПП. Матеріали та методи. Під спостереженням перебували практично здорові пацієнти віком від 45-ти до 89-ти років, яким були виготовлені ЧЗПП та ПЗПП, з них 12-ти (6-ти – ЧЗПП, 6-ти – ПЗПП) протези виготовлялися вперше та 9-ти (5-ти – ЧЗПП, 4-м – ПЗПП) – повторно. Для досягнення мети всім обстеженим забирали ротову рі-

дину в ранковій годині натще. Про вміст продуктів ліпопероксидації у ротовій рідині судили за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК) та продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП). Досліджувані показники визначали до протезування та на 7-му добу після встановлення протезів. Цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою програми Excel пакету Microsoft Office 365 ProPlus. **Результати.** При проведенні порівняльного аналізу показників ліпопероксидації встановлено, що на 7-му добу після встановлення ЧЗПП вміст ДК перевищив вихідні дані на 85,12 % ( $P < 0,001$ ), ТБК-АП – у 2,10 раза ( $P < 0,001$ ) відповідно щодо даних до ортопедичного лікування. У пацієнтів, яким ЧЗПП встановлювали повторно на 7-му добу спостереження вміст ДК у ротовій рідині зріс на 62,50 % ( $P < 0,01$ ), ТБК-АП – на 43,77 % ( $P < 0,05$ ) щодо показників до протезування. Такі дані свідчать, що при повторному протезуванні вміст ДК та ТБК-АП були нижчими, ніж при первинному на 37,09 % ( $P < 0,05$ ) та у 3,88 раза ( $P < 0,001$ ) відповідно. У пацієнтів із заміщенням дефектів ПЗПП було виявлено, що при первинному протезуванні вміст ДК та ТБК-АП перевищив вихідні дані на 7-му добу після протезування відповідно у 4,09 раза ( $P < 0,001$ ) і на 81,66 % ( $P < 0,001$ ), а при повторному заміщенні – у 2,41 раза ( $P < 0,01$ ) та на 36,36 % ( $P < 0,05$ ) відповідно щодо значень до ортопедичного лікування. У результаті порівняльного аналізу встановлено, що при повторному протезуванні концентрації ДК і ТБК-АП у ротовій рідині були нижчими на 69,71 %, ( $P < 0,01$ ) та у 2,25 раза ( $P < 0,001$ ) відповідно. **Висновки.** Отримані дані свідчать про те, що заміщення дефектів зубних рядів знімними пластинковими протезами призводить до активації процесів ліпопероксидації й розвитку оксидативного стресу. Виявлені зміни пов'язані з впливом конструкції протезів на тканини протезного ложе, важчим доглядом за гігієною ротової порожнини зумовленим ними. У пацієнтів, яким протези виготовлялися повторно, досліджувані процеси були виражені менше, оскільки тканини протезного ложе були більш адаптовані до впливу протезів внаслідок використання пацієнтами попередніх протезів. **Ключові слова:** перекисне окиснення ліпідів, ротова рідина, ортопедичне лікування, адаптація до зубних протезів

## **B-CATENIN EXPRESSION IN BRAIN CHOROID PLEXUS IN RAT STROKE MODEL AND THE EFFECTS OF DEXAMETHASONE**

**O.V. Bashyrova, S.I. Savosko**

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; s.i.savosko@gmail.com*

Choroid plexus cells undergo reactive changes in response to ischemic brain injury. However, ependymocyte reaction and their impact on functions, particularly cerebrospinal fluid production, remain insufficiently researched. We have discovered that ependymocytes of the choroid plexus exhibit uniform membrane  $\beta$ -catenin expression, which can be used as a reactive change maker. The main role of  $\beta$ -catenin is in its involvement in the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, which regulates cell proliferation. The  $\beta$ -catenin signaling pathway is activated in ependymocytes in response to traumatic injury. Accordingly, inhibition of  $\beta$ -catenin expression may negatively impact ischemic infarct volume and recovery processes. In our study, the results of  $\beta$ -catenin immunohistochemical staining were evaluated in the choroid plexus of the lateral ventricles of rat brains on days 1, 3, 10, 30, and 60 following modeled intracerebral hemorrhage (ICH). The results were compared with those from a sham-operated group and a group of animals that received dexamethasone at a dose of 10 mg/kg on days 1, 2, and 3 of the study. Structural changes in the choroid plexus of both the ipsilateral and contralateral brain ventricles were identified, with the level of  $\beta$ -catenin expression showing dynamic variation. In the sham-operated group, an increase in  $\beta$ -catenin expression was observed on day 3, followed by a subsequent decline. In the ICH group, high expression levels were

detected from the first day, decreasing only by day 60. Conversely, dexamethasone administration delayed the activation of  $\beta$ -catenin synthesis until day 60. No significant difference in  $\beta$ -catenin expression was observed between contra- and ipsilateral brain ventricles across the groups.

The observed changes in the intensity of membrane  $\beta$ -catenin expression prompt consideration of the potential functional implications of such dynamic alterations and highlight promising avenues for further research into the effects of pharmaceutical agents.

**Keywords:** intracerebral hemorrhage,  $\beta$ -catenin, ependymocyte reaction, choroid plexus.

## МОДУЛЯЦІЯ ПРОГЕСТЕРОНОМ ЕМОЦІЙНОЇ ПОВЕДІНКИ ТА ПАМ'ЯТІ У ЩУРІВ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

О. Г. Берченко, А. М. Тіткова, А. В. Шляхова, Н. О. Левічева

*Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків; berchenko.olga@ukr.net*

Нейроактивним гормонам, зокрема, прогестерону, синтез яких відбувається *de novo* в клітинах головного мозку, належить важлива роль в формуванні потягу до вживання алкоголю. Такі поведінкові прояви як тривога, депресія, агресія, когнітивна дисфункція, що притаманні психічним розладам, пов'язані зі змінами функціональної активності нейростероїдів.

Метою роботи було дослідження екзогенного впливу прогестерону на центральні медіаторно-гормональні та нейростероїдні механізми регуляції тривоги та агресивності, робочої та просторової пам'яті у щурів з алкогольною залежністю. Експериментальні дослідження проведені на 75 лабораторних білих щурах-самцях статевозрілого віку у яких протягом 30 діб формували алкогольну залежність шляхом вживання етанолу в дозі 1,2 г/кг маси щура. На фоні алкоголізації моделювали агоністичні зіткнення внаслідок конфліктних зоосоціальних взаємодій та психоемоційного стресу при застосуванні моделі сенсорного контакту, яка допускає одночасне формування агресивного і субмісивного типів поведінки в результаті послідовного набуття досвіду перемог і поразок у конфронтаціях між тваринами. Для кількісної оцінки поведінкової активності щурів за цих умов було використано тест «перегородка». Розчин прогестерону в рициновій олії в дозі 80 мкг на тварину вводили інтраназально дворазово на добу протягом 5 діб після формування алкогольної залежності та конфронтаційних зіткнень. Нейроетологічними методами оцінювали індивідуальний рівень тривожності, агресивності та підлеглість у щурів з алкогольною залежністю та за умов агресивних зіткнень. На всіх етапах досліджень імуноферментним методом визначали рівень ГАМК, катехоламінів, прогестерону, тестостерону, кортизолу в структурах лімбічної системи мозку та неокортексі. В результаті проведених досліджень встановлено, що тривала алкоголізація викликала достовірне підвищення тривожності у щурів з її низьким базовим рівнем (з  $3,95 \pm 0,19$  до  $6,45 \pm 0,31$  балу), та зниження – з її високим базовим рівнем (з  $8,52 \pm 0,23$  до  $6,69 \pm 0,57$  балу). Зоосоціальний конфлікт виявив високу тривожність у щурів субмісивного типу та пригнічення тривожності у щурів агресивного типу. Інтраназальне введення прогестерону стримувало зростання тривожності у субмісивних та агресивних тварин. Зниження рівня тривожності та депресії під впливом прогестерону підтримувалося стабілізацією вмісту ГАМК у гіпокампі і фронтальному неокортексі та адренергічної активності у структурах мезолімбічної дофамінергічної системи при підвищеному рівні дофаміну в *nucleus accumbens*. Стан щурів характеризувався перерозподілом балансу в системі нейростероїдної регуляції на тлі підвищеного вмісту прогестерону у структурах головного мозку. Тривала алкоголізація призводила до порушення робочої пам'яті, що проявлялось в збільшенні часу запам'ятовування нового незнайомого об'єкта та підвищенні коефіцієнту дискримінації до 72 % порівняно з вихідними значеннями (64



%). Зоосоціальний конфлікт у щурів з агресивним типом поведінки посилював погіршення робочої та просторової пам'яті та знижував коефіцієнт дискримінації до 52 %. Покращення робочої та просторової пам'яті під впливом введення прогестерону у алкоголь залежних щурів агресивного типу обумовлено відновленням інгібіторних впливів ГАМК та прогестерону в неокортексі і гіпокампі та підвищенням рівня тестостерону в неокортексі та гіпокампі на тлі нормалізації дофамінергічної активності та стримуванням стрес-індукованих впливів кортизолу.

Ключові слова: алкогольна залежність, зоосоціальний конфлікт, тривожність, пам'ять, прогестерон, ГАМК, катехоламіни, тестостерон, кортизол.

## **ЗАСТОСУВАННЯ АЙТРЕКІНГУ ДЛЯ ОЦІНКИ КОГНІТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ЛЮДЕЙ РІЗНОГО ВІКУ**

**Т. М. Борисова**

*Західноукраїнський національний університет, м. Тернопіль; borisova.tanushka@gmail.com*

Проведено експериментальне дослідження когнітивних процесів, пов'язаних з увагою, у людей різного віку. Компаративний аналіз результатів нейродослідження з використанням айтрекінгу в умовах лабораторії нейромаркетингу та реклами Західноукраїнського національного університету дозволив встановити наявність кореляції між рівнем уваги та віком респондентів. Дослідження проведені у експерименті із залученням 24 людей без тривожних розладів, з них порівну чоловіків і жінок, які були поділені на 2 групи – дослідну (віком 60+) та контрольну (віком 18-45 років). Для експерименту обрано метод айтрекінгу за допомогою айтрекера Eye Tracking Kit з програмним забезпеченням CoolTool NeuroLab. Відстеження погляду (айтрекінг) дозволило отримати інформацію про особливості обробки візуальної інформації та перебіг когнітивних процесів, пов'язаних з увагою, в учасників дослідження. Дослідження було спрямоване на порівняння показників, які відображають рівень уваги людини, таких як співвідношення кількості фіксацій на центральній та периферійній частинах екрану під час перегляду відео, кількість фіксацій на об'єкті під час перегляду, середній час фіксації погляду на об'єкті, швидкість переміщення погляду з одного об'єкту на інший. Також враховані показники якості налаштування айтрекінгу, оскільки перед початком перегляду відео з айтрекером учасники проходили калібрування. Учасникам експерименту пропонувалось переглянути 10-ти секундне відео на тему природи. З початком повітряної тривоги експеримент припинявся і переносився на наступний день, щоб уникнути викривлення результатів внаслідок емоційного стимулу. Також перед початком експерименту учасники проходили коротке тестування для виключення впливу емоційного стану учасника на результати дослідження (емоційні стани роздратування, агресії, щастя, ейфорії учасники дослідження на час експерименту не самоідентифікували). **Отримано наступні результати:** 1. Етап калібрування (налаштування до експерименту з айтрекером) учасники експериментальної групи проходили на 80% довше, ніж контрольної. Частка невдалих спроб калібрування, в тому числі і повторних спроб, була на 120% вища у експериментальної групи, ніж в контрольної; 2. На другому етапі синхронізації айтрекінгу і зниць учасників встановлено, що учасникам експериментальної групи було потрібно більше часу, щоб айтрекер зафіксував достатній рівень уваги для запуску експерименту. Середній час синхронізації на другому етапі в контрольної групи склав 7 с, експериментальної – 19 с. 3. Якість експерименту, яку вдалось зафіксувати протягом перегляду відео, виявилась вищою і склала 86% були оцінені на 4 і більше зірок з 5-ти (5 – найкраща якість) у контрольної групи учасників. У експериментальній групі показник якості перегляду відео (4 і 5 зірок з 5-ти) склав 54% від усіх експериментів цієї групи. Отже, встановлено, що когнітивні процеси, пов'язані з увагою, у людей різного віку можна

відстежити за допомогою айтрекінгу, і вони різняться. Для учасників дослідження віком 60+ обох статей, на відміну від учасників вікової групи 18-45 років, характерним було уповільнення часу реакції, складність калібрування, збільшення часу на синхронізацію зіниць очей і айтрекера, збільшення частки невдалих спроб калібрування, погіршення якості айтрекінгового експерименту.

**Ключові слова:** айтрекінг, нейродослідження, рівень уваги.

## **ОЦІНКА ФАРМАКОДИНАМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК НАНОРОЗМІРНИХ ОКСИДНИХ СПОЛУК МАГНІЮ**

**І. П. Валіводзь, С. І. Стельмах, А. В. Бабенко**

*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна;  
valivodzirina@gmail.com*

**Вступ.** Нанотехнології пропонують можливість розробки нових ліків із більшою клітинною специфічністю та систем вивільнення ліків, які діють вибірково на певні мішені. Це дозволяє вводити менші, але більш ефективні дози, мінімізуючи побічні ефекти. Нанотехнології також можна використовувати для оптимізації лікарських форм, підвищення розчинності ліків і зміни фармакокінетики для підтримки вивільнення препарату, тим самим подовжуючи його біодоступність. Магній у нанорозмірній формі має потенціал для медичних застосувань, зокрема для доставки ліків та в тканинній інженерії. Проте, незважаючи на активні розробки в цій галузі, кількість експериментальних досліджень з використанням наномагнію досить обмежена. Водночас наноструктурований магній активно застосовується у промисловості для створення нових матеріалів з бажаними властивостями. Незважаючи на те, що дослідження цієї речовини активно тривають, вплив наночастинок магнію на організм тварин і людей, а також на навколишнє середовище ще недостатньо вивчений. Для ефективного використання нанорозмірних сполук магнію необхідно розробити методи їх синтезу та дослідити їхні фізико-хімічні, токсикологічні та фармакологічні властивості. Метою дослідження стало проведення аналізу основних фізико-хімічних і фармакологічних властивостей нанорозмірних оксидних сполук магнію. Матеріали і методи. В попередніх розробках побудовано 1D-QSAR модель щодо клітин *E.coli*, загальний внесок параметрів «рідкої краплі» близько 25%. Методом ІЧ спектроскопії встановлено, що термообробка  $Mg_2(OH)_2CO_3$  при  $800^\circ C$  в атмосфері аргону має найкращий результат утворення  $MgO$ , спостерігається модуляція спектрів зразків отриманих у досліджуваних середовищах, що свідчить про нанодисперсність отриманого продукту. Результати досліджень. У дослідженні було проведено випробування наноматеріалу в біологічних експериментах на тваринах: встановлено результати тестування протисудомної дії препаратів на основі їх здатності змінювати дозу коразолу (ДКТС, мг/кг) та ефективність його індукованого токсичного ефекту (ДТЕ, мг/кг) у різних групах тварин. Досліджувані групи включають контрольну групу, групу з кіндлінгом, а також групи, що отримували  $MgSO_4$  в різних дозах і шляхах введення. Згідно з результатами, введення  $MgSO_4$  400 мг/кг одноразово (п/о або в/б) призводить до значущих змін у показниках у порівнянні з контрольною групою та групою кіндлінгу, що вказує на потенціал магнію для зменшення ефектів, викликаних коразолом (вірогідність відмінностей  $<0,05$  у порівнянні з контрольною групою). Водночас група, яка отримувала  $MgSO_4$  200 мг/кг щоденно не показала значних змін порівняно з контрольною групою. Проведена оцінка антагоністичної активності  $MgSO_4$  щодо коразолу, що дозволяє досліджувати потенційні терапевтичні ефекти магнію в умовах, що моделюють судомну активність. Проведено дослідження з визначення психо-емоційного стану та вегетативного супроводу мишей в тесті «відкритого поля» після введення мемантину

окремо (10 мг/кг, в/о або п/о), або у комбінації з  $MgSO_4$  (200 мг/кг, в/о або п/о). Встановлено, що мемантин проявляє значний вплив на психо-емоційний стан і вегетативні функції мишей, зокрема, на зниження активності і зміну вегетативних функцій, що відображається у зменшенні показників у тесті «відкритого поля». Комбінація мемантину з магнієм в деяких випадках знижує негативні ефекти мемантину на психо-емоційний стан, але також має деякі відмінності в результатах залежно від шляху введення (в/б чи п/о). Найменше змін у психо-емоційному стані спостерігається в групах, де мемантин вводиться разом з магнієм, що свідчить про можливе взаємодію між мемантином і магнієм для стабілізації стану. В цілому, магній може мати позитивний ефект на нормалізацію вегетативних та поведінкових показників, хоча його ефективність варіюється в залежності від комбінованого застосування.

**Ключові слова:** нанорозмірні оксидні сполуки магнію, поведінкова активність, кіндлінг, коразол

## **СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ЦИНКУ, NO-СИНТАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ТА СТРУКТУРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВІСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРУ І СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПОТИРЕОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ОЖИРІННЯ**

**I. В. Василюшин, Н. М. Воронич-Семченко, О. Г. Попадинець**

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ;  
ivasylyshyn@ifnmu.edu.ua*

Актуальність дослідження зумовлена поширеністю тиреоїдної патології, мікроелементного дисбалансу, цукрового діабету, ожиріння, які можуть бути небезпечними уже на стадії мінімальної тиреоїдної недостатності, предіабету, надлишкової маси тіла. **Мета дослідження:** з'ясувати розподіл цинку, активність NO-синтазної системи, особливості структурної організації вісцерального жиру і скелетних м'язів за умов гіпотиреоїдної дисфункції на тлі йод- і цинкдефіциту, інсулінорезистентності й ожиріння. Дослідження проводили на білих безпородних статевозрілих щурах-самцях. Тварини 1-ї групи (контрольної, n=12) перебували на стандартному харчовому раціоні, 2-ї (n=12) і 3-ї (n=12) – отримували раціон харчування з обмеженим вмістом цинку (Prasad AS, 2007) та йоду (Стецев'ят ВБ та ін., 2014) відповідно, щурам 4-ї (n=12) і 5-ї (n=12) моделювали інсулінорезистентність (тварини замість питної води отримували 10 % розчин фруктози, Шупрович АА та ін., 2011) та ожиріння (щури знаходились на раціоні з підвищеним вмістом жиру, Півторак КВ, 2015). У сироватці крові та гомогенатах вісцерального жиру й скелетних м'язів (м'язи гомілки і стегна) визначали вміст цинку та активність індубібельної NO-синтази (iNOS). У тварин оцінювали тиреоїдний профіль (за вмістом вільних трийодтироніну –  $vT_3$  й тироксину –  $vT_4$ , тиреотропного гормону – ТТГ), вуглеводний обмін (за рівнем глікозильованого гемоглобіну, глюкози, інсуліну в сироватці крові та обчислювали індекс НОМА-IR), а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Структурні особливості скелетних м'язів і вісцерального жиру, щитоподібної залози вивчали шляхом світлової мікроскопії. У результаті дослідження встановили зменшення концентрації цинку у сироватці крові на 13,8-30,9 % ( $P < 0,05$ ) щодо контролю незалежно від дієти. Уміст мікроелемента у жировій тканині знижувався тільки за умов цинкдефіцитної дієти (на 18,4 %,  $P < 0,05$ ) і високожирового вигодовування (на 74,7 %,  $P < 0,001$ ) щодо контролю. У скелетних м'язах рівень цинку перевищив контрольні значення у тварин 2-ї і 5-ї дослідних груп відповідно на 36,8 % ( $P < 0,001$ ) і 19,4 % ( $P < 0,05$ ). За таких умов у тварин усіх дослідних груп спостерігали зниження у сироватці щодо контролю  $vT_3$  та  $vT_4$  на тлі зростання ТТГ у щурів 2-ї (у 4,2 раза,  $P < 0,05$ ), 3-ї (у 2,3 раза,  $P < 0,05$ ), 5-ї (на 30,5 %,  $P < 0,05$ ).

$P < 0,05$ ) та зниження ТТГ у щурів 4-ї групи (на 22,2 %,  $P < 0,05$ ). Індекс НОМА-IR перевищив значення контролю у тварин 2-ї і 3-ї груп на 66,8 і 53,4 % ( $P < 0,05$ ) 4-ї і 5-ї у 2,9 і 2,0 рази ( $P < 0,01$ ) щодо вихідних значень. Активність iNOS у скелетних м'язах зростала на 37,5-87,5 % ( $P < 0,05$ ), у вісцеральному жирі – на 33,7 % - у два рази ( $P < 0,05$ ), у сироватці крові (на 33,7 % – у два рази,  $P < 0,05$ ) щодо контролю. Найсуттєвіші зміни показника спостерігали за умов високожирової дієти, особливо у сироватці крові і вісцеральному жирі. При морфологічному дослідженні скелетних м'язів спостерігали зміни посмугованості, базофільну інфільтрацію та осередки дегенеративних змін. У вісцеральному жирі привертає увагу анізоцитоз і гіпертрофія адипоцитів. У фолікулах щитоподібної залози виявили збільшення площі колоїду, зниження висоти фолікулярного епітелію (переважають за умов цинк- і йоддефіциту) на тлі зменшення щільності колоїду, набряк у судинно-стромальному компоненті залози. **Висновки.** Встановлено суттєве зменшення цинку у жировій тканині за умов високожирового вигодовування й цинкової депривації (у меншій мірі), зростання вмісту мікроелемента у м'язах за умов цинкдефіциту. Такі дані узгоджувались зі зростанням активності iNOS та розвитком структурних змін у скелетних м'язах і вісцеральному жирі.

**Ключові слова:** дефіцит цинку, гіпотиреоїдна дисфункція, інсулінорезистентність, ожиріння, сироватка крові, м'язова і жирова тканини, структурні особливості

## **ПРОГРАМОВАНА КЛІТИННА ЗАГИБЕЛЬ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПРИ ІНГІБУВАННІ SIRT-2 В УМОВАХ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ** **Великий В.Ю., Вознесенська Т.Ю.**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; vasyly\_velykyi@biph.kiev.ua*

Загибель клітин представляє собою доволі складний механізм, який залежить від ряду факторів, що допомагає регулювати ріст тканин, клітинний обмін, імунну відповідь та інші біологічні процеси. Сіртуїни (SIRT), як ключові регулятори метаболізму та оксидативного стресу, відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу імунних клітин, забезпечуючи їх ефективну функцію та виживання під час запальних процесів та інших стресових станів, зокрема гіперглікемії. Мета цього дослідження полягає у вивченні впливу інгібітора SIRT-2 на процеси програмованої клітинної загибелі в адаптивних імунних клітинах в умовах гіперглікемії. Досліди проводили на статевозрілих самцях мишей лінії Albino. Моделювання гіперглікемічного стану здійснювалось шляхом триразового введення тваринам розчину стрептозотоцину в цитратному буфері (70 мг/кг) внутрішньочеревно. Інтервал між ін'єкціями – одина доба. За 15 хв перед ін'єкцією стрептозотоцину вводили розчин нікотинаміду (120 мг/кг) внутрішньочеревно, що дозволяє пом'якшити дію стрептозотоцину та підвищити ефективність моделювання. Тварини експериментальної групи через 7 діб після останнього введення стрептозотоцину отримували одноразове внутрішньочеревне введення специфічного інгібітора SIRT 2 – Agk2 (82 мг/кг). Через 7 діб після введення Agk2 у тварин вилучали тимус та пахові лімфатичні вузли, з яких отримували імунокомпетентні клітини для оцінки рівня некрозу та апоптозу шляхом подвійного прижиттєвого фарбування клітин флуоресцентними барвниками (пропідіум йодид і НОЕСНСТ) та мікроскопії. Клітини отримані з тимуса та лімфатичних вузлів тварин з гіпоглікемією  $>14$  ммоль/л демонстрували зниження рівня життєздатності, а саме в мазках клітинних суспензій на 9,1% (тимус) та 15,2% (лімфовузли) менше клітин без морфологічних ознак ушкодження порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Інгібування SIRT-2 на фоні гіперглікемії призводило до зниження рівня клітин без морфологічних ознак ушкодження порівняно зі зразками отриманими від тварин з гіперглікемією без інгібування SIRT-2. Для імунокомпетентних клітин отриманих з тимуса цей показник знижувався на 6,4% тоді як для клітин отриманих з лімфатичних вузлів

на 7,3% ( $p < 0,05$ ). При гіперглікемії відсоток нежиттєздатних клітин з ушкодженими мембранами зростав порівняно з контролем на 6% (тимус) та 9,4% (лімфовузли) ( $p < 0,05$ ), інгібування SIRT-2 не спричиняло змін даного показника. Відсоток клітин з ознаками апоптоза зростав при гіперглікемії на 5,4% (тимус) та 5,7% (лімфовузли) ( $p < 0,05$ ). Використання інгібітора SIRT-2 на фоні гіперглікемії спричиняло підвищення відсотку апоптотичних клітин на 6,5% в зразках тимуса та 5,5% в зразках лімфатичних вузлів в порівнянні зі зразками групи тварин з гіперглікемією без інгібування SIRT-2. Отримані результати свідчать, що SIRT-2 суттєво впливає на життєздатність імункомпетентних клітин в умовах гіперглікемії. Інгібування SIRT-2 посилює апоптоз імункомпетентних клітин, що свідчить про його захисну роль у збереженні імунного гомеостазу в умовах стресу.

**Ключові слова:** сіртуїни, апоптоз, гіперглікемія

## **STATUS OF NEURON-SPECIFIC PROTEINS IN CONDITIONS OF NEURODEGENERATION AND CORRECTIVE EFFECT OF VITAMINS B<sub>1</sub> AND D<sub>3</sub>**

**Veliky M.M., Parkhomenko Y.M., Pavlova O.S., Mezhenka O.O.**

*Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv; e-mail: veliky@biochem.kiev.ua*

It is believed that experimental thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) and cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) deficiency in rats is a models of selective neurodegeneration associated with chronic oxidative stress [1]. One of the commonly accepted models of thiamine deficiency is the chronic alcoholism (ChA) model, which we used in this study to test how vitamin D in combination with other drugs affects the functional state of proteins that are components of the cytoskeleton of nerve cells. A model of chronic alcoholism was reproduced on male white rats weighing 150-180 g, which were kept on 15% (vol/vol) aqueous ethanol solution as the only source of drinking water for 9 months. Corrective drugs were administered to experimental rats in the last week of the experiment in the dose (per 100 g of body weight): vitamin D<sub>3</sub> - 2.5 μg (100 IU), thiamine - 200 μg, antioxidant drug Metovitan - 2.5 mg in saline suspension [2]. Western blot analysis was used to determine the relative levels of the following proteins in the cortex of rats as markers of neurodegeneration: GFAP (glial fibrillary acidic protein, which serves as a marker of the astrocytes), neurofilament NfH and its phosphorylated form – pNfH (neuron-specific components that maintain structural integrity), tau protein and its phosphorylated form - p-tau (microtubule-associated protein and a biomarker of neurodegenerative diseases). The results of the study indicate the onset of the development of degenerative processes under the conditions of the experimental model. We observed a significant decrease (25%) in GFAP levels in the cortical cells of rats with ChA, which was restored after vitamin B<sub>1</sub> and D<sub>3</sub> supplementation. Under the same conditions, the level of NfH increased twofold and pNfH almost fourfold as compared with control. Interestingly, in the case of the NfH protein, only the administration of vitamin D<sub>3</sub> and, to a lesser extent, vitamin B<sub>1</sub> in combination with Metovitan partially reduced the level of this protein, especially its phosphorylated form. The relative levels of tau protein and its phosphorylated form (p-tau) in the cortex of rats with ChA increased about 1.5 times, without any changes after administration of vitamins B<sub>1</sub> and D<sub>3</sub>. Approximation of the relative levels of p-tau to control levels was only observed with a combination of vitamin B<sub>1</sub> and Metovitan. The presence of degenerative changes in the cortex of ChA rats was confirmed by histochemical studies. Cortical sections from experimental rats were treated with antibodies against β-tubulin class III protein (reflecting neuronal microtubule status) and DAPI (4',6-diamidine-2-phenylindole) for nuclear staining. Our study have shown degenerative changes in the brain cortex tissue of rats with ChA. We have found a positive effect of the combination of thiamine with Metovitane and, largely, with vitamin D<sub>3</sub>, thiamine and Metovitane.

The data obtained suggest that vitamin B<sub>1</sub> and D<sub>3</sub> may have a specific protective effect on the state of neuronal cytoskeletal proteins. Further studies of neuron-specific proteins under conditions of neurodegeneration and mechanisms of the corrective effect of vitamins could be promising.

**Key words:** neurodegeneration, vitamin B<sub>1</sub>, vitamin D<sub>3</sub>, chronic alcoholism.

1. Ke ZJ, Gibson GE. Selective response of various brain cell types during neurodegeneration induced by mild impairment of oxidative metabolism. *Neurochem Int.* 2004 Jul-Aug;45(2-3):361-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2003.09.008>

2. Parkhomenko Yu.M., Veliky M.M.. Metovitan increases the resistance of the body to hypoxia. *Biotechnol. Acta.* 2024;17(4):41-50. doi: <https://doi.org/10.15407/biotech17.04.041>

Acknowledgement: This research was supported by the National Research Foundation of Ukraine (Project No. 2023.03/0222 «Involvement of cholecalciferol and osteocalcin signaling pathways in the functioning of the cholinergic system of the brain in experimental vitamin D<sub>3</sub> deficiency»).

### **ДЕЯКІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ ФІЗІОЛОГІЇ**

**Л.Е. Весніна, В.М. Соколенко, М.Ю. Жукова, О.В. Коковська, Т.А. Сухомлин, Н.М. Шарлай, О.В. Ткаченко, А.А. Сухомлин**

*Полтавський державний медичний університет, м.Полтава; l.vesnina@pdmu.edu.ua*

Професійна діяльність майбутнього лікаря вимагає володіння не тільки значним обсягом теоретичних знань, а насамперед їх ефективного свідомого застосування, що потребує формування і розвитку клінічного мислення під час навчання у медичному університеті. Клінічне мислення є однією з основних компетенцій, необхідних для успішної професійної діяльності. Це складний когнітивний процес, який включає аналіз, оцінку та інтеграцію інформації для прийняття обґрунтованих рішень. У цьому контексті фізіологія відіграє ключову роль, забезпечуючи основу для розуміння функціонування організму в нормі, що є критично важливим для успішної діагностики та лікування. Як фундаментальна дисципліна, фізіологія є обов'язковою компонентою освітньо-професійних програм підготовки здобувачів освіти другого (магістерського) рівня в галузі «Охорона здоров'я». Міждисциплінарна інтеграція забезпечує зв'язок фізіології з іншими дисциплінами, які вивчають студенти медичних вузів на перших трьох курсах, і відокремлює її як базову складову для навчання на наступних клінічних кафедрах, надаючи розуміння етіології та патогенезу захворювань. Закладаючи підґрунтя формування клінічного мислення при викладанні фізіології, слід звернути увагу на значення фізіології в розумінні нормальних та патологічних процесів та зв'язок між фізіологією та клінічною практикою. Формуванню клінічного мислення значним чином сприяє практично-орієнтований підхід при викладанні дисципліни, що забезпечує не тільки набуття теоретичних знань, але й навичок їх використання в клінічних ситуаціях. Під час розгляду теоретичного матеріалу відповідно до теми заняття викладачем робиться акцент на можливому використанні даної інформації в клінічній практиці, розглядаються проблемні ситуації, які потребують від здобувача освіти розуміння суті фізіологічного процесу та його змін під впливом фізіологічних та патологічних чинників. Важливим компонентом формування клінічного мислення є розгляд тестових завдань та ситуаційних задач, які містять інформацію про клінічну ситуацію зі змінами показників. Ситуаційні задачі можуть бути спрямовані на оцінку зміни параметрів гомеостазу за фізіологічних та патологічних умов, при порушенні міжсистемних зв'язків, адаптивних процесах, різних клінічних ситуаціях. Розв'язання ситуаційних задач забезпечується умінням використовувати теоретичні знання для вирішення конкретних практичних задач. Також, для ефективного формування клінічного мислення

важливо використання активних методів навчання, таких, як дискусії, кейс-методи, інтерактивні технології, використання клінічних сценаріїв для ілюстрації фізіологічних концепцій. Значну роль у формуванні клінічного мислення відіграє інтерпретація здобувачами освіти результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень, як обов'язкового етапу діагностики, виконання практичної частини заняття, зокрема, оцінки рефлексорної діяльності, роботи сенсорних систем, групової належності крові, визначення показників серцево-судинної, дихальної систем, енергетичного обміну. Здобувачі освіти мають можливість розвивати практичні навички, такі як проведення досліджень, аналіз біологічних зразків, робота з медичним обладнанням та проведення експериментів, що підвищує їх готовність до роботи в клінічному середовищі. Таким чином, викладання фізіології робить значний внесок у розвиток клінічного мислення у студентів медичних вузів, реалізуючи один із елементів програмних результатів навчання - вміння використовувати набуті знання в подальшому навчанні та у практичній діяльності лікаря.

**Ключові слова:** фізіологія, клінічне мислення, практично-орієнтований підхід.

### **ЗМІНИ МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТКАНИН ПАРОДОНТА І КІСТКОВОЇ РЕЗОРБЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ДЕФІЦИТУ ЦИНКУ, ЙОДУ, ВИСОКОФРУКТОЗНОЇ Й ВИСОКОЖИРОВОЇ ДІЄТ**

**Н. М. Воронич-Семченко, Р. В. Боднар**

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ;  
nvoronych@ifnmu.edu.ua*

Ендокринна патологія (цукровий діабет, тиреоїдна дисфункція) та остеопороз належать до системних захворювань, які є фактором ризику розвитку симптоматичного пародонтиту. За умов порушення гуморальної регуляції знижується стійкість тканин пародонта до патогенних мікроорганізмів, посилюється руйнування колагену, знижується здатність до регенерації через судинні розлади, збільшення концентрації глюкози в слині, зміни її рН у бік кислого середовища. На тлі інсулінорезистентності, уповільнення метаболізму кісткової тканини суттєво зростає ризик остеопенії, адже посилюються процеси резорбції кістки на тлі гіперглікемії. Мета дослідження: встановити інтенсивність процесів пероксидації білків і ліпідів цементу кореня зуба, коміркового відростка та частини, слизової оболонки коміркового відростка та частини, активність антиоксидантних ферментів і маркерів кісткової резорбції сироватки крові щурів за умов дефіциту цинку, йоду, високофруктозної й високожирової дієт. Дослідження проводили на білих безпородних статевозрілих щурах-самцях. Тварини контрольної групи перебували на стандартному харчовому раціоні та питному режимі віварію. Щури 1-ї дослідної групи отримували продукти зі зниженим вмістом цинку (Prasad AS, 2007), 2-ї – перебували на йоддефіцитному раціоні (Стецев'ят ВБ та ін., 2014), 3-ї – перебували на високофруктозному вигодовуванні ((Шупрович АА та ін., 2011), 4-ї – отримували високожирову дієту (Півторак КВ, 2015). Тварин із експерименту виводили через вісім тижнів перебування на дієті. Інтенсивність оксидативних процесів у досліджуваних тканинах характеризували за рівнем продуктів окисної модифікації білків, ліпопероксидації (дієнових кон'югатів – ДК та продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту – ТБК-АП). У сироватці крові визначали активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази – СОД, каталази, глутатіонпероксидази) та маркерів кісткової резорбції (лужної і кислої фосфатази – ЛФ і КФ). Тваринам визначали показники тиреоїдного профілю, маркери вуглеводного обміну й обчислювали індекс інсулінорезистентності. Біоеlementний статус характеризували за вмістом цинку, кальцію й фосфору в еритроцитарній масі, зубах і альвеолярних відростках.

У результаті дослідження встановлено розвиток гіпотиреоїдної дисфункції у тварин усіх дослідних груп (найсуттєвіше зменшення вільного тироксину на тлі зростання ТТГ у сироватці крові спостерігали за умов цинк- та йоддефіциту). Порушення вуглеводного обміну й формування інсулінорезистентності (зростання індексу НОМА-IR) також спостерігали у всіх дослідних тварин, проте найсуттєвіше за умов навантаження дієти фруктозою. За досліджуваних умов установили активацію оксидативних процесів у слизовій оболонці коміркового відростка та частини і сироватці крові (суттєве зростання вмісту ДК та ТБК-АП на тлі пригнічення СОД). При цьому спостерігали зменшення вмісту кальцію в еритроцитарній масі, зубах і альвеолярних відростках тварин усіх дослідних груп. Односпрямованими були й зміни рівня фосфору. Концентрація цинку зменшувалась у всіх досліджуваних тканинах тварин 1-ї групи, у зубах – зростала у щурів 2-ї та 3-ї груп, в альвеолярних відростках – найсуттєвіше знижувалась у тварин 2-ї групи. Такі дані узгоджувались із пригніченням активності ЛФ (особливо за умов дефіциту йоду й цинку, високофруктозного навантаження), що відображає зниження активності остеобластів і зростання ризиків розвитку стоматологічної патології. Таким чином, за умов гіпотиреоїдної дисфункції на тлі дефіциту йоду та цинку, висококалорійного вигодовування розвивається оксидативний стрес у м'яких і твердих тканинах пародонта та порушується кісткова резорбція.

**Ключові слова:** дефіцит цинку, йоду, інсулінорезистентність, ожиріння, оксидативний стрес, резорбція кісткової тканини, пародонт.

## **БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШЛУНКОВОГО СОКУ ТА СЛИНИ У ПАЦІЄНТІВ З АХАЛАЗІЄЮ СТРАВОХОДУ: ПОРУШЕННЯ МОТОРНО-СЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ТРАВНОГО ТРАКТУ У ВІЙСЬКОВИХ І НЕВІЙСЬКОВИХ ГРУПАХ**

**А.М. Галінська<sup>1</sup>, О.О. Галінський<sup>1</sup>, Н.В. Пролом<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; [biolog.anastasia@gmail.com](mailto:biolog.anastasia@gmail.com)

Фізіологічна кардія є важливою частиною шлунково-стравохідного переходу, яка відповідає за запобігання зворотного повернення вмісту шлунка в стравохід. У разі порушення функції або анатомо-топографічної структури кардії виникають значні ускладнення, серед яких особливу роль виконує ахалазія стравоходу (АС). Біохімічні дослідження слини та шлункового соку проведені у військовослужбовців (n=9) та невійськових (n=15) пацієнтів з ахалазією стравоходу, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», а контрольну групу склали здорові добровольці (n=15). Шлунковий сік збирався під час ендоскопії, а змішана слина – до гігієнічних процедур. Пепсин, рН, об'єм, оксид азоту та жовчні кислоти визначали методами, що базуються на специфічних хімічних реакціях. Для статистичного аналізу використовували t-критерій Стьюдента, вважаючи значущими відмінності при  $p < 0,05$ . Дані оброблялися в базі Excel 2021. Встановлено, що у пацієнтів з АС спостерігаються суттєві зміни біохімічних показників шлункового соку та слини. Об'єм шлункового соку в осіб з АС був підвищеним: у 3 рази у військовослужбовців—  $8,69 \pm 1,15$  ( $p < 0,01$ ) мл, у 5 рази у невійськових—  $12,76 \pm 2,70$  мл ( $p < 0,05$ ), а рН зростав у 2 рази в обох групах до  $4,15 \pm 0,60$  ( $p < 0,05$ ), та  $3,99 \pm 0,77$  ( $p < 0,05$ ), відповідно, тоді як у контрольній групі цей показник складав  $2,06 \pm 0,41$ . Концентрація пепсину в осіб з АС варіювалася: у військових вона дещо підвищена ( $0,65 \pm 0,27$  мг/мл), тоді як у невійськових була на рівні ( $0,39 \pm 0,15$  мг/мл) та не мала статистичної значущості в порівнянні з контрольною групою. Підвищення концентрації жовчних кислот (до  $0,23 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,05$ )) у військових у 2 рази та у 3 рази при значенні  $0,32 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) у невійськових) вказує на ознаки дуоденогастрального рефлюкса. Рівень NOx у військових знижений на 79% ( $22,06 \pm 4,55$  мкмоль/л,



( $p < 0,01$ )), що свідчить про пригнічення синтезу оксиду азоту, можливо, через стресові фактори або стрімкий перебіг хвороби; у невійськових він відповідав нормі і був на рівні  $96,57 \pm 20,24$  мкмоль/л. Біохімічні показники слини також демонструють відхилення від норми. Об'єм слини при АС був підвищеним у 2 рази до  $17,83 \pm 4,33$  мл ( $p < 0,05$ ) у військових та у 2 рази при рівні  $17,71 \pm 3,93$  мл ( $p < 0,05$ ) у невійськових, що перевищувало контрольний рівень ( $7,51 \pm 0,96$  мл). Рівень рН слини знижений у військових ( $6,40 \pm 0,42$ ) та підвищений у невійськових ( $6,87 \pm 0,65$ ), що свідчить про різні компенсаторні процеси. Концентрація пепсину у військовослужбовців була неоднорідно високою ( $120,00 \pm 80,54$  мкг/мл), у невійськових складала  $70,84 \pm 44,72$  мкг/мл, що вище за контроль ( $28,48 \pm 16,30$  мкг/мл). Військовослужбовці також мали значно вищу концентрацію жовчних кислот на 54% ( $120,08 \pm 11,66$  мкмоль/л, ( $p < 0,01$ )), у невійськових цей показник відповідав нормі і був на рівні ( $84,86 \pm 9,52$  мкмоль/л). Зростання вмісту жовчних кислот в слині може бути пов'язане з неспроможністю фізіологічної кардії. Оксид азоту в слині у військових був знижений на 73% ( $7,48 \pm 3,47$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ )), тоді як у невійськових значно підвищений ( $87,62 \pm 47,37$  мкмоль/л), вказуючи на різний вектор залучення системи оксиду азоту в порушення регуляторних процесів гладеньких м'язів дуодено-гастро езофагальної зони.

**Висновок:** Дослідження показало значні зміни у біохімічних показниках шлункового соку та слини при ахалазії стравоходу, що відображає порушення моторно-секреторної функції та вимагає розробки додаткових діагностичних і терапевтичних підходів.

**Ключові слова:** шлунковий сік, змішана слина, ахалазія стравоходу.

## ДИНАМІЧНА М'ЯЗОВА ВИТРИВАЛІСТЬ У ЗВ'ЯЗКУ З ТОЧНІСТЮ РЕАКЦІЇ НА РУХОМИЙ ОБ'ЄКТ У КІБЕРСПОРТСМЕНІВ ТА СТУДЕНТІВ-АМАТОРІВ

О. Ю. Ганага, Т. В. Петровська, С. В. Федорчук

Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ;  
lanasvet778899@gmail.com

Максимальний темп руху кисті за методикою тепінг-тест характеризує здатність усіх ланок рухового аналізатора до швидкості та витривалості, динамічну м'язову витривалість (ДМВ) [1]. На даний час знання про зв'язок ДМВ за показниками тепінг-тесту з результативністю спортивних досягнень недостатні, і не можуть задовольнити вимоги практики. Методика тепінг-тест широко застосовується в сучасній психофізіології [2]. Автор даної методики професор Є. П. Ільїн вважає, що величина максимальної частоти характеризує силу нервових процесів [цит. за 3], М. В. Макаренко із співавторами вважають цей показник «індикатором функціонального стану організму, стану динамічної м'язової витривалості рухового апарату, в тому числі темпу, ритму та стійкості його моторної дії» [1, с. 48]. Метою роботи було вивчення ДМВ руху кисті за показниками тепінг-тесту у зв'язку з точністю реакції на рухомий об'єкт (РРО) у кіберспортсменів та студентів-аматорів. У обстежуваних досліджувалася ДМВ правої та лівої кисті (за методикою тепінг-тест), а також РРО з використанням діагностичного комплексу «Діагност-1» (М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб). У дослідженні брали участь 45 студентів НУФВСУ обох статей, віком 17-26 років, серед яких 10 – кіберспортсмени (спортивний стаж 1-10 років), 15 аматорів (залучені до комп'ютерних ігор як хобі) та 20 студентів, які не займаються комп'ютерними іграми (контрольна група). У кіберспортсменів і студентів-аматорів ДМВ руху кисті субдомінантної руки була більшою, ніж у студентів, які не займаються комп'ютерними іграми, натомість відмінностей для доміантної руки не виявлено. Функціональна асиметрія між доміантною та субдомінантною рукою у кіберспортсменів і студентів-аматорів була меншою, ніж у контрольній групі. Вищий рівень ДМВ для субдомінантної руки та менша функціональна асиметрія за показниками тепінг-тесту у кіберспортсменів асоціювались із більш успішним

виконанням тесту на увагу [4]. Загалом за показниками РРО кіберспортсмени і студенти-аматори не відрізнялись, проте у порівнянні з контрольною групою вони продемонстрували вищі результати, деякі відмінності досягли рівня значущості ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). В групі студентів-аматорів виявлено статистично значущі взаємозв'язки між показниками тепінг-тесту та РРО, тоді як в групі кіберспортсменів таких зв'язків не виявлено. В групі студентів-аматорів показники РРО асоціювались як з показником динамічної м'язової витривалості руху кисті домінантної руки, так і з показником функціональної асиметрії.

**Ключові слова:** кіберспорт, динамічна м'язова витривалість руху кисті, тепінг-тест

1. Макаренко МВ, Лизогуб ВС, Безкопильний ОП. Методичні вказівки до практикуму з диференціальної психофізіології та фізіології вищої нервової діяльності людини. Київ-Черкаси; 2014. 102 с.
2. Голяка СК. Властивості нейродинамічних та психомоторних функцій у студентів різної спортивної кваліфікації: Автореф. дис...канд-та біол. наук: 03.00.13. Львів. 2005. 18 с.
3. Федорчук С, Куценко Т, Лисенко О. Максимальний темп руху за показниками тепінг-тесту як індикатор стану динамічної м'язової витривалості. Здоров'я, фізичне виховання і спорт: перспективи та кращі практики: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. онлайн-конф., 16-17 трав. 2023 р. К.: Київ. ун-т імені Бориса Грінченка, 2023:99-101.
4. Petrovska TV, Hanaha OYu, Fedorchuk SV, Kutsenko TV. Dynamic muscular endurance as an indicator of functional readiness of cyber-athletes. *Wiadomości Lekarskie*. 2024;77(5):998-1003. DOI: 10.36740/WLek202405119

## STABILITY OF G-QUADRUPLEXES AND HAIRPINS IN THE 24200 RNA FRAGMENT OF SARS-COV-2: AN IN SILICO STUDY

Hegel-Valentych Y.<sup>1</sup>, Voiteshenko I.<sup>2</sup>, Hurmach V.<sup>2</sup>, Gorb L.<sup>2</sup>, Kyslyak S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv;

<sup>2</sup>Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, Kyiv; jovalentych@gmail.com

Secondary RNA structures, such as hairpins and G-quadruplexes (G4s), play a crucial role in regulating viral life cycles, influencing replication, transcription, and translation of viral genomes. In the SARS-CoV-2 genome, guanine-rich sequences capable of forming G4s have been identified, which may modulate viral replication and gene expression [1]. The aim of this study was to evaluate the stability of hairpin and G4 structures in the SARS-CoV-2 genome through in silico molecular modeling at temperatures of 293 K and 310 K. This study applies a computational protocol combining molecular dynamics (MD) techniques similar to those discussed in recent studies on RNA structural dynamics, which have demonstrated the impact of structural motifs and environmental conditions on RNA stability [2]. Hairpin and G4s 3D structures were modeled using homology-based approaches and known experimental data, applying RNA-specific modeling services. MD simulations were conducted in GROMACS with the CHARMM36 force field. The results indicated that G4 structures with a uridine tetrad showed increased stability at 310 K, which aligns with physiological conditions and suggests that uridine may play a role in stabilizing G4s, potentially influencing viral replication and virulence. For hairpin structures, stability varied based on structural features: hairpins with long free ends and structures formed from roughly one-third of the nucleotide sequence exhibited more fluctuations during MD simulations, while those with longer complementary-paired or very short unpaired ends were more stable. This trend may be attributed to structural rigidity, as hairpins with longer free ends might require more time to stabilize, undergoing state transitions to achieve equilibrium. Temperature sensitivity analysis also showed that certain hairpin models demonstrated stability variations depending on specific modeling parameters, underscoring the importance of op-

timizing parameters for accurate RNA stability predictions. These findings highlight the importance of selecting appropriate modeling approaches and conducting detailed stability analyses, including long-term simulations and environmental factors, for accurate RNA behavior assessment.

This study supports further *in vivo* research, such as *in-cell* NMR, to confirm their roles under physiological conditions, with implications for antiviral strategies. The funding is provided by the National Research Foundation of Ukraine, grant #2021.01/0087.

**Keywords:** RNA secondary structures, COVID-19, physiological properties, molecular modeling  
Ji, D., Juhas, M., Tsang, C. M., Kwok, C. K., Li, Y., & Zhang, Y. (2021). Discovery of G-quadruplex-forming sequences in SARS-CoV-2. *Briefings in bioinformatics*, 22(2), 1150–1160. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa114>  
Zhang, R., et al. “Involvement of G-quadruplex structures in coronavirus RNA biology and potential therapeutic targets.” *Journal of Molecular Biology* 433.14 (2021): 167259.  
Leonid Gorb, Ivan Voiteshenko, Vasyi Hurmach, Margarita Zarudnaya, Alex Nyporko, Tetiana Shyrina, Maksym Platonov, Szczepan Roszak, Bakhtiyor Rasulev, From RNA sequence to its three-dimensional structure: geometrical structure, stability and dynamics of selected fragments of SARS-CoV-2 RNA, *NAR Genomics and Bioinformatics*, Volume 6, Issue 2, June 2024, lqae062, <https://doi.org/10.1093/nargab/lqae062>

## ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН НА СКОРОТЛИВІСТЬ ТРИГОЛОВОГО М'ЯЗА ЛИТКИ МИШЕЙ ЗІ СПАДКОВОЮ ПЕРИФЕРИЧНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ

I. О. Говбах<sup>1</sup>, В. М. Кирик<sup>2,3</sup>, А. М. Устименко<sup>2,3</sup>, Н. В. Булгакова<sup>4</sup>, Д. О. Заводовський<sup>4</sup>, І. Соколовська<sup>5</sup>, А. В. Мазниченко<sup>4,5</sup>, О. М. Цупиков<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, Навчально-Науковий Інститут післядипломної освіти, кафедра загальної практики – сімейної медицини, м. Харків

<sup>2</sup> ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

<sup>3</sup> ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

<sup>4</sup> Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ

<sup>5</sup> Гданський університет фізичного виховання та спорту, м. Гданськ; [iryuagovbakh@gmail.com](mailto:iryuagovbakh@gmail.com)

Спадкові периферичні нейропатії (ПН) викликають різноманітні рухові та сенсорні порушення. Одним із підходів до покращення функціонального стану периферичної нервової системи при спадкових ПН може бути застосування клітинної терапії зі стовбуровими клітинами. У цьому дослідженні вивчався вплив трансплантації мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) на скоротливість триголового м'яза литки у мишей зі спадковою ПН. Трансгенним мишам лінії B6.Cg-Tg(PMP22)C3Fbas/J із спадковою ПН внутрішньом'язово вводили ММСК, отримані з жирової тканини мишей лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J, трансгенних за GFP. Контрольна група 1 – здорові тварини лінії C57Bl (n = 6), група 2 – миші зі спадковою ПН (n = 6), а групу 3 — миші зі спадковою ПН, які отримали трансплантацію ММСК (n = 10). Для викликання ізометричних скорочень м'язів застосовували 15-хвилинну переривчасту високочастотну електричну стимуляцію, що включала серії прямокутних імпульсів тривалістю 3 с з інтервалами відпочинку 6 с. Стимуляція сідничного нерва викликала характерні скорочення триголового м'яза литки у всіх групах. Зміни сили скорочення м'язів у першій фазі були схожими у всіх групах (p > 0,05), однак у другій та третій фазах спостерігались значні відмінності (p < 0,05). Амплітуда скорочення у мишей із ПН у другій фазі була на 65 % меншою порівняно з контрольною групою, тоді як у мишей із трансплантацією ММСК цей показник зменшувався лише на 40 %. У третій фазі ці показники були на 65 % і 30 % меншими у відповідних групах порівняно з контрольною. Нормалізовані значення для груп

ПН+ММСК та ПН у другій фазі становили  $0,3 \pm 0,01$  проти  $0,18 \pm 0,01$  та  $0,26 \pm 0,03$  проти  $0,13 \pm 0,03$  відповідно. Аналіз Бонферроні показав, що лікування ММСК суттєво впливає на розвиток сили м'язового скорочення порівняно з тваринами без лікування ( $F_{1,10} = 288,0$ ,  $p < 0,001$  та  $F_{1,10} = 61,7$ ,  $p < 0,001$  у другій і третій фазах стимуляції відповідно). Відмінності між контрольними тваринами та мишами з ПН, а також між контрольною групою і тваринами з групи ПН+ММСК становили  $F_{1,10} = 262,9$ ,  $p < 0,001$  та  $F_{1,10} = 95,97$ ,  $p < 0,001$  (друга фаза) і  $F_{1,10} = 118,6$ ,  $p < 0,001$  та  $F_{1,10} = 26,45$ ,  $p < 0,001$  (третя фаза) відповідно. Константи часу ( $\tau$ ) для ізометричних скорочень становили 30,7, 60,03 і 95,4 для груп ПН, ПН+ММСК та контрольних тварин відповідно. Константа часу  $\tau$  у групі ПН+ММСК була вдвічі більшою порівняно з мишами з ПН, хоча відрізнялася від контрольної групи. Значення амплітуди для груп ПН, ПН+ММСК та контрольної були 0,94, 0,97 і 0,58 відповідно. Незважаючи на схожість амплітуд у групах ПН та ПН+ММСК, постійна часу  $\tau$  вказує на те, що швидкість зменшення скорочення м'язів була вдвічі нижчою у групі ПН+ММСК. Отже, застосування клітинної терапії з використанням ММСК у мишей зі спадковою ПН сприяє подвійному збільшенню сили скорочення м'язів порівняно з тваринами без лікування.

Ключові слова: мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини, трансплантація, триголовий м'яз литки, спадкова периферична нейропатія

## MECHANISM OF ANTICONVULSANT ACTIVITY OF PROPOXAZEPAM

N. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, I. P. Valivodz'

*A.V. Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa; valivodzirina@gmail.com*

**Introduction.** Anticonvulsant drugs act on different molecular targets, selectively changing the excitability of neurons in such a way as to block the activity that leads to seizures without disrupting the normal activity required for the transmission of signals between neurons. The main mechanisms of reducing the excitability of neurons of the epielliptogenic focus are either inhibition of neuron activation or stimulation of inhibitory neurons. In general, these effects can be reduced to three main pharmaconeurophysiological mechanisms: enhancement of GABA or glycine transmission, reduction of excitatory (glutamate or aspartate) transmission, and nonspecific modulation of ion currents (sodium, calcium, and potassium channels). The most effective control of the tendency to convulsions is achieved precisely through the activation of GABA-ergic mechanisms. Propoxazepam, 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one, in the models of nociceptive and neuropathic pain showed significant analgesic activity. Similar to gabapentin and pregabalin, which are wellknown anti-epileptic drugs used in general medical practice in the treatment of neuropathic pain, propoxazepam also has an anticonvulsant effect, which explains the analgesic component of the pharmacological spectrum. The aim of the study was to find out and determine the mechanism of anticonvulsant action of propoxazepam on experimental animals using a wide range of convulsant substances. **Materials and methods.** Experiments were performed on outbred white mice of both sexes weighing 20-22 g. The use of different seizures inducers (picrotoxin (PCT), penthylenetetrazole (PTZ), strychnine (STR), thiosemicarbazide (TSC), beme-gride (BMG), 4-aminopyridine (4- AP), and maximal electroshock (MES) allowed us to simulate different paroxysmal manifestations and to suggest the propoxazepam mechanisms of antiseizure action. **Results.** The results indicate a high protective activity of propoxazepam based on the data of the dose-effect curves: PCT  $1.67 \pm 0.09$ , PTZ  $0.9 \pm 0.04$ , STR  $14.24 \pm 0.47$ , MES  $0.57 \pm 0.23$ , TSC  $0.18 \pm 0.09$ , 4-AP  $37.3 \pm 7.9$  mg/kg. Depending on the type of chemo convulsant, the protective dose of propoxazepam is significantly different (from 0.32 mg/kg for TSC up to 80 mg/kg for

4-AP), indicating a different degree of interaction with biotargets. Obviously, propoxazepam is more effective on the GABA-ergic dysfunction models, what is proved by a rise of the myoclonic component representation in the seizures structure with the simultaneous decrease of the tonic component. We have to mention that, on the BMG-induced seizures model, the relative quantity of the myoclonic component is only 32 %. This suggests the comparatively separate influence of benzodiazepine- and barbiturate-allosteric centers control. MES-induced seizures blocking demands the strong and steady cells hyperpolarization. Thus, the propoxazepam efficiency in this model is not very high. Moreover, even the relatively high doses (20 mg/kg) don't suppress the tonic component (68 %) possessing nevertheless, the protective action. The attention is attracted by the fact that in the model of 4-AP-induced seizures, propoxazepam not only shares the negligible effect (94 % of protective action is reached at a dose of 80 mg/kg), but also unusually redistributes the myoclonic and tonic components (reducing the first and increasing the second component). Such peculiarities in the anticonvulsant action can be explained from the position of potassium ion channels functioning, which are inhibited by 4-AP. It is known that their activation leads to the membrane repolarization after the action potential development (participation in the potential restoring). Conclusion. Paying attention to such an «antiepileptic» effect, it is possible to suggest the division of propoxazepam and 4-AM actions — first one acts predominantly on postsynaptic GABAA-receptors, causing the cell hyperpolarization, while the second interferes both pre- and postsynaptic potassium channels of the cell. Obviously, such an influence leads not only to the hyperpolarization efficiency reducing, but also increases the cell refractory period. Because of it, even the high doses of propoxazepam doesn't share the 100 % efficiency in this model.

Key words: propoxazepam, convulsions, corazol, picrotoxin

## **РОЛЬ МИГДАЛИНИ В РОЗВИТКУ СТРЕСУ ТА ПТСР**

**В.А. Горбаченко, О.І. Крайсвітній, В.В. Олянін О.О. Лук'янець**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна*

Мигдалина є центральною структурою мозку, яка відіграє ключову роль в обробці та збереженні емоцій, зокрема таких основних емоцій, як страх і тривога. Маючи безпосереднє відношення до системи «боротьба або втеча», вона запускає і закріплює реакції організму на загрозу. У контексті посттравматичного стресового розладу (ПТСР) функція мигдалини набуває особливої значущості, адже саме вона відповідає за формування та збереження стійких асоціацій між травматичним досвідом і реакцією страху. Це призводить до того, що пацієнти з ПТСР можуть відчувати гіперреакцію на, здавалося б, нейтральні стимули, які нагадують їм про пережитий стресовий досвід. Підвищена активність мигдалини, типова для пацієнтів із ПТСР, призводить до того, що будь-які подібні сигнали викликають нав'язливі спогади і відчуття небезпеки, навіть якщо ці загрози не є реальними, що призводить до частих епізодів тривожності та гіпервігідності. Цей патологічний стан мигдалини посилюється її тісною взаємодією з іншими структурами мозку, такими як префронтальна кора та гіпокамп. Префронтальна кора, яка зазвичай допомагає регулювати емоції та приймати зважені рішення, у здорових умовах контролює і гальмує надмірні реакції мигдалини, особливо щодо страху. Проте у пацієнтів із ПТСР така регуляція є порушеною, що ускладнює процеси гальмування страху і призводить до неконтрольованих емоційних реакцій. Гіпокамп, структура, відповідальна за формування і збереження контекстуальної пам'яті, також неефективно взаємодіє з мигдалиною, що ще більше ускладнює ситуацію. Пошкодження або порушення функціонування гіпокампа у пацієнтів з ПТСР призводить до того, що спогади про травматичні події

з'являються в несподіваних ситуаціях, викликаючи інтенсивні й неконтрольовані емоційні реакції. На активність мигдалини значний вплив мають стресові гормони, такі як кортизол, адреналін і норадреналін. Під час стресових ситуацій ці гормони мобілізують організм для реакції на загрозу, проте при ПТСР їх надмірний вплив призводить до стійкої гіперактивності мигдалини. Такий дисбаланс також посилюється порушенням рівнів нейромедіаторів, як-от серотонін і дофамін, які відповідають за емоційну стабільність та мотивацію. Знижений рівень серотоніну сприяє підвищеній тривожності та нестабільності настрою, тоді як підвищений норадреналін пов'язаний із станом гіпервігідності, коли організм пацієнта з ПТСР постійно перебуває в стані настороженості. Водночас дисбаланс дофаміну може викликати неконтрольовані спалахи емоцій, що додатково погіршує симптоматику ПТСР і сприяє надмірній активності мигдалини. Зниження гіперактивності мигдалини є одним з основних напрямів у лікуванні ПТСР. Сучасні терапевтичні підходи включають когнітивно-поведінкову терапію, нейромодуляційні техніки та фармакологічні методи, що допомагають нормалізувати рівень серотоніну і норадреналіну. Використання антидепресантів, зокрема інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, а також новітніх нейромодуляційних методів допомагає пацієнтам зменшити рівень тривожності та впоратися з гіпервігідністю. Важливим аспектом подальших досліджень є розробка та використання моделей ПТСР на лабораторних тваринах. Такі моделі дають змогу наочно вивчати механізми цього розладу, тестувати нові терапевтичні підходи та вивчати вплив різних методів лікування. У нашій лабораторії активно розробляються подібні моделі, що дозволяє зосередитися на механізмах нейромедіаторної дисфункції та гіперактивності мигдалини. Завдяки цьому ми можемо краще зрозуміти патофізіологічні процеси, які лежать в основі ПТСР, і створювати інноваційні методи терапії, що можуть сприяти зниженню симптомів та покращенню якості життя пацієнтів з ПТСР.

*Подяка:* Ця робота була підтримана грантом Національного фонду досліджень України № 2023.05/0023.

## **ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНИХ МОТОРНИХ КОМАНД, ЩО НАДХОДЯТЬ ДО М'ЯЗІВ ЛЮДИНИ В ДОВІЛЬНИХ РУХАХ КІНЦІВОК**

**А. Горковенко, О. Костюков**

*Відділ фізіології рухів Інституту фізіології ім. О. Богомольця НАН України; gork@biph.kiev.ua*

Традиційний електроміографічний аналіз довільних рухів з реєстрацією положення окремих сегментів кінцівок і силових компонентів руху потребує створення доволі складних механічних пристроїв для дослідження кожної конкретної рухової задачі з відповідною траєкторією та швидкістю руху у поєднанні з часовим профілем силового компоненту. Це в значній мірі ускладнює перехід від однієї до іншої рухової програми, що досліджуються, а самі програми не можуть бути достатньо складними і допускають доволі обмежену модифікацію для дослідження. У відділі фізіології рухів створена принципово нова комп'ютеризована роботомехатронна система для дослідження широкого спектру складних рухів руки людини в горизонтальній площині з паралельним відтворенням заданого вектору зусилля, створюваного кистю в процесі руху. Роботомехатронна система здійснює зовні нав'язану програму переміщення кисті тестованого в операційному просторі, а паралельну програму скорочення м'язів руки тестований здійснює у довільному режимі з використанням зорового зворотного зв'язку для відстеження вектора зусилля відповідно заданого командного сигналу. Таким чином, дослідник одержує можливість аналізувати значну кількість рухових програм і відповідних центральних моторних команд, оцінка яких може бути забезпечена усередненими записами поверхневої або внутрішньо-м'язової електроміографії. Додатковим чинником аналізу центральних моторних

команд виявився розроблений нами більш детальний підхід до точної оцінки біомеханічних компонентів, що забезпечують конкретну рухову програму. З цією метою з використанням сучасних томографічних методів нами була створена 3-вимірна модель кістково-м'язового апарату руки людини, у яку входили залежності довжин та крутних моментів основних м'язів при зміні величин суглобних кутів. Розроблене програмне забезпечення дозволяє одержати доволі точну оцінку зміни довжини м'язів та створюваних ними зусиль для кожного рухового завдання, що поєднує пасивну програму руху, нав'язану зовні робото-мехатронною системою, та активний його компонент, що доволіно відтворюється тестованим в режимі зорового відстеження командного сигналу. Таким чином, у дослідника з'являється можливість не тільки задавати конкретну траєкторію руху та вектор зусилля, але й формувати безпосередньо часові траєкторії змін довжини м'язів та їх сили. Це принципово новий підхід до аналізу багато-суглобових рухів кінцівок, що дозволить нам більш детально підійти до кількісного опису ефектів синергічної взаємодії м'язів в складних рухах кінцівок в просторі.

**Ключові слова:** рух руки, ЕМГ, томографія, робото-мехатронна система

## **ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ЗАКОНІВ У UI/UX-ІНЖЕНЕРІЇ**

**Р.С. Горський, Т. В. Куценко**

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ; horskyir@gmail.com*

Швидкий розвиток цифрових технологій та їх глибоке проникнення в повсякденне життя значно збільшили роль інженерії користувацького досвіду (UI/UX) у забезпеченні зручності та ефективності взаємодії з інтерфейсами. Однією з актуальних проблем у цій галузі є адаптація дизайну цифрових інтерфейсів до психофізіологічних особливостей користувачів, що включає пізнання, сприйняття та моторні реакції. Принципи, такі, як закони Фіттса, Хіка та Міллера, широко відомі завдяки їхній здатності підвищувати ефективність користувацьких інтерфейсів, проте їх застосування потребує подальшого практичного дослідження для підтвердження їх впливу на користувацький досвід. Метою роботи стало дослідити вплив цих психофізіологічних принципів на взаємодію користувачів з цифровими інтерфейсами, зокрема, як вони впливають на ефективність і точність. Дослідження спрямоване на перевірку того, чи модифікація елементів інтерфейсу - таких, як розмір і розташування кнопок або спрощення вибору - покращує взаємодію з користувачем, зменшуючи кількість помилок і підвищуючи ефективність виконання завдань. Методологія базується на немодерованому користувацькому тестуванні на платформі Maze, що дозволяє учасникам взаємодіяти з прототипами інтерфейсів, розробленими з урахуванням конкретних психофізіологічних принципів. Для тестів були створені різні варіанти інтерфейсів: один з більшими кнопками (за законом Фіттса), інший з меншою кількістю варіантів на екрані (за законом Хіка), а також інтерфейс управління. Учасники взаємодіяли з кожним інтерфейсом, виконуючи типові завдання, а Maze фіксував такі показники, як відсоток виконання, витрачений час і кількість помилкових кліків. Результати показують, що більші розміри кнопок значно зменшують кількість помилкових натискань, що підтверджує закон Фіттса в цифровому контексті. Аналогічно, інтерфейси з меншою кількістю варіантів вибору на екрані скорочують час виконання завдань, що узгоджується з законом Хіка, зменшуючи когнітивне навантаження. Однак, незважаючи на покращення показників продуктивності, певні змінні, що залежать від користувача, такі, як мотивація та когнітивні здібності, продовжували впливати на швидкість виконання завдань у різних тестових сценаріях. Результати підтверджують, що хоча психофізіологічні принципи підвищують зручність інтерфейсу, користувацькі фактори залишаються невід'ємною частиною досвіду взаємодії.

Результати підкреслили важливість врахування індивідуальних особливостей користувачів, таких як досвід і мотивація, для створення інтуїтивно зрозумілих і ефективних інтерфейсів. Отже, ця робота сприяє розвитку UI/UX інженерії, підтверджуючи доцільність інтеграції психофізіологічних принципів для оптимізації дизайну цифрових інтерфейсів.

**Ключові слова:** UI/UX-інженерія, цифровий інтерфейс, Закон Фіттса, Закон Хіка

## **МОДУЛЯЦІЯ ВМІСТУ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ КЛІТИН ЗМІНЮЄ ДИНАМІЧНУ ЕКСПРЕСІЮ ВІМЕНТИНУ У КРОВОНОСНИХ СУДИНАХ ПРИ ІНСУЛЬТІ**

**О.М. Грабовий, Ю.В. Мервінська, С.І. Савосько, Л.М. Яременко**

*Національний медичний університет імені Богомольця, м. Київ, Україна; angrabovoy@gmail.com*

Віментин (Vim) є білком проміжних філаментів мезенхімальних клітин, частина яких може бути стовбуровими, і динамічно експресується у стінці судин при репаративному васкулогенезі. Vim експресується різними типами клітин, а у судинах ендотеліальними клітинами і гладкими м'язовими клітинами. Експресія Vim регулюється фізіологічним морфогенезом судинної системи та змінюється під час відновлення пошкоджених судин. Звідси Vim може бути маркером репаративного васкулогенезу при інсульті, а модуляція вмісту мезенхімальних стовбурових клітин може сприяти утворенню судин у ділянці інсульту і відобразитися на експресії Vim новоутвореними судинами. В експерименті щурам моделювали геморагічний інсульт і через 1, 3, 10, 30 і 60 діб досліджували утворення кровоносних судин у ділянці крововиливу та експресію Vim за введення дексаметазону (Dex) та гранулоцитарного колоніестимулюючого фактору (G-CSF). Перші ознаки утворення судин навколо крововиливу виявлено на 3 добу дослідів, а на 10 добу новоутворені судини та судини перигематомної ділянки активно експресували Vim. Експресія Vim у судинах різко збільшилася за ізольованої дії Dex та G-CSF та у їх комбінації. Вже на 1 добу спостерігалися Vim-позитивні кровоносні судини різного калібру, в тому числі найтонші капіляри, і далі на 3 та 10 добу спостерігалось додаткове формування сітки тонких новоутворених судин. На 30 і 60 добу експресія у клітинах стінки судин істотно зменшилася у всіх групах, як і вибірковість експресії різними судинами. Тобто експресія Vim зменшувалася по мірі диференціації стінки кровоносних судин та у динаміці відновних процесів. Поява Vim-позитивних клітин у просвіті та навколо судин було додатковим свідченням участі мезенхімальних стовбурових клітин у васкулогенезі при інсульті. Як заключення, Dex та G-CSF пришвидшили реактивні зміни судин навколо крововиливу та сприяли швидшій появі мезенхімальних клітин, частина яких може бути стовбуровими, і васкулогенезу.

**Ключові слова:** інсульт, васкулогенез, мезенхімальні стовбурові клітини, віментин.

## **ГІПОПЕРФУЗІЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИЗВОДИТЬ ДО ЗМЕНШЕННЯ АКТИВНОСТІ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ В ЩУРІВ**

**О.М. Грабовий, Б.С. Уваєв, Г.Ю. Кондаурова, Л.М. Яременко**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; angrabovoy@gmail.com, l.yaremenko03@gmail.com*

Гонади можуть зазнавати різних змін після інсульту, особливо у плані гормонального фону, що може впливати на сексуальну функцію та фертильність. Відновлення нормальної функції може зайняти час, і зазвичай вимагає медичного спостереження та підтримки. Визначити зміни активності сперматогенезу в щурів за умов гіпоперфузії мозку (ГПМ) було метою нашої роботи. Щурам самцям лінії Вістар проводили двоетапне перев'язування обох сонних



артерій (група ГПМ). У якості контролів використовували інтактних (Ін) і псевдооперованих (ПО) щурів. Через 28, 42 і 56 діб після відтворення експериментальної моделі оцінювали загальний стан щурів, визначали масу щурів, масу сім'яників. На гістологічних препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином визначали площу перетину звивистих сім'яних каналців, та кількість мітозів в епітеліосперматогенному шарі. Встановлено, що щури з ГПМ на відміну від Ін та ПО, мали неохайний вигляд, брудну шерсть, були малорухомими, практично не реагували на корм. Протягом другого місяця спостережень не набирали ваги. Маса сім'яників у щурів ГПМ протягом з 28 до 56 доби експерименту зменшувалася з  $3,56 \pm 0,12$  до  $3,08 \pm 0,11$  г, в той час яку в Ін на прикінці досліду вона становила  $3,61 \pm 0,20$  г. Гістологічне дослідження показало, що у ПО групи тварин, у порівнянні з контролем, відмічалася тенденція до зменшення площі звивистих сім'яних каналців та вмісту в них клітин у стані мітозу через 28 днів експерименту, з послідовним відновленням цих показників. За умов ГПМ середня площа звивистих сім'яних каналців через 28 діб досліду виявлялася на 20% меншою, ніж у контролі. Протягом другого місяця спостережень вона зростала, але навіть через 56 діб залишалася на 15% меншою, ніж у інтактних щурів. На відміну від цього кількість мітозів у епітеліосперматогенному епітелії виявлялася через 28 днів після відтворення моделі ГПМ меншою від контрольних значень майже на 13% й у подальшому продовжувала знижуватися та через 56 діб досліду ставала меншою на 21% від контрольних значень. Враховуючи що інтенсивність сперматогенезу безпосередньо визначається рівнем активності гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної дуги, логічно припустити, що гіпоперфузія мозку призводить до зменшення продукції гонадоліберинів і, відповідно, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів. У свою чергу це призводить до зниження функції тестікул. В свою чергу це може гальмувати компенсаторно-відновлювальні процеси у головному мозку і сприяти гіршому загальному стану тварин з ГПМ та пригніченню їх активності.

**Ключові слова:** гіпоперфузія головного мозку, звивисті сім'яні каналці, епітеліосперматогенний шар, сперматогенез.

## **ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ ПАРП-1 НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КЛІТИН-ЕФЕКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ЗА УМОВ ДІЇ КОНКАНАВАЛІНУ А**

**Грушка.Н.Г., Павлович С.І., Кондрацька О.А., Андрійчук І.І., Янчій Р. І.**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; nataliiagrushka@biph.kiev.ua*

Гостре ураження печінки викликане вірусами, токсинами, лікарськими засобами або аутоімунним захворюваннями може призвести до блискавичного гепатиту та печінкової недостатності. Конканавалін А (Кон А) активує Т-лімфоцити, викликаючи ураження печінки та гепатит, частково опосередкований секрецією фактору некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ) з макрофагів. При тому, що є деякі доступні і вже застосовувані терапевтичні засоби лікування захворювань печінки Т-клітинного генезу, пошуки кращих, ефективніших альтернатив без небажаних ефектів тривають. Інгібітори полі(АДФ-рибози) полімерази-1 (ПАРП-1) запобігають пошкодженню тканин при різних експериментальних моделях запальних і аутоімунних захворювань. Інгібування ПАРП-1 зменшує ураження печінки на моделях перев'язки жовчних протоків, отруєння чотирихлористим вуглецем, алкогольної хвороби печінки. Метою дослідження було з'ясувати ефективність блокаторів ПАРП-1 - 4 гідроксиквіназоліну (4-ГК) та 3-амінобензаміду (3-АВ) у запобіганні пошкодження печінки, викликаного Кон А. Імунне ушкодження печінки мишей викликали введенням Кон А в дозі 25 мг/ кг одноразово в хвостову вену. 3-АВА (100 мг/кг) та 4-ГК (100 мг/кг) вводили внутрішньоочеревинно за 2 год до ін'єкції Кон

А. Через 20 годин тварин піддавали ефірному наркозу і вилучали нейтрофіли периферичної крові (НФ) для подальшого дослідження. Дослідження функціонального стану імуніцитів було здійснено за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) та напівкількісного лізосомально-катіонного тесту із розрахунком середнього цитохімічного коефіцієнту – СЦК. Було показано, що введення Кон А за морфологічним станом внутрішніх органів мишей призводило до імунізапального процесу. При цьому посилювалася генерація активних форм кисню (АФК), таких як супероксид-радикал, на що вказувало зростання кількості формазан-позитивних клітин при проведенні НСТ-тесту. Про посилення киснезалежного метаболізму нейтрофілів свідчило і зростання цитохімічного показника (ЦХП), який відображає активність процесів в окремій клітині. Паралельно активувався несенезалежний метаболізм НФ, про що свідчило збільшення СЦК реакції на вміст катіонних білків. Застосування блокаторів ПАРП-1 покращувало морфологічний стан внутрішніх органів мишей, зменшувало генерування в НФ АФК за даними НСТ тесту. Також, пригнічувався синтез лізосомальних захисних факторів, активованих введенням Кон А, тобто знижувався вміст КБ - медіаторів запалення за СЦК. Таким чином експериментально встановлено, що інгібування ПАРП при дії 4-ГК та 3-АБА мало цитопротективну дію, що супроводжувалось зменшенням функціональної активності клітин-ефекторів запалення, зокрема генерації АФК. Виявлена нами протизапальна дія досліджуваних інгібіторів ПАРП 1 - 3-АВА і 4-ГК - відкриває перспективу для розробки терапевтичної стратегії їх застосування при аутоімунних гепатитах.

**Ключові слова:** миші, конканавалін А, полі(АДФ-рибозо)полімераза, блокатори ПАРП-1, нейтрофіли.

## **TRANSITIONING FROM SOFT TO HARD KNOWLEDGE: A PREDICTIVE MODEL OF ENANTIOSELECTIVITY IN LIPASE-CATALYZED SECONDARY ALCOHOL SEPARATION THROUGH COVALENT DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS**

**Yuliia Gurova<sup>1</sup>, Maksym Platonov<sup>1</sup>, Iryna Kravets<sup>1</sup>, Anastasia Kolodiazna<sup>1</sup>, Serhiy Ryabukhin<sup>1</sup> and Dmytro Volochnyuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Enamine Ltd., 78 Winston Churchill Str., 02660 Kyiv, Ukraine; y.gurova@enamine.net*

Lipases are crucial in achieving stereoselective enantiomer separation for pure enantiomer production, as seen in pharmaceutical and chemical industries. Although empirical models like the Kazlauskas rule guide enantioselectivity, however, this rule is considered “soft knowledge” and lacks mechanistic depth. Advanced computational methods or “hard knowledge” approaches could yield more reliable enantioselectivity predictions, enhancing applications in stereoselective synthesis across various fields. A new covalent docking model has been developed that accounts for the stereochemistry of both intermediate compounds and the transition state at the catalytic site of Amano lipase. This model assesses enantioselectivity in resolving secondary alcohols, based on data from the Enamine Screening Collection. Analysis revealed two key stereocenters: one in the acetylated alcohol group and another formed when the ligand binds to Ser87 in the transition state complex. Only a specific S-configuration of these stereocenters results in the catalytic reaction product. Molecular dynamics showed that enantiomer discrimination in aromatic ligands relies on contacts with four key amino acids within the catalytic site. Specifically, hydrogen bonds between the NH atoms of His286, the alcohol oxygen (Oalc), and the O<sub>γ</sub> of Ser87, as well as between the ligand’s OH group and the NH atoms of Leu17 and Gln88, play a crucial role in facilitating successful substrate acetylation. These interactions create a favorable environment for the catalytic process to proceed efficiently.

**Key words:** lipases, enantiomer separation, Kazlauskas rule, covalent docking, molecular dynamics, secondary alcohols.

## **ДИНАМІКА ЗМІНИ ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ПУЛЬПИ ЗУБІВ ЗА УМОВ УШКОДЖЕННЯ НИРОК НА ТЛІ ЙОДОДЕФІЦИТУ**

**I. М. Данилюк**

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ*

Актуальність теми. Одним із пріоритетних медико-соціальних напрямків є подолання йододефіциту, який навіть при легкому ступеню виступає пусковим механізмом цілої низки захворювань щитоподібної залози та коморбідної патології. Сучасними дослідженнями встановлено, що при різних захворюваннях органів і систем організму відбуваються істотні функціональні і морфологічні зміни в щелепно-лицевій ділянці. Гіпотиреоз відіграє істотну роль у розвитку захворювань зубощелепної системи і має несприятливий прогностичний вплив на перебіг захворювань. **Мета дослідження** – з'ясувати зміни показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) пульпи зубів за умов ушкодження нирок на тлі йододефіциту.

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проведені на 60 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 150-180 г. Тварини були розділені на такі дослідні групи: 1-ша (n = 45) – щури, які перебували на йододефіцитній дієті (Стецев'ят ВБ, 2014); 2-га (n=15) – щури, які перебували на стандартному харчовому раціоні (контрольна група). Тварин виводили з експерименту на 21-й, 42-й та 56-й дні вигодовування. Для проведення дослідження проводили забір різців верхньої та нижньої щелеп і здійснювали екстирпацію пульпи. Уміст продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів – ДК та продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту – ТБК-АП) визначали у сироватці крові, гомогенатах пульпи зубів та нирок. Концентрацію сечової кислоти, сечовини та креатину визначали у сироватці крові та сечі. **Результати досліджень.** У результаті дослідження привертає увагу активація ліпопероксидації у гомогенатах пульпи уже на 21-й день експерименту, що відображає зростання вмісту ДК на 10 % (P < 0,01), ТБК-АП – на 11 % (P < 0,05) щодо значень аналогічних показників у інтактних щурів. На 42-й день перебування тварин на йододефіцитній дієті встановили прогресування інтенсивності окислативних процесів, що відображає значне підвищення вмісту ДК і ТБК-АП у пульпі зубів (на 71 і 52 %, P < 0,01) щодо контролю. На 56-й день вигодовування у пульпі зубів вміст ДК перевищив вихідні дані у двічі (P < 0,01), ТБК-АП – на 78 % (P < 0,01). Наростання інтенсивності окислативних процесів та розвиток окислативного стресу у пульпі зубів узгоджувались із функціонально-метаболічними порушеннями у нирках. Зокрема, на 56-й день перебування тварин на дієті у сироватці крові дослідних тварин спостерігали зростання вмісту сечовини (на 8 %, P < 0,05), сечової кислоти (на 26 %, P < 0,05) на тлі зниження креатиніну (на 10 %, P < 0,05), тоді як в сечі концентрація сечової кислоти зростала у два рази (P < 0,05) на тлі зниження вмісту креатиніну (на 72 %, P < 0,05) щодо значень у інтактних тварин. При цьому вміст ДК та ТБК-АП у гомогенаті нирок перевищували вихідні дані на 21-й день на 28 % (P < 0,01) і 18 % (P < 0,05), на 42-й – на 21 % (P < 0,05) і 26 % (P < 0,001), на 56-й день вміст ТБК-АП перевищив дані контролю на 38 % (P < 0,001), **Висновок.** Перебування тварин на йододефіцитній дієті супроводжується активацією ліпопероксидації пульпи зубів. Інтенсивність окислативного стресу прогресує по мірі наростання метаболічно-функціональних порушень нирок.

**Ключові слова:** зубощелепна система, нирки, йододефіцит, окислативний стрес.

## **ВЗАЄМОДІЯ МІЖ СІРКОВОДНЕМ І ГЛУТАТІОНОМ У НЕРВОВОМУ КОНТРОЛІ СИСТЕМНОГО КРОВООБІГУ**

**О.В. Дмитренко, В. Ф. Сагач**

*Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, м. Київ; dmytrenkoov@ukr.net*

Сірководень ( $H_2S$ ) є одним із трьох газових трансмітерів, які залучені в регуляцію серцево-судинної системи.  $H_2S$  синтезується за допомогою трьох піридоксаль-5-фосфат-залежних ензимів: цистатіонін- $\beta$ -синтази (CBS), цистатіонін- $\gamma$ -ліази (CSE) і 3-меркаптопіруват-сульфуртрансферази (3-MST), що використовують в якості субстрату амінокислоту L-цистеїну. Основним ензимом у мозку є CBS. Експресія CBS підтверджена у тканинах гіпокампу, мозочку кори і стовбуру головного мозку. CBS виявлена у ростральній частині вентролатерального відділу довгастого мозку і у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса щурів, – ділянках мозку з ключовими кардіоваскулярними регуляторними функціями. Відомо, що  $H_2S$  здійснює нейромодуючу, антиоксидантну, протизапальну і кардіоваскулярну дію. Однак перетворення L-цистеїну на сірководень не єдиний шлях метаболізму цієї амінокислоти, і достеменно не відомо, за рахунок якого саме механізму здійснюється захисний ефект, оскільки L-цистеїн також є попередником синтезу глутатіону. Досліди проведено з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист тварин (Страсбург, 1986). Експерименти проводились на наркотизованих уретаном (1600 мг/кг, внутрішньочеревино) щурах через 60 хвилин після введення блокатора глутатіону бутатіонінсульфоксиміну (BSO, 22,2 мг/кг). В сонну артерію вводили канюлю для вимірювання системного артеріального тиску за допомогою тензодатчика. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) розраховували по пульсовим коливанням артеріального тиску. Після фіксації голови тварини у стереотаксичному приладі СЕЖ-3, модифікованого для роботи на дрібних тваринах, відкривали поверхню довгастого мозку. Тест-речовини вводили у ядра довгастого мозку (ядро солітарного тракту (NTS), обопільне ядро (AMB), латеральне ретикулярне ядро (LRN), парамедіанне ретикулярне ядро (PMn) шляхом мікроін'єкцій, згідно координат стереотаксичного атласу. У медулярні структури вводили L-цистеїн ( $10^{-4}$  моль/л). Мікроін'єкції L-цистеїну в ядра дорсомедіального відділу довгастого мозку щурів супроводжувалися здебільшого розвитком гіпотензивних реакцій з боку системного артеріального тиску, які носили дозозалежний характер. Зважаючи на те, що синтез сірководню у серцево-судинній системі тварин каталізується трьома ензимами, ми дослідили внесок пригнічення блокатора глутатіону BSO у ефект мікроін'єкцій L-цистеїну у кардіоваскулярні нейрони довгастого мозку. Проведені дослідження показали виражене пригнічення гіпотензивного ефекту L-цистеїну спостерігалось в умовах попереднього введення блокатора глутатіону BSO. Отримані дані свідчать про те, що сірководень та глутатіон залучені в нейрогенний контроль серцево-судинної діяльності та потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: сірководень, глутатіон, L-цистеїн, довгастий мозок, артеріальний тиск

## **MODULATION OF TRPV1 CHANNELS THROUGH ACTIVATION OF TRPA1 RECEPTORS IN SENSORY NEURONS OF RAT DORSAL ROOT GANGLIA**

**A.V. Dragan, O.A. Petrushenko, O.O. Lukyanetz**

*Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The role of TRPA1 and TRPV1 channels in peripheral sensory neurons extends beyond basic sensory perception; these channels are increasingly recognized for their involvement in pathological pain states. TRPV1 is known for its polymodal sensitivity, responding to both physical and chemical stimuli that include noxious heat (temperatures above  $43^{\circ}C$ ), a variety of acidic environments,

and bioactive substances like capsaicin. TRPA1, on the other hand, responds to environmental irritants found in mustard oil, garlic, and cinnamon, as well as industrial irritants, and plays a role in inflammatory pain pathways. Previous studies have shown that these channels can interact, affecting each other's sensitivity and activity. Specifically, cross-regulation between TRPA1 and TRPV1 may modulate sensory responses, potentially influencing the intensity and duration of pain. The primary objective of this study was to investigate how the activation of TRPA1 receptors affects the desensitization and subsequent resensitization of TRPV1 channels in dorsal root ganglion (DRG) neurons of rats. By examining this interaction, we aim to elucidate potential mechanisms that could be targeted to modulate pain perception, particularly in cases where TRPV1 desensitization is linked to decreased sensitivity to pain stimuli. Given the association of dysregulated calcium signaling with chronic pain and other pathological states, understanding TRPA1-mediated modulation of TRPV1 could have implications for therapeutic strategies targeting pain and neuroinflammatory conditions. Cultured DRG neurons from rats were utilized in this study. To monitor changes in intracellular calcium concentrations, neurons were loaded with the calcium-sensitive dye fura-2AM. Using microfluorescent microscopy, calcium influx was measured upon application of selective agonists for TRPA1 (AITC) and TRPV1 (capsaicin). Initially, capsaicin was applied to stimulate TRPV1 channels, leading to a rapid increase in intracellular  $Ca^{2+}$ . However, repeated applications resulted in a notable desensitization of TRPV1 channels, as indicated by a reduction in calcium transient amplitude to 20.7% of the initial response. To investigate TRPA1's role in TRPV1 resensitization, AITC was applied following TRPV1 desensitization. This application led to a restoration of TRPV1 sensitivity to capsaicin, suggesting that TRPA1 activation could reverse TRPV1 desensitization. Furthermore, the use of HC-030031, a selective TRPA1 antagonist, confirmed that TRPA1 activity mediates this resensitization effect, as the presence of the antagonist inhibited TRPV1 resensitization. The data suggest a novel regulatory mechanism where TRPA1 activation resensitizes TRPV1 channels after desensitization. This resensitization effect was observed consistently, providing strong evidence for TRPA1's role in modulating TRPV1 activity. The findings indicate that TRPA1-TRPV1 interactions within DRG neurons can dynamically influence the calcium signaling pathway, potentially altering the perception of painful stimuli. The use of HC-030031 demonstrated that TRPA1-mediated resensitization of TRPV1 is a receptor-specific interaction, as blocking TRPA1 prevented the restoration of TRPV1 sensitivity. Our findings demonstrate that TRPA1 activation can effectively resensitize desensitized TRPV1 channels in DRG neurons, suggesting a novel modulatory role of TRPA1 in pain signaling pathways. The potential of targeting TRPA1-TRPV1 interactions opens new avenues for therapeutic development in pain management, particularly for conditions where dysregulated calcium signaling plays a role in pathogenesis. This study provides foundational insights that may guide future research in pain neurobiology and support the development of innovative approaches for treating chronic and neuropathic pain.

**Keywords:** TRPV1 channels, TRPA1 receptors, calcium, DRG neurons, calcium signaling, capsaicin, allyl isothiocyanate.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЖІНОК СЕРЕДНЬОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ**

**Д. С. Дуванов**

*Сумський державний педагогічний університет імені А.С.Макаренка, м. Суми; dsduvanov@ukr.net*

Актуальність дослідження регуляторних механізмів варіабельності серцевого ритму (ВСР) у жінок середнього та похилого віку зумовлена значними віковими змінами в серцево-судинній системі, які суттєво впливають на здоров'я та якість життя. ВСР є ключовим

показником адаптаційних можливостей серцево-судинної системи і важливим індикатором функціонального стану автономної нервової системи та відображає здатність організму адаптуватися до різних фізіологічних і психоемоційних навантажень. Зниження ВСР з віком пов'язане з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, розвитком аритмій, ішемічної хвороби серця і серцевої недостатності. У зв'язку з цим дослідження вікових і гендерних особливостей регуляції серцевого ритму, а також механізмів, що впливають на ВСР, має велике значення для розробки ефективних профілактичних і терапевтичних стратегій, спрямованих на підтримання здоров'я серцево-судинної системи та розробки нових підходів до профілактики та лікування серцево-судинних захворювань у жінок старшого віку. У дослідженні взяли участь 18 жінок середнього та 15 жінок похилого віку, яким проводилось добове амбулаторне Холтерівське моніторування ЕКГ на базі медичного центру ТОВ «МЕД-СОЮЗ» (м. Суми). Моніторингове спостереження здійснювалося з використанням системи «КардіоСенс CS» виробництва ТОВ «ХАІ-МЕДИКА» (Україна, м. Харків). Оцінювали основні часові і частотні показники ВСР, що надають характеристику центральної і периферичної нейро-гуморальної ланки регуляції. Усі піддослідні жінки були умовно здоровими, не мали скарг на здоров'я та серцево-судинних захворювань в анамнезі і дали письмову згоду на проведення дослідження. Статистичний аналіз отриманих даних був здійснений методами непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 27. Встановлено, що у жінок середнього віку АМо становила 48,23% (40,42; 55,79), в той час, як у жінок похилого віку вона зростала в 1,5 рази і становила 72,45% (66,44; 75, 78), що показує зростання кількості ригідного ритму у жінок цієї групи. Таке зростання свідчить також про перехід від трофотропної до ерготропної системи регуляції з віком. Підтвердженням цього є порівняльний аналіз інших частотно-часових показників варіабельності серцевого ритму. Особливої уваги заслуговує показник LF/HF - відношення середніх значень низькочастотного і високочастотного компонентів ВСР, який характеризує відносну активність підкоркового симпатичного нервового центру. Цей показник коливався в межах 0,8-1,2 у жінок середнього віку і 2,7-7 у жінок похилого віку. Це свідчить про значне підвищення симпатичної активності та зниження адаптаційної здатності серцево-судинної системи у жінок похилого віку, що проявляється збільшенням ригідності ритму і зменшенням ВСР. Аналіз регуляторних впливів на серцеву діяльність, отриманий по показникам ВСР у жінок середнього та похилого віку показав високий вклад надсегментарних ерготропних структур і гуморальних регуляторних факторів (підвищення відсотку VLF) у останніх. У жінок похилого віку переважала активність симпатичної ланки (вагосимпатичний індекс перевищує норму) і вегетативний баланс характеризувався перевагою симпатичного впливу (високий рівень LF,  $p < 0,05$ ). Проведені дослідження можуть допомогти кількісно оцінити можливості адаптаційних реакцій в різних вікових когортах людей і слугувати основою для створення ефективних профілактичних та терапевтичних програм, спрямованих на підтримку адаптаційних можливостей серцево-судинної системи у жінок середнього та похилого віку.

**Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму, жінки, середній вік, похилий вік, адаптація.

## **PROTEIN KINASE C MEDIATES HYPOXIA-INDUCED EFFECTS ON EXCITATORY NEUROTRANSMISSION IN THE VISUAL RETINOCOLLICULAR PATHWAY IN VITRO**

**H. Dumanska, N. Veselovsky<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv  
doomannya@gmail.com*

Hypoxia is one of the main accompanying factors in numerous diseases. Retinocollicular projections

play an important role in visual selective attention and subsequent appropriate behavior formation, as they transmit primary sensory inputs. Lesions of neurotransmission in these projections lead to visual attention and perception deficits and may result in several neurological and psychiatric disorders. Therefore, identifying processes and mechanisms that mediate the early stage of hypoxic injury of retinocollicular neurotransmission will give us a better understanding of the primary cellular basis of such deficits and provide valuable insights into intervening in the dysfunctions and preventing their progression. We use an originally designed in vitro model of the retinocollicular pathway – the coculture of dissociated retinal cells and superficial superior colliculus (SSC) neurons. Using the paired patch-clamp technique and method of fast local superfusion, we recorded pharmacologically isolated NMDA and AMPA neurotransmission in cocultivated pairs of rat retinal ganglion cells and superficial superior colliculus neurons under normoxic and hypoxic conditions. Spontaneous activity was recorded in the absence of presynaptic stimulation. Previously, we have demonstrated that short-term hypoxia induces a significant long-term shift in the excitatory-inhibitory balance toward excitation in retinocollicular neurotransmission. Here, we sought to obtain insight into the mechanisms of hypoxia-induced long-term potentiation (LTP) of NMDA and temporary suppression of AMPA retinocollicular neurotransmission and the role of the protein kinase C (PKC) signaling pathway in these. We tested the involvement of the PKC by adding the potent and selective inhibitor chelerythrine chloride (ChC, 5  $\mu$ M). We observed that hypoxia-induced LTP of NMDA neurotransmission is associated with the shortening of current kinetics. We also found that the PKC signaling pathway mediates hypoxia-induced LTP and associated shortening of NMDA currents. The ChC completely blocked the induction of LTP by hypoxia and associated kinetic changes. Contrary effects of ChC were observed with already-induced LTP. The ChC led to the reversal of LTP to the initial synaptic strength, but the current kinetics remain irreversibly shortened. We also demonstrated that the presence of ChC completely blocked hypoxia-induced suppression of AMPA retinocollicular neurotransmission and found that ChC eliminated hypoxia-induced decrease in the occurrence frequency of spontaneous AMPA events. The obtained results reflect that hypoxia-induced effects on NMDA and AMPA neurotransmission are mediated by PKC, and strengthen the idea that ChC might be a promising agent for the prevention and treatment of hypoxic injuries retinocollicular neurotransmission.

**Acknowledgments:** This work was supported by a grant from the National Research Foundation of Ukraine №2023.05/0023.

**Key words:** retinocollicular pathway, hypoxia, synaptic transmission, NMDA, AMPA, chelerythrine chloride, protein kinase C.

## НОВІ ХІМІЧНІ ЗОНДИ ДЛЯ МОДУЛЮВАННЯ ГАМК<sub>A</sub>-РЕЦЕПТОРІВ ТА ASIC-КАНАЛІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ ТА ІНСОМНІЇ

О. В. Єгорова<sup>1</sup>, А. З. Бута<sup>1</sup>, Т. М. Волкова<sup>1</sup>, В. Б. Кулик<sup>1</sup>, М. О. Платонов<sup>2</sup>,  
А. О. Чернінський<sup>1</sup>, О. П. Максимюк<sup>1</sup>, О. О. Кришталь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ;

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ; [egorova@biph.kiev.ua](mailto:egorova@biph.kiev.ua)

Розлади сну - серйозна проблема сучасного суспільства, найпоширенішою формою якої є інсомнія (безсоння). Вона проявляється труднощами із засинанням та підтримкою сну, а також такими симптомами, як втома, сонливість вдень, труднощі з концентрацією, гнів і знижена мотивація. Безсоння негативно впливає на якість життя, підвищує ризик смертності та виявляється приблизно у третини дорослих у світі. Серед тих, хто зазнав травматичних подій, порушення сну підвищують ризик розвитку ПТСР, а одними з перших його проявів є розлади

сну такі як кошмари, безсоння, та фрагментований сон. Нещодавні дослідження вказують на можливу участь протон-чутливих іонних каналів (ASIC) у процесах сну шляхом модуляції активності ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів, що беруть участь у регуляції циклу сон-неспанья. Розробка нових хімічних зондів є важливим кроком для поглибленого вивчення ролі цих молекулярних мішеней у регуляції сну та параметри їх взаємодії як в нормі так і при стрес-індукованих порушеннях сну [1]. Аналіз бази даних Reaxys виявив наявність лише 5 низькомолекулярних модуляторів для ASIC, тоді як для ГАМК<sub>A</sub> їх 41. Більшість з них недостатньо вивчені як хімічні зонди. Тому розробка нових та поглиблене дослідження наявних модуляторів ASIC і ГАМК<sub>A</sub> є актуальним для вивчення їхньої ролі у порушеннях сну. У попередній роботі з ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами було підтверджено ефективність інтегрованого процесу розробки нових позитивних алостеричних модуляторів (ПАМ). За допомогою моделі *in silico* вдалося виявити сполуки зі спільним каркасом, високою активністю та параметрами ADME, що демонструють схожий профіль активності з відомими модуляторами, що базуються на бензодіазепінових з'єднаннях та широко застосовуються як засоби для заспокоєння або боротьби з тривогою. Експериментально було виділено три найбільш перспективні, що продемонстрували найвищу активність та потенціал для подальшого розвитку та стали основою для створення нових модуляторів [2]. В результаті віртуальний скринінг бібліотеки хімічних сполук дозволив обрати набір із 30 сполук як потенційних ПАМ ГАМК<sub>A</sub>. Активність обраних сполук у концентрації 100 мкМ було досліджено на гостроізолюваних нейронах Пуркінє мозочку 10-20 денних щурів із застосуванням методу «петч-клемп» у конфігурації «ціла клітина» в режимі фіксації потенціалу. Попередні експериментальні дані свідчать, що 4 нові найбільш активні з набору сполуки спричиняли збільшення амплітуди струму опосередкованого ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами від 20% до 40% порівняно з контролем, що підтверджує їхню активну модуляторну дію при концентрації 100 мкМ та позитивний вплив на ГАМК<sub>A</sub>. Отримані результати успішно підтвердили валідність запропонованої фармакофорної моделі, що свідчить про її придатність для подальших досліджень і оптимізації структур молекул, які демонструють значний потенціал як ПАМ ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів з високою активністю. Ці молекули можуть слугувати основою для розробки нових терапевтичних засобів, спрямованих на лікування інсомнії, тривожних розладів та інших патологічних станів, пов'язаних із дисфункцією ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів.

**Робота виконана** за підтримки гранту 2023.03/0181 від Національного Фонду Досліджень України.

1. Platonov M, Maximyuk O, Rayevsky A, Hurmach V, Iegorova O, Naumchyk V, Bulgakov E, Cherninskyi A, Ozheredov D, Ryabukhin S, Krishtal O, Volochnyuk D. 4-(Azolyl)-Benzamidines as a Novel Chemotype for ASIC1a Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25: 3584. <https://doi.org/10.3390/ijms25073584>
2. Rayevsky A, Platonov M, Maximyuk O, Iegorova O, Hurmach V, Holota Y, Elijah B, Cherninskyi A, Pavel K, Ryabukhin S, Krishtal O, Volochnyuk D. Integrated workflow for the identification of new GABAAR positive allosteric modulators based on the *in silico* screening with further *in vitro* validation. Case study using Enamine's stock chemical space. *Mol. Inform.* 2023;43: e202300156. <https://doi.org/10.1002/minf.202300156>

**Ключові слова:** ГАМК<sub>A</sub>-рецептори, інсомнія, позитивні алостеричні модулятори ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів, ASIC-канали.



## PATHWAY ENRICHMENT ANALYSIS IN THE HUMAN PLACENTA FOR THE PERIOD BETWEEN THE SECOND AND FIRST TRIMESTERS OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

Zhalilova Y.O.<sup>1</sup>, Lykhenko O.K.<sup>2</sup>, Obolenska M.Yu.<sup>2</sup> <sup>1</sup>Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, [evgeniy.jalilova@gmail.com](mailto:evgeniy.jalilova@gmail.com)

<sup>2</sup>*Institute of Molecular Biology and Genetic Engineering, NAS of Ukraine*

**Introduction.** The placenta, a vital organ in ensuring optimal fetal development during pregnancy, is a complex system that undergoes significant changes in gene expression across trimesters. These changes reflected in differential gene expression (DEG) can reveal critical biological processes and the regulatory mechanisms that support placental development and adaptation, a process of immense importance in our field. **Materials and Methods.** The list of DEGs was obtained through the integrative analysis of the placental transcriptome from the first (13 samples) and second (9 samples) trimesters of physiological pregnancy obtained by microarray technology. The enriched pathways were identified and analyzed using the Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) tool, which was applied to the list of DEGs. **Results.** GSEA identified several enriched pathways relevant and important to placental development between the first and second trimesters. Among them are pathways associated with cellular adhesion and desmosome organization, which ensure tissue structural integrity and intercellular interactions—critical for maintaining placental stability; the regulation of the MAPK cascade, which plays a role in cell proliferation and apoptosis, essential processes in fetal tissue development; the pathways associated with heparan proteoglycan biosynthesis highlight the role of glycosaminoglycans in forming the extracellular matrix and vascular development. The processes regulating macrophage migration are crucial for immune homeostasis and inflammation control during pregnancy. Non-coding RNA (ncRNA) processing may influence regulatory mechanisms for post-transcriptional gene expression. **Conclusions.** The findings of this study may be practically relevant for further research on pregnancy pathologies originated from placental dysfunction. **Keywords:** placenta, pregnancy, differentially expressed genes (DEG), Gene Set Enrichment Analysis (GSEA).

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕТФОРМІНУ НА РІВНІ МАРКЕРІВ НЕЙРОГЕНЕЗУ ТА ЗАПАЛЕННЯ У МОЗКУ ЩУРІВ З ГОСТРИМ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИМ КРОВОВИЛИВОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

В.І. Жиліюк<sup>1</sup>, В.Л. Голубєв<sup>1</sup>, А.Е. Левих<sup>1</sup>, Г.О. Ушакова<sup>2</sup>

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро;*

*Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара, Дніпро; 209@dmu.edu.ua*

Відомо, що нейрозапалення є одним з критичних патогенетичних механізмів вторинного ураження мозку та порушення процесів нейрогенеративної регенерації при цереброваскулярних захворюваннях (ЦВЗ), зокрема таких як гострий внутрішньомозковий крововилив (ВМК). Цукровий діабет (ЦД) розглядається як самостійний чинник нейродегенерації, що посилює деструктивні зміни у мозку і, як наслідок, збільшує рівень смертності пацієнтів або ж гальмує процес їх відновлення внаслідок ЦВЗ. Цікавим виникає є питання щодо нейропротективної ефективності гіпоглікемічних засобів за умов поєднаної патології. **Мета дослідження.** Вивчення впливу метформіну на вміст фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), нейротрофічного фактора мозку (BDNF), гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) та нейрональної молекули клітинної адгезії (NCAM) в мозку щурів з ВМК на тлі ЦД 2 типу. **Матеріали і методи.** ЦД 2 типу моделювали за допомогою внутрішньоочеревинної ін'єкції нікотинаміду та стрептозотоцину, ВМК – стереотаксично, шляхом мікроін'єкції 1 мкл бактеріальної колагенази (тип IV-S) у

проекцію стріатуму на 60 добу експерименту. Щурів рандомізували на чотири групи: інтактні ( $n = 8$ ); контроль 1 (ізолюваний ЦД 2 типу,  $n = 9$ ); контроль 2 (ЦД 2 типу+ВМК,  $n = 7$ ); експериментальна група (ЦД 2 типу+ВМК+метформін, 250 мг/кг/добу,  $n = 7$ ). Вміст TNF- $\alpha$ , GFAP, BDNF та NCAM у гомогенатах мозку оцінювали за допомогою імуоферментного аналізу з використанням стандартних тест-наборів. Статистичну значущість ( $p < 0,05$ ) визначали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні або двостороннього t-критерію Стьюдента в залежності від типу розподілу даних. **Результати.** Аналіз отриманих даних встановив, що перебіг ЦД2 типу характеризувався значимим на 38,6% ( $p < 0,05$ ) та 25,4% ( $p < 0,05$ ) підвищенням рівнів TNF- $\alpha$  та GFAP без істотних змін рівнів NCAM та BDNF у головному мозку щурів. Експериментальне відтворення ВМК на тлі ЦД 2 типу сприяло подальшому зростанню TNF- $\alpha$  та GFAP, значення показників яких були статистично на 59,8% ( $p < 0,05$ ) та 14,4% ( $p < 0,05$ ) вищими відносно групи тварин з ізолюваним ЦД 2 типу. Також встановлено, що перебіг ЦД 2 типу за умов гострої ВМК характеризувався лише помірною тенденцією до зниження вмісту BDNF ( $p > 0,05$ ). Водночас, на відміну від BDNF, рівні NCAM за умов ЦД 2 типу та ВМК зростали на 55,1% ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що курсове, протягом 20 днів, введення метформіну було асоційоване з істотно нижчими на 30,9% ( $p < 0,05$ ) та 32,7% ( $p < 0,05$ ) значеннями TNF- $\alpha$  та GFAP, у порівнянні з групою контролю 2. Заразом, введення цього дослідного препарату не впливало на вміст BDNF та NCAM у головному мозку щурів з ВМК на тлі ЦД 2 типу. **Висновки.** Результати дослідження демонструють, що перебіг ЦД 2 типу, ускладнений гострим ВМК, характеризується виразними явищами нейрозапалення та активації нейрогенезу, насамперед за рахунок астроглії. Метформін знижує надмірні рівні TNF- $\alpha$  та GFAP, спричинені гострим внутрішньомозковим крововиливом на тлі еквіваленту цукрового діабету 2 типу. Імовірно, що саме завдяки впливу TNF- $\alpha$  та GFAP, але не BDNF і NCAM препарат виявляє нейропротективні властивості.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, внутрішньомозковий крововилив, метформін, нейрозапалення, нейрогенерация.

## OXIDATIVE FUNCTION OF RAT LIVER MITOCHONDRIA UNDER LPS-INDUCED LUNG INFLAMMATION AND ITS CORRECTION BY MELATONIN

<sup>1,2</sup>Zavhorodnii MO, <sup>1,2</sup>Tsapenko PK, <sup>1,2</sup>Portnichenko VI.

<sup>1</sup>Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine;

<sup>2</sup>International Center for Astronomical, Medical and Ecological Research, NAS of Ukraine; [mzavhorodnii@biph.kiev.ua](mailto:mzavhorodnii@biph.kiev.ua)

Introduction. Pneumonia is one of the most prevalent diseases across all age groups. Lipopolysaccharides (LPS) induced pneumonia causes secondary damaging of internal organs and systems, liver included. Liver is a central organ of metabolic regulation which actively participates in reparative processes. Melatonin administration for mitochondrial dysfunction's correction is used more often now. Nevertheless, changes in the oxidative function of liver mitochondria at pneumonia and melatonin action on it are not sufficiently studied. Aim. To study the peculiarities of the oxidative function of rat liver mitochondria in LPS-induced lung inflammation and the effect of experimental correction with melatonin on it. **Materials and methods.** Research was carried out on 30 males of Wistar rats. Pneumonia was induced by administration of LPS at dose 1 mg/kg body weight in 0.5 ml NaCl solution through endotracheal tube. Sham group (endotracheal tube was inserted without solution administration) was used as control. Melatonin was administered per os at dose 5 mg/kg body weight daily within 28 days. Oxidative function of mitochondria was investigated by polarographic method by Chance and Williams in liver's homogenate. State 2 (V<sub>2</sub>, oxygen consumption before the

addition of ADP), state 3 (V3, oxygen consumption stimulated by ADP), and state 4 (V4, oxygen consumption after the cessation of ADP phosphorylation) were recorded. The respiratory control ratio (ratio of state 3 to state 4), and the ADP/O ratio were calculated. The oxygen consumption was measured with such substrates of oxidation: NAD-dependant glutamate+malate (I complex of electron transport chain (ETC)) and FAD-dependant succinate (II complex of ETC). Results. In LPS-induced pneumonia oxygen consumption rate was significantly increased at V2, V3 and V4 states with glutamate+malate, ADP/O ratio was unchanged. Oxygen consumption rate at V3 and especially V4, but not V2, states significantly increased with succinate. It led to decreasing in respiratory control ratio. ADP/O ratio insignificantly decreased. Melatonin correction did not cause changes in oxygen consumption rate with NAD-dependant substrates. With FAD-dependant succinate oxygen consumption rate at V3 and V4 states had a tendency to decreasing. The respiratory control ratio, which indicates efficiency of mitochondrial respiration, did not differ from control. Same was for ADP/O ratio. Conclusions. Increasing in mitochondria oxygen consumption due to oxidation of NAD and FAD-dependant substrates at rats' LPS-induced pneumonia was shown. It indicates increased liver cells' function during reparative processes on 28<sup>th</sup> day after LPS administration. Melatonin correction causes restoring of oxygen consumption rate to control level. It could suggest about ending of active reparative processes in this group. So melatonin correction remarkably increases regenerative processes in an experimental model of pneumonia.

**Key words:** mitochondria, liver, LPS, lungs, rats, oxygen consumption, polarography, Chance and Williams method.

## THE REGULATORY ROLE OF ALPHA AMYLASE FOR THE MAINTENANCE OF SMALL INTESTINAL STRUCTURE AND ENTEROCYTES TURNOVER ON AN EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY PIG MODEL

Kamil Zaworski<sup>1</sup>, Piotr Wychowański<sup>2,3,4</sup>, Dominika Szkopek<sup>5</sup>, Jarosław Woliński<sup>5</sup>, Janine Donaldson<sup>2,6</sup>, Stefan Pierzynowski<sup>2,7,8</sup>, Kateryna Pierzynowska<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Animal Physiology, The Kielanowski Institute of Animal Physiology and Nutrition, Polish Academy of Sciences, Instytutcka 3, 05-110 Jabłonna, Poland; k.zaworski@ifzz.pl kateryna.pierzynowska@biol.lu.se

<sup>2</sup>Anara AB, Alfagelgranden 24, 23132 Trelleborg, Sweden; stefan.pierzynowski@biol.lu.se wychowanski@o2.pl kateryna.pierzynowska@biol.lu.se;

<sup>3</sup>Department of Head and Neck and Sensory Organs, Division of Oral Surgery and Implantology, Institute of Clinical Dentistry, Gemelli Foundation for the University Policlinic, Catholic University of the "Sacred Heart", 00168 Rome, Italy; wychowanski@o2.pl;

<sup>4</sup>Department of Oral Surgery, Medical University of Gdańsk, M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk, Poland; wychowanski@o2.pl;

<sup>5</sup>Large Animal Models Laboratory, The Kielanowski Institute of Animal Physiology and Nutrition, Polish Academy of Sciences, Instytutcka 3, 05-110 Jabłonna, Poland; d.szkopek@ifzz.pl j.wolinski@ifzz.pl;

<sup>6</sup>School of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Parktown, Johannesburg, 2193, South Africa; Janine.Donaldson@wits.ac.za;

<sup>7</sup>Department of Biology, Lund University, 221 00 Lund, Sweden; kateryna.pierzynowska@biol.lu.se stefan.pierzynowski@biol.lu.se;

<sup>8</sup>Department of Medical Biology, Institute of Rural Health, Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin, Poland; stefan.pierzynowski@biol.lu.se

The aim of this study was to elucidate the impact of host pancreatic enzymes, in comparison to microbial-derived alpha-amylase, on the small intestine wall structure, mucosal glycogen accumulation and enterocyte turnover. The impact of enzyme supplementation (microbial alpha-amylase and porcine pancreatic enzyme mixture (Creon®)), on the structure of the small intestine was estimated in 18 pigs with surgically induced exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Four, healthy pigs served

as the control group. EPI led to the atrophy of the small intestine mucosa, resulting in reduced villi length, crypt depth and thickness of the mucosa and muscularis layers, compared to that of healthy pigs. All these changes appeared to be reversible after enzyme supplementation. Surprisingly, no EPI-induced changes were observed in the Goblet cell (GC) population, but a significant increase in GC number and area was observed following amylase treatment. Amylase, as well as Creon® supplementation increased brush border thickness in EPI pigs. Glycogen accumulation within the duodenal mucosa was also significantly increased in EPI pigs. EPI was also shown to significantly increase apoptotic activity and decrease proliferative activity in comparison to healthy animals, while both the mixture of porcine-derived pancreatic enzymes and the microbial amylase supplementation resulted in the complete recovery of both proliferative and apoptotic activity in all investigated intestinal segments. Creon® influenced the morphology of the small intestine. However, supplementation of exogenous microbial amylase alone also affected gut morphology in similar way to that of the complex host pancreatic enzymes offered orally.

**Keywords:** Exocrine pancreatic insufficiency (EPI), Microbial alpha-amylase supplementation, Small intestine

### **ЗМІНИ МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ІЗ КОМБІНОВАНИМ ЗАЛІЗО-ТА ЙОДОДЕФІЦИТОМ**

**Заяць О.В.**

*Івано-Франківський національний медичний університет, м.Івано-Франківськ; ozaayats@ifnmti.edu.ua*

**Актуальність дослідження.** Висока поширеність захворювань зубощелепної системи у дітей шкільного віку залишається актуальною, що сприяє більш ранній діагностиці та впровадженню превентивних заходів для покращення стоматологічного статусу. Залізо та йод є важливими біоелементами, що приймають участь у багатьох фізіологічних процесах, а їх дефіцит негативно впливає на соматичний стан дітей. За умов поєднання залізо- та йододефіциту може потенціюватися їх патогенна дія на стоматологічний статус, що зумовлює демінералізацію твердих тканин зубів. **Мета дослідження:** встановити зміни показників оксидативних процесів, системи оксиду азоту у ротовій рідині дітей молодшого шкільного віку із латентним залізодефіцитом на тлі йодної депривації. **Матеріали та методи дослідження.** Проведено обстеження 32 практично здорових дітей молодшого шкільного віку (від 6-ти до 11-ти років). Усі школярі були розділені на дві групи: 1-ша (контрольна) – діти з належним обміном заліза та поступленням йоду, 2-га – школярі із легким йододефіцитом (ЛЙД) та латентним залізодефіцитом (ЛЗД). Оксидативні процеси оцінювали за показниками перекисного окиснення білків (ПОБ) та ліпідів (ПОЛ) ротової рідини. Стан ПОБ визначали за рівнем продуктів окисної модифікації білків (ОМБ), ПОЛ – за накопиченням дієнових кон'югатів (ДК) та продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП). У ротовій рідині визначали також активність аргінази, вміст L-аргініну,  $\text{NO}_2^-$ , суму  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$ , концентрацію пероксинітриду. Результати. У ротовій рідині дівчаток із комбінованою патологією виявлено зростання вмісту продуктів ОМБ у 2,2 раза ( $P < 0,001$ ), у хлопчиків – у 3,3 раза ( $P < 0,001$ ) щодо даних здорових одноліток. У дівчаток 2-ї групи встановлено зростання у ротовій рідині вмісту ДК у 12,4 раза ( $P < 0,001$ ), у хлопчиків – збільшення рівня ТБК-АП на 74,5 % ( $P < 0,01$ ). Достовірні зміни показників системи L-аргінін/аргіназа у ротовій рідині спостерігали лише у хлопчиків, а саме пригнічення активності аргінази на 33,3 % ( $P < 0,05$ ) щодо даних контролю. У ротовій рідині дівчаток із ЛЙД та ЛЗД суттєво зростала концентрація пероксинітриду у 2,5 раза ( $P < 0,01$ ) щодо вихідних даних, тоді як у хлопчиків цієї групи встановлено збільшення вмісту

$\text{NO}_2^-$  у 8,3 раза ( $P < 0,001$ ), суми  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$  – у 3,3 раза ( $P < 0,05$ ) та пероксинітриду – у 2,8 раза ( $P < 0,01$ ). **Висновки.** За умов залізо- та йододефіциту у ротовій рідині дітей молодшого шкільного віку інтенсивніше активуються процеси пероксидації білків та ліпідів на тлі накопичення цитотоксичного пероксинітриду. Розвиток нітрузо-оксидативного стресу є фактором ризику стоматологічної патології навіть за умов доклінічних змін мікроелементного дисбалансу.

**Ключові слова:** нітрузо-оксидативний стрес, ротова рідина, латентний залізодефіцит, легкий йододефіцит.

## **ОКИСНЮВАЛЬНА ФУНКЦІЯ МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЖИРОВОМУ ГЕПАТОЗІ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП**

**А. С. Зінченко, Р. В. Янко, М. О. Завгородній, В. І. Носар, В. І. Портніченко, М. І. Левашов**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, НАН України, м. Київ; anastazi.de.resto@gmail.com*

**Вступ.** Дієта із високим вмістом жирів має негативний вплив на стан печінки, призводячи до розвитку її неалкогольного жирового переродження. Одним із ключових факторів, який супроводжує дане метаболічне порушення є зміни споживання кисню. Відомо, що мітохондрії як головні осередки кисневого метаболізму, напряду залучені у відповідь на жирове переродження печінки, при цьому мітохондріальна дисфункція при ліпідному навантаженні має різний характер залежно від віку. Вікові особливості окиснювальної функції мітохондрій печінки при її неалкогольному жировому переродженні на сьогодні дослідженні недостатньо. Тому метою наших досліджень було дослідити показники функціонування мітохондрій печінки щурів різного віку при експериментальному жировому гепатозі. **Матеріали і методи.** Для дослідження використовували щурів лінії Wistar віком 6 та 18 місяців. Неалкогольне жирове переродження печінки (НЖПП) моделювали утриманням на гіперкалорійному раціоні (580 ккал/100г) із високим вмістом тваринних та рослинних жирів. З перервою у добу впродовж експерименту замість води щури отримували 10% розчин харчової фруктози. Окиснювальну функцію мітохондрій досліджували у гомогенатах печінки полярографічним методом за Чансом і Вільямсом. Вимірювали рівень споживання кисню у 0,5 мл середовища інкубації за умов додавання 80 мкл гомогенату печінки. Досліджували швидкості споживання кисню мітохондріями у стані спокою (V2) та за умов стимулювання дихання введенням у полярографічну комірку 150 мкг АДФ (V3), а також швидкість контрольованого дихання (V4). Розраховували дихальний контроль (співвідношення V3/V4). У якості субстратів окиснення використовували суміші НАД-залежних субстратів глутамат+малат, та пальмітоїл+малат (I комплекс електрон-транспортного ланцюга (ЕТЛ)), а також ФАД-залежний сукцинат (II комплекс ЕТЛ). **Результати.** При моделюванні НЖПП у контрольних старих щурів швидкість споживання кисню за умов окиснення суміші НАД-залежних субстратів глутамат+малат була достовірно більшою, ніж у молодих щурів у стані V3 та V4. Дихальний контроль, що показує ефективність мітохондріального дихання, знижувався за умов експериментального НЖПП як у старих, так і у молодих тварин, які мали ознаки неалкогольного жирового гепатозу (НЖПП). За умов окиснення суміші субстратів пальмітоїл+малат зростала швидкість контрольованого дихання (V4) у молодих тварин на тлі НЖПП, а також у старих щурів. Дихальний контроль при цьому збільшувався у старих, але не у молодих щурів за умов НЖПП. При використанні ФАД-залежного сукцинату у старих щурів на тлі НЖПП швидкість споживання кисню зростала у стані V3 у порівнянні зі старими тваринами без НЖПП, а також була достовірно вищою за таку у молодих щурів на тлі НЖПП. Швидкість контрольованого дихання у старих тварин (V4) зростала, а дихальний контроль знижувався, незалежно від наявності НЖПП. **Висновки.** І у

молодих, і у старих щурів окиснювальна функція мітохондрій за участі I комплексу ЕТЛ на тлі НЖПП погіршувалась більшою мірою, в порівнянні із II комплексом ЕТЛ. Ефективність мітохондріального дихання за участі II комплексу ЕТЛ у старих щурів не залежала від наявності в них НЖПП. Окиснення субстратів пальмітоїл+малат (I комплекс ЕТЛ), які є продуктами ліпідного обміну, у молодих щурів на тлі НЖПП знижувалось більшою мірою, порівняно зі старими щурами.

Ключові слова: мітохондрії, печінка, неалкогольне жирове переродження печінки, щури, вік, споживання кисню, полярографія, метод Чанса

## **БІОФІЗИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФІЗІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ У НАВЧАЛЬНИХ ПРОГРАМАХ ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ МЕДИЧНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

**О.З. Іванченко, О.З. Мельнікова, Г.Р. Мікасян, Г.М. Лукіна**

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; elenazenonovna71@gmail.com*

У навчальних програмах підготовки фахівців медичних спеціальностей перед вивченням фізіології людини студенти опановують медичну та біологічну фізику. Біофізика як значна частина вказаної навчальної дисципліни є наукою, що надає фізичні та фізико-хімічні основи процесів життєдіяльності, які фізіологія людини вивчає, в основному, на системному рівні організму. Серед них провідне значення мають ті, що відбуваються у мембранах клітин. Вивчення біофізики мембранних процесів дозволяє студентам отримати фундаментальні знання за різними аспектами функціонування мембран, а викладачам - формувати у здобувачів національну гордість, обґрунтовану досягненнями вчених України - Платона Костюка і його учнів, та здатність зберігати наукові цінності, які були створені протягом усієї історії розвитку вітчизняної біофізики та фізіології. Змістовий модуль «Біофізика мембранних процесів» включає в себе важливі теми, серед яких «Структура і біофізичні властивості мембран», «Активний і пасивний транспорт речовин у біологічних мембранах», «Електричне поле клітини. Мембранний потенціал спокою», «Потенціал дії та його поширення у збудливих мембранах». Студенти вже мають попередні знання, отримані у школі або у коледжі, про рідинно-мозаїчну модель біологічних мембран, їх молекулярний склад, особливості хімічної структури білків і ліпідів. На заняттях з біофізики студенти дізнаються про можливі фазові стани ліпідного бішару і фактори, які визначають його в'язкість, якими є температура, співвідношення між ненасиченими та насиченими жирними кислотами у складі ліпідів. Важливими питаннями теми є роль холестеролу в стабілізації фізико-хімічних властивостей мембран; вплив їх фазового стану на проникність для різних речовин; види та приклади використання модельних мембранних систем, наприклад, ліпосом, та інші. Механізми транспорту речовин у біологічних мембранах ретельно розглядаються вже на наступному занятті. При цьому використовуються знання про біофізичні властивості ліпідного бішару (проникність для ліпофільних речовин, неполярних молекул малого розміру, непроникність для іонів тощо), про активні центри глобулярних білків, які служать переносниками у мембранах, про амфифільні властивості білкових молекул, які дозволяють їм бути закріпленими у мембранах і контактувати з рідкими середовищами клітини. На занятті розглядаються характерні властивості кожного виду транспорту: які речовини (або іони) і чому саме так переносяться; які транспортні системи використовуються; які особливості та біофізичне обґрунтування переносу. Особливу увагу викладачі і студенти присвячують руху іонів через мембрани за допомогою іонних каналів (пасивний транспорт) та насосів (активний транспорт), оскільки розуміння цих процесів є ключовим для розгляду біоелектричних явищ у мембранах. На практичних заняттях обговорюються будова і функції іонних каналів, механізми забезпечення їх селективності

та засоби керування їх воротами. При розгляді біоелектричних явищ у нервових волокнах студенти отримують знання про роль потенціалзалежних натрієвих і калієвих іонних каналів у генерації та поширенні потенціалів дії. Вивчення наступної теми – біофізики м'язового скорочення – надає відомості про потенціалкеровані кальцієві канали нервового волокна і саркоплазматичного ретикулума та лігандзалежні натрієві і калієві канали сарколеми. Все це забезпечує фундаментальні знання про фізико-хімічні основи процесів життєдіяльності. Враховуючи викладене, можна стверджувати, що опанування базових закономірностей процесів, які відбуваються в мембранах клітин, закладає основи для успішного вивчення нормальної та патологічної фізіології, фармакології, а в майбутньому студентів - для вирішення професійних задач у сфері охорони здоров'я.

**Ключові слова:** медичні спеціальності, біофізика, мембрани клітин.

## **ЕФЕКТ КАНАБІДІОЛУ НА ЕПІЛЕПТИФОРМНУ АКТИВНІСТЬ ПІРАМІДНИХ НЕЙРОНІВ ГІПОКАМПА В РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ЕПІЛЕПСІЇ IN VITRO**

**М. Ю. Клименко, О. С. Запужляк, О. В. Єгорова, О. П. Максимюк, Д. С. Ісаєв**

*Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, м. Київ, Україна; mariia.klymenko1999@gmail.com*

Епілепсія є комплексним неврологічним захворюванням, яке супроводжується порушенням між збудженням і гальмуванням в нейромережах мозку, внаслідок чого виникає гіперсинхронна активність нейронів та судом. Приблизно 30% хворих на епілепсію страждають на резистентну до ліків епілепсію. Найпоширенішим фармакорезистентним видом епілепсії є епілепсія скроневої частки. Канабідіол чинить нейропротекторні ефекти при епілептичних нападах, зменшує запалення, стимулює нейрогенез та захищає від втрати гіпокампальних нейронів (Mori, 2017). Впродовж останніх років канабіноїди продемонстрували потенціал у лікуванні фармакорезистентної епілепсії, однак досі бракує досліджень про застосування канабіноїдів, їх дозування та фармакологічні цілі (Javadzadeh, 2024). На сьогодні жодна тваринна модель епілепсії не може охопити всі прояви нападів у людей та ідеально імітувати притаманні ним ознаки, тому важливо тестувати дію потенційної терапевтичної речовини на різних тваринних моделях епілепсії (Wang, 2022). Отже в даній роботі ми сфокусували увагу на дослідженні впливу канабідіолу на епілептиформну активність пірамідних нейронів в бікукуліновій, низькомагнієвій, 4-амінопіридиновій та низькокальцієвій моделях епілепсії на щурах.

Для дослідів використовували щурів лінії Wistar віком 2 тижні. Горизонтальні зрізи мозку товщиною 500 мкм були виготовлені за допомогою вібротому у льодяній оксигенованій штучній спинномозковій рідині (NaCl 125 мМ, KCl 3,5 мМ, CaCl<sub>2</sub> 2мМ, MgCl<sub>2</sub> 1,3 мМ, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1, 25 мМ, NaHCO<sub>3</sub> 24 мМ, Glucose 11 мМ). Після нарізання зрізи інкубували впродовж 1-1.5 год при температурі 25°C і оптимальній оксигенації. В дослідженні за допомогою електрофізіологічних методів були проведені записи позаклітинних потенціалів з пірамідних нейронів CA1 та CA3зони гіпокампа щурів за умов перфузії зрізів розчином зміненого іонного складу (NaCl 115 мМ, KCl 5 мМ, CaCl<sub>2</sub> 1 мМ, MgCl<sub>2</sub> 1 мМ, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,25 мМ, NaHCO<sub>3</sub> 24 мМ, Glucose 11 мМ) з подальшим додаванням речовин. Ми тестували вплив 4-АП в концентрації 5, 10, 50 та 100 мкМ та бікукуліна в концентрації 1, 3, 10 та 30 мкМ на появу епілептиформних судом та їх відмінність. Після визначення оптимальної дози даних речовин для появи стійких електрографічних корелят судом ми тестували вплив канабідіолу в концентраціях 3, 30 та 100 мкМ на індуковану епілептиформну активність. Подальша обробка реєстрацій була здійснена у програмах Prism 8.0 та ClampFit 10.7. Дослідним шляхом ми встановили, що для 4-АП моделі концентрація доданого 4-амінопіридину для отримання електрографічних корелятів судом становила 50-100 мкМ. Висока частота епілептиформної активності демонструвала

потужний характер гіперсинхронізації нейронів в даній моделі. Для бікукулінової моделі епілептиформні напади виникали при концентрації бікукуліну 1 мкМ. В низькомагнієвій моделі ми спостерігали довший латентний період до розвитку епілептиформної активності. Ми досліджували несинаптичну епілептиформну активність в низькокальцієвій моделі епілепсії. Ми встановили, що частота епілептиформної активності при концентрації канабідіолу 30мкМ значуще знижується порівняно з контролем у 4-амінопіридиновій та бікукуліновій моделі епілепсії, чого не спостерігалось в низькокальцієвій та низькомагнієвих моделях. Отримані результати можуть свідчити про позитивний вплив канабідіолу на зменшення епілептиформних судом в деяких моделях епілепсії. Робота виконана за підтримки гранту 2023.05/0023 від Національного Фонду Досліджень України.

**Ключові слова:** епілепсія, гіпокамп, канабідіол, бікукулін, 4-амінопіридин, тваринні моделі

## **ВПЛИВ АМІНОКИСЛОТ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ГЛЮКОЗИ І БІОІМПЕДАНСНІ ПОКАЗНИКИ СКЛАДУ ТІЛА ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ**

**Ісаченко М.І.**

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна;  
fedotova@zsmu.pp.ua*

**Вступ.** Кількість людей з цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) у світі зростає, і за оцінками, це захворювання вражає мільйони людей. В Україні кількість зареєстрованих випадків перевищує 100 тисяч. Це захворювання вимагає постійного моніторингу, контролю і пошуку нових терапевтичних підходів. Одним із перспективних напрямів в експериментальних дослідженнях ЦД1 є вивчення впливу амінокислот (АК), таких як L-аргінін та L-цистеїн (через його донатор N-ацетил-L-цистеїн). L-аргінін має потенціал покращувати інсулінову чутливість та метаболізм глюкози, тоді як L-цистеїн може мати антиоксидантні властивості, що допомагає зменшити окислювальний стрес, пов'язаний із захворюванням. Важливим аспектом експериментального дослідження є використання біоімпедансного аналізу складу тіла (БІС). Цей метод дозволяє точно оцінити пропорції жирової та м'язової маси, а також рівень гідратації організму. Ця інформація допоможе виявити потенційні ризики та ефективність лікування ЦД1. Таким чином, метою дослідження було визначення впливу амінокислот на концентрацію глюкози крові і біоімпедансні показники складу тіла щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 типу. Матеріали і методи. ЦД1 моделювали на старих щурах самця лінії Wistar шляхом введення стрептозотоцину (СТЦ, 45 мг / кг) з утриманням щурів за стандартних умов 6 тижнів, після чого щури з ЦД1 були розділені на 3 підгрупи з введенням АК і без них (ЦД1-1 – без корекції, ЦД1-2 – корекція L-аргініном, ЦД1-3 – N-ацетил-L-цистеїном) протягом ще 2 тижнів. БІС і вимірювання концентрації глюкози крові проводили перед введенням СТЦ (0 тиж) на 6 і 8 тижнях експерименту. Результати. Через 6 тижнів після введення СТЦ концентрація глюкози крові у щурів з ЦД1 становила  $24,0 \pm 1,4$  мМ / л проти  $4,6 \pm 0,4$  мМ / л щурів контролю. Результатом ведення АК виявилось статистично значуще зниження концентрації глюкози в підгрупах з корекцією (ЦД1-2 –  $16,8 \pm 0,4$  мМ / л, ЦД1-3 –  $17,1 \pm 0,3$  мМ / л) проти  $19,4 \pm 1,0$  мМ / л в ЦД1-1 – без корекції. Показники БІС через 6 тижнів виявив зменшенням жирової і знежиреної маси тіла із змінами їх співвідношення (1 : 12) проти 1 : 6 в контролі. Гіперглікемія призвела до загальної поза- і внутрішньоклітинної дегідратації із порушенням їх співвідношення (1,0 : 1,0, в нормі – 1,0 : 1,2). На 8 тижні експерименту у щурів з ЦД1 прогресувало зменшення жирової і знежиреної маси тіла без достовірних відмінностей між підгрупами, проте викликало трансформацію їх співвідношення (ЦД1-1 – 1 : 13, в ЦД1-2 – 1 : 15



і в ЦД1-3 – 1 : 14). Достовірного впливу АК на параметри водних об'ємів не виявлено, проте були зміни в їх співвідношенні в підгрупах (ЦД1-2 – 1,3 : 1,0, проти 1,2 : 1,0 у ЦД1-1 і ЦД1-3). **Висновки.** На тлі розвитку цукрового діабету 1 типу у щурів розвивається стійка гіперглікемія з втратою жирової і знежиреної маси тіла із порушенням їх співвідношення, а також формується загальна, поза- і внутрішньоклітинна дегідратація, із переважанням внутрішньоклітинної дегідратації. Двотижневе корегування цукрового діабету L-аргініном і N-ацетил-L-цистеїном статистично значуще знижує концентрацію глюкози, але не впливає на прогресуюче зменшення жирової і знежиреної маси та водні об'єми.

**Ключові слова:** моделювання, цукровий діабет 1 тип, глюкоза, амінокислоти, L-аргінін, L-цистеїн, біоімпедансний аналіз, щури.

## **CHARACTERISTICS OF REPRODUCTIVE FUNCTION OF MALE MICE IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES COMBINED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**O. Kaleynikova, V. Sribna, A. Lytvynenko, O. Savchuk, N. Pilkevich, T. Blashkiv, T. Voznesenska**

*Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; voz@biph.kiev.ua*

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic and endocrine disorder that, when poorly managed, can lead to both acute and chronic complications. DM is a major contributor to chronic kidney disease (ChKD) development. According to 2023 data from the International Diabetes Federation, around 30 to 40% of individuals with diabetes eventually develop ChKD. Kidney damage can result from hyperglycemia or related conditions such as hypertension, polyneuropathic bladder dysfunction, and infections. Furthermore, DM has been linked to male fertility issues and sexual dysfunction, with evidence from both animal models and human studies supporting this connection. However, existing data on male reproductive health in this context come from diverse studies, often with small sample sizes, and the results are inconsistent and not always directly comparable. The aim is to evaluate the reproductive function in male mammals (mice) in conditions of experimental diabetes of the second type combined with chronic kidney disease. The research was conducted on sexually mature male white laboratory mice of the Alba strain (weighing 25-30 g). The Ethics Committee of the O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine approved the study. The focus of the study was on changes in reproductive function parameters, specifically: 1) sperm count (sperm concentration (million/ml)) and the number of abnormal sperm forms; 2) the ratio of cells from different generations of spermatogenic epithelium (%) in the testes; 3) the death of cells in the testes and epididymis (spermatocytes and sperm); as well as 4) pre- and post-implantation embryonic mortality and 5) the number of live fetuses per female. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with chronic kidney disease (ChKD) was induced by administering 120 mg/kg of nicotinamide (Sigma, USA) (i.p.), followed 15 minutes later by 70 mg/kg of streptozotocin (Sigma, USA) (i.p.) – three times, once daily with a 1-day interval. After 2 weeks, the mice were immunized intraperitoneally with a kidney antigen suspension (10  $\mu$ L of suspension per 10 grams of body weight) three times (once daily with a 1-day interval). In the 6th week of the experiment, the combination of nicotinamide and streptozotocin was repeated once at the same doses. In the 7th week, the kidney antigen immunization was repeated once at the same dose. Seven weeks after the induction of T2DM combined with ChKD, in mice with hyperglycemia above 14.0 mmol/L (ranging from 14.7 mmol/L to 19.3 mmol/L) and proteinuria greater than 0.10 mg/mL, the testes were collected. In intact (control) mice, the blood glucose level was  $5.8 \pm 0.27$  mmol/L; protein level was  $0.02 \pm 0.01$  mg/mL. In conditions of experimental T2DM combined with ChKD, the following findings were established: 1) a 1.39-fold decrease in sperm count; 2) a 3.04-fold increase in the

number of abnormal sperm and a 4.16-fold increase in those with primary abnormalities; 3) a 1.53-fold decrease in spermatocyte count and a 2.08-fold decrease in spermatid count in the testes; 4) a 1.30-fold decrease in the number of live testicular cells (primary spermatocytes), and a 2.09-fold increase in apoptotic cells and a 4.65-fold increase in necrotic cells; 5) a 1.39-fold decrease in live sperm count and a 3.44-fold increase in apoptotic and a 3.22-fold increase in necrotic sperm; 6) a 2.26-fold increase in pre-implantation and a 3.65-fold increase in post-implantation embryonic mortality; 7) a 2.35-fold decrease in the number of live fetuses. Future research could focus on identifying specific features and uncovering potential pathogenetic links in the development of male reproductive dysfunction in this experimental pathology. Moreover, it will allow for the effective study of the impact of toxic and potentially therapeutic substances on the reproductive system of mammals in experimental studies of type 2 diabetes mellitus combined with chronic kidney disease. **Keywords:** testis, sperm, diabetes mellitus, chronic kidney disease.

## **GOLD NANOPARTICLES AFFECT SPERMATOGENESIS IN A MANNER DEPENDENT ON THEIR SIZE IN MICE**

**O. Kaleinikova**

*Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine. Kyiv, Ukraine; syana\_ds@ukr.net*

The study of the effects of gold nanoparticles (AuNPs) on biological systems has gained significant attention in recent years due to their unique physicochemical properties and promising potential in biomedicine. Due to their biocompatibility, ease of functionalization, and ability to penetrate biological barriers, gold nanoparticles have been increasingly explored for applications in drug delivery, diagnostic imaging, and therapeutic interventions. Despite the wide array of potential biomedical uses, the impact of AuNPs on reproductive health, particularly spermatogenesis, remains underexplored. Understanding how AuNPs influence reproductive function is essential for providing valuable insights into the reproductive effects of gold nanoparticles and evaluating their potential as therapeutic agents in biomedical applications, particularly for conditions associated with metabolic and reproductive disorders. The aim is to evaluate the effect of gold nanoparticles on spermatogenesis under conditions of experimental hyperglycemia in mice. Experiments have been conducted on Albino white laboratory mice (weighing 25-30 g). The O.O. Bogomoletz Institute of Physiology Ethics Committee, Kyiv, Ukraine approved the study. The focus of the study was on changes in reproductive function parameters, specifically: 1) sperm count (sperm concentration (million/ml)) and the number of abnormal sperm forms; 2) the ratio of cells from different generations of spermatogenic epithelium (%) in the testes; 3) the death of cells in the testes and epididymis (spermatocytes and sperm); as well as 4) pre- and post-implantation embryonic mortality and 5) the number of live fetuses per female. The study was performed on male mice with hyperglycemia, a model of which was created by the administration of 120 mg/kg nicotinamide (internally peritoneally), then after 15 min, 70 mg/kg streptozotocin (internally peritoneally) once a day with an interval of one day (1, 3, 5 days). AuNPs (5 nm (Sigma, 741949-25ML); 10 nm (Sigma, 741957-25ML)) were spherical in shape. The substances were administered through intratesticular injections at two different nanoparticle sizes, specifically 5 nm and 10 nm, each at a dosage of 2.0 mg/kg. This treatment was conducted five times to ensure consistent exposure and thoroughly evaluate the nanoparticles' effects on the reproductive system. Our data suggest that under conditions of experimental hyperglycemia, intratesticular administration of 5 nm AuNPs (Sigma) leads to an increase in the number of spermatocytes and the number of spermatids in the testicles, an increase in the number of live testicular cells (spermatocytes (primary)) and decrease the number of apoptotic and necrotic cells. But does not lead to changes in the live, apoptotic, and necrotic cells of the epididymis, in the

number of spermatozoa and the number of abnormal forms of spermatozoa compared to such a value in the group with only conditions of experimental hyperglycemia. Simultaneously, under conditions of experimental hyperglycemia, intratesticular administration of 10 nm AuNPs (Sigma) does not lead to any changes compared to this value in the group with only experimental hyperglycemia. Conclusion: gold nanoparticles affect spermatogenesis in mice in a manner dependent on their size. Particle size is a significant factor, but it is not the only variable influencing the biological actions of AuNPs.

**Keywords:** testis, sperm, experimental hyperglycemia.

## NEURAL ACCOMPANIMENTS OF CHANGES IN THE ELECTROKINETIC INDEX OF THE BUCCAL EPITHELIUM

**Kyrylenko I.G.**

*Danylo Halyts'kyi National Medical University, L'viv [Iryna2023@gmail.com](mailto:Iryna2023@gmail.com)*

Background. In previous studies, we have shown that electrokinetic index of buccal epithelium (EKI) correlated with some functional and metabolic parameters. Subsequent studies have shown that changes in EKI correlated with changes in some parameters of hemodynamics, metabolism, immunity and fecal microbiocenosis. This report presents the results of a study of the relationship between changes in EKI and HRV&qEEG parameters. Material and methods. Under an observations were 43 men (49±15 years) and 29 women (51±13 years) without clinical diagnosis or with chronic pyelonephritis in the phase of remission (23 men). At a receipt, we first determined them the EKI as rate of electronegative nuclei of buccal epithelium by intracellular microelectrophoresis on the device «Biotest» (VN Karazin Kharkiv National University), according to the method described [Shakhbazov V.G. et al., 2000]. Than recorded qEEG a hardware-software complex “NeuroCom Standard” (KhAI Medica, Kharkiv) monopolar in 16 loci (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) by 10-20 international system, with the reference electrodes A and Ref on tassels of the ears. Among the options considered the average EEG amplitude (μV), modal frequency (Hz), frequency deviation (Hz), index (%), coefficient of asymmetry (%), absolute (μV<sup>2</sup>/Hz) and relative (%) SPD of basic rhythms: β (35÷13 Hz), α (13÷8 Hz), θ (8÷4 Hz) and δ (4÷0,5 Hz) in all loci. In addition, we calculated Laterality Index (LI) for PSD each rhythm and the Entropy (h) of normalized PSD for each locus. To assess the parameters of heart rate variability (HRV) we recorded during 7 min electrocardiogram in II lead (software-hardware complex «CardioLab+HRV»). After therapy: drinking of the Naftussya bioactive water only (n=22), Naftussya and applications of ozokerite and mineral pools (n=13) or transcutaneous electrostimulation by device “VEB” [Babelyuk V.E. et al., 2018] (n=37), all testes repeated. For statistical analysis used the software package “Statistica 6.4”. Results. In 49 patients the changes in EKI were in the range of ±2,5% (-2÷2,4), in 17 people EKI increased by more than 2,5% (M±SD=3,87±1,54%), while in 6 patients EKI decreased by more than 2,5% (-4,19±1,72%). Screening of correlations between changes in EKI and ECG HRV variables revealed a number of significant ones (for a sample with n=72  $_{0,05}|r|>0,22$ ). A positive correlation was found regarding changes in deviation of δ-rhythm (r=0,31), amplitude of β-rhythm (r=0,28), relative PSD of VLF band of HRV (r=0,27), absolute PSD of β-rhythm in F4 (r=0,26), F3 (r=0,24), O1 (r=0,24), P3 (r=0,23), and Fp1 (r=0,22) loci as well as δ-rhythm in P4 locus (r=0,24). A negative correlation was found regarding changes in relative PSD of LF band (r=-0,27), LF/HF ratio (r=-0,22), relative PSD of θ-rhythm in T3 locus (r=-0,25) and α-rhythm in P4 locus (r=-0,20) as well as LI of α-rhythm (r=-0,20). In the process of building a multiple regression model by step-by-step exclusion of variables until reaching the maximum value of Adjusted R<sup>2</sup>, the program included in the model a number of variables whose correlation is lower than the threshold. As a result, the coefficient of

multiple correlation between changes in EKI and EEG&HRV variables turned out to be quite high:  $R=0,844$ ;  $R^2=0,711$ ; Adjusted  $R^2=0,578$ ;  $F_{(22)}=5,4$ ;  $\chi^2_{(22)}=73$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $SE=1,5\%$ . The method of discriminant analysis (forward stepwise) revealed 24 variables (4 HRV, laterality of  $\delta$ - and  $\theta$ -rhythms, amplitude of  $\beta$ - and  $\alpha$ -rhythms, frequency of  $\alpha$ -rhythm, deviation of  $\theta$ -rhythm, PSD entropy in T3 locus, PSD of  $\theta$ -rhythm in 5 loci,  $\delta$ -rhythm in 4 loci,  $\beta$ -rhythm in 3 loci,  $\alpha$ -rhythm in P3 and P4 loci), according to the constellation of which three clusters of EKI changes under the influence of balneotherapy differ significantly from each other (classification accuracy 94,4%). Conclusion. Electrokinetic index of buccal epithelium responds to therapeutic factors in different directions, accompanied by characteristic changes in a number of parameters of EEG, HRV, immunity, metabolism and hemodynamics. In the next message, predictors and reasons for ambiguous changes in registered parameters will be clarified.

**Keywords:** Electrokinetic index, qEEG, balneotherapy, relationships.

### **CORRELATIONS BETWEEN MRNA AND PROTEINS QUANTITY OF THE UPR-SYSTEM SENSORS IN GASTRIC OF DIABETIC RATS**

**Yuliia Klys, Maryna Zelinska, Petro Chernovol, Mykola Gebura, Artem Natrus, Yuliia Osadchuk**

*Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: Yulya.klys@ukr.net*

**Background:** Endoplasmic reticulum stress activates the unfolded protein response (UPR). Data on interaction between pathways of UPR-sensors, their role and participation in the restoring a constant level of regulatory proteins that provide intracellular homeostasis are currently being accumulated. The ways by which ATF6, IRE1, and PERK signaling pathways are interconnected remain unclear. The aim of the study was to investigate the correlations between the mRNA concentration and protein components in UPR system in gastric homogenates of diabetic rats. **Methods:** An experimental model of type 2 diabetes mellitus (T2DM) was reproduced in male rats fed on 3-month high-fat diet with additional streptozotocin administration. Rats in different groups were treated with metformin, propionate, and their combination for 2 weeks. We analyzed the expression of the GRP78, PERK, IRE-1, and ATF6 genes in gastric glandulocytes using PCR. The quantitation of protein concentration was performed using western blotting. Statistical intergroup differences were calculated using a one-way ANOVA with Bonferroni correction. The Pearson correlation coefficient (R) was calculated with P-value corresponding to 95% confidence interval. **Results:** Inverse relationship between GRP78 protein concentration and its mRNA transcript was expected. The detection of strong positive relationship between the amount of major chaperone in UPR system, GRP78 and ATP6, and inverse relationship between ATP6 protein concentration and GRP78 mRNA transcript highlights their close interaction in the system. A strong correlation was also found between the amounts of ATP6 and PERK sensors, which indicates their synergistic effect in implementing the stress response. The finding of close direct relationships between sensor transcripts was also valuable. Thus, GRP78 mRNA directly correlates with ATP6 mRNA, PERK mRNA and IRE1 mRNA. We found a positive relationship between PERK mRNA, ATP6 mRNA and IRE1 mRNA. IRE1 mRNA concentration is also directly related with ATP6 mRNA. We found the strongest inverse correlation between protein and transcript in GRP78. This characterizes a robust regulatory pathway evolutionarily designed to maintain the required chaperone content. Consequently, the increased chaperone concentration downregulates its transcription in the nucleus of gastric glandulocyte. The IRE-1 and ATF6 transcription intensity was also inversely dependent on the content of these proteins in the cytoplasm, but the strength of their correlation was less, which reflects confounding role of other factors in the regulation of their synthesis. The PERK transcription intensity did not depend at all on the corresponding protein concentration. we found a strong negative correlation

between the concentrations of ATF6 and GRP78 mRNA, demonstrating the ATF6 non-participation in enhancement of the chaperone synthesis. Chaperone concentration was strongly correlated with ATF6 amount, but ATF6 was also strongly associated with PERK concentration. This suggests that these particular proteins in glandulocytes provide the ER stress sensor system and the appropriate response to participate in its compensation. Being the element of UPR system, the IRE-1 pathway is barely involved in mitigation of ER stress in gastric glandulocytes. **Conclusion:** The study of the translational level and degree of expression of the GRP78, PERK, IRE-1 and ATF6 genes in fundal gastric glandulocytes from untreated T2DM rats and on the background of pharmacological correction gave rise to a concept of response of the signaling UPR system and an understanding of the involvement of molecular sensors in maintaining intracellular homeostasis in the gastric cells. **Keywords:** GRP78, PERK, IRE-1, ATF6, glandulocytes, gastric fundus, rats, T2DM

### **INVESTIGATION OF ACQUIRED BEHAVIOR IN THE RADIAL MAZE IN RATS WITH VARYING ALCOHOL MOTIVATION UNDER DIFFERENT PROTOCOLS COMBINING ALCOHOL EXPOSURE AND LEARNING PROCESSES.**

**O.A. Kovalenko, M.Y. Makarchuk**

*Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» of the Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine, kl.olya@gmail.com*

The current analysis of behavior under the influence of ethanol, the identification of trends in the development of alcohol dependence and the understanding of alcohol's impact on the nervous system are still insufficiently explored. To develop effective approaches for correcting emotional and cognitive disorders associated with alcohol dependence and to prevent relapses in pathological ethanol-seeking behaviors, it is essential to analyze the mechanisms that underlie alcohol dependence. This analysis should consider the individual characteristics of acquired behavioral components using animal models. This work aimed to investigate the relationship between the influence of cognitive processes and the development of alcohol dependence in young male rats. It has been shown that chronic alcoholization of rats reduces the speed of learning and increases the number of errors, which is manifested in the disruption of long-term and especially working memory. Still, despite the general negative effect of alcohol on the behavior of rats, the process of their training in the radial maze before the start of alcoholization reduces the negative effect of ethanol on memory performance. It reduces the percentage of rats that prefer ethanol. Rats with high alcohol motivation have a higher learning speed and fewer errors in the radial maze than rats with low alcohol motivation. A possible mechanism for such an effect of training in the radial maze on alcohol motivation and the degree of manifestation of the negative effect of ethanol on neural processes is that cognitive training plays a significant role in inducing structural and functional changes in the brain, which in turn is associated with greater resistance of brain tissue to the effects of stress factors. alcohol-preferring rats have a higher learning rate and fewer errors than alcohol-nonpreferring rats. This difference may be associated with an increase in the sensitivity of positive reinforcement systems in the brain of alcohol-preferring animals under the influence of ethanol. The more pronounced effect of ethanol on the acquired behavior of alcohol-nonpreferring rats can be explained by their lower enzymatic adaptability to ethanol metabolism, weaker neuroadaptive processes, and a greater imbalance between the inhibitory and excitatory systems of the brain.

**Key words:** acquired rat's behavior, alcoholic intoxication

## SCIENTIFIC CLUBS AS A PLATFORM FOR STUDYING ANATOMY AND PHYSIOLOGY – A STUDENT PERSPECTIVE

V. Kovalska<sup>1</sup>, V. Krupchan<sup>1</sup>, O. Kovalchuk<sup>1</sup>, O. Podpalova<sup>1</sup>, Y. Reshetnik<sup>1</sup>, I. Prybytyko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Educational and Scientific Center “Institute of Biology and Medicine,” Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

<sup>2</sup>P.L. Shupyk National Institute of Health of Ukraine, Kyiv; victoria.kovalska@knu.ua

Scientific clubs focused on anatomy and physiology provide students with essential opportunities to deepen their understanding of key medical disciplines. These clubs allow participants to engage actively by presenting reports and enhancing skills that are crucial for their future scientific and professional endeavors. V. Betz anatomy scientific club aims to create a robust understanding of human anatomy while exploring significant scientific issues. Specialized discussions enable students to grasp the intricate structure and functional characteristics of the human body, fostering a comprehensive perspective on complex anatomical concepts. This depth of understanding is vital for students who are passionate about this field and seek to develop a well-rounded approach in their future medical careers. O. Walter physiology scientific club was founded with the intention of promoting a new, integrative approach to studying physiology. This field encompasses not only extensive theoretical frameworks and classical experimental methods but also the diversity and innovations inherent in contemporary science. The club's goal is to facilitate communication among students across various courses, promoting the exchange of experiences and ideas. This multifaceted approach is evident in the meetings, where comprehensive discussions encourage engaging dialogues among young enthusiasts of fundamental sciences. Within these scientific clubs, a variety of effective teaching methods are employed to enhance the educational experience: Lectures and Reports: Students are encouraged to present relevant topics, allowing them to deepen their knowledge and refine their public speaking abilities. Discussions: Open forums stimulate critical thinking and help analyze diverse viewpoints, fostering a collaborative learning environment. Group Work: Collaboration in small groups encourages students to tackle scientific problems collectively, enhancing their teamwork skills. Case Method: By analyzing real-life cases, students gain practical insights, enabling them to apply theoretical knowledge effectively and increasing overall engagement. Interdisciplinary Meetings: These gatherings integrate knowledge from various disciplines, creating a rich environment for developing a well-rounded worldview. Scientific clubs not only enrich theoretical knowledge but also build confidence in public speaking, equipping students for participation in scientific conferences. Students have the freedom to choose topics that interest them the most, making the learning process more motivating and impactful. Moreover, these clubs foster a supportive environment for networking and communication among like-minded peers, forming a community of young professionals passionate about anatomy and physiology. This interaction is invaluable for sharing ideas and experiences, contributing significantly to their future professional development.

**Keywords:** scientific clubs, anatomy, physiology, student activities.

## ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА - МАРКЕР ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ВИБУХО-ІНДУКОВАНІЙ ТРАВМІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Ю. В. Козлова<sup>1</sup>, Г. С. Маслак<sup>1</sup>, О. В. Нетроніна<sup>1</sup>, О. Є. Абарімова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро; kozlova\_yuv@ukr.net

Ключовим ферментом, що захищає клітини від оксидативного стресу, відновлюючи активну форму глутатіону, є глутатіонредуктаза (ГР). Цей ензим бере участь у важливих біохімічних процесах,

таких як детоксикація та синтез ДНК. Активність ГР показує ступінь її участі в антиоксидантному захисті організму. Відомо, що оксидативний стрес розвивається після пошкодження головного мозку, в тому числі в результаті впливу вибухової хвилі, і є патогенним фактором вторинної альтерації. Тому, цікавим є дослідження рівня ГР для розкриття патогенезу вибухо-індукованої травми головного мозку, що моделювали за допомогою власного пристрою, а також для розробки біомаркерів такої травми. Дослідження проведено на 49 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, яких рандомно розділили на 3 групи: I - з вибухо-індукованою травмою (n=28), II - контрольна (n=14) піддавались наркотизації та фіксації), III - інтактна (n=7). Вибухо-індуковану травму головного мозку моделювали у попередньо наркотизованих галотаном щурів із застосуванням власного пристрою (патент № 146858), який генерував вибухову хвилю з надлишковим тиском 26-36 кПа. Тварин декапітували у 1-шу, 3-тю, 7-му та 14-ту добу після впливу вибухової хвилі, забирали кров та, за стандартною методикою, визначали активність ГР. Статистично розраховували середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD), критерій Стьюдента для залежних вибірок (T), критерій Тьюкі (HSD), а також проводили дисперсійний аналіз ANOVA (F), кореляційний аналіз Спірмена. Встановлено, що рівень ГР еритроцитів щурів з вибухо-індукованою травмою головного мозку загалом зменшився з 1-ої до 14-ої доби з  $14,8 \pm 1,9$  до  $4,3 \pm 1,0$  од. (на 71%,  $p < 0,05$ ). При цьому рівень активності ГР у щурів II групи був у межах  $4,07 \pm 1,0$  од. ( $p > 0,05$ ) й у тварин III групи -  $3,9 \pm 0,8$  од. ( $p > 0,05$ ). Кореляційний аналіз Спірмена встановив негативний зв'язок сильного ступеню ( $r = -0,91$ ,  $p < 0,0001$ ) між рівнем ГР еритроцитів крові травмованих щурів та добою перебігу ВІТГМ. Множинне порівняння із застосуванням дисперсійного аналізу ANOVA (F-критерій) та критерію Тьюкі показало статистично достовірне підвищення активності ГР у травмованих щурів у 1-шу добу  $F = 112,3$  ( $p < 0,0001$ ), у 3-тю добу  $F = 40,3$  ( $p < 0,0001$ ), у 7-му добу  $F = 12,6$  ( $p < 0,001$ ) та вже у 14-ту добу значущих відмінностей між рівнями ГР у тварин I, II та III груп не було ( $F = 0,3$ ,  $p = 0,9$ ). В той же час, відмінностей між II та III групами не були статистично значущими ( $p > 0,05$ ), що дозволило їх співставити. Попарний аналіз також показав значущі відмінності: у 1-шу добу активність ГР еритроцитів щурів I групи була вищою на 73% ( $p < 0,0001$ ) у порівнянні з II і на 74% ( $p < 0,0001$ ) порівняно з активністю цього ензиму в щурів III групи. Надалі, у 3-тю добу встановили, що ГР щурів I групи була активніша на 61% ( $p < 0,0001$ ) у порівнянні з показниками II групи і на 63% ( $p < 0,0001$ ) у порівнянні з тваринами III групи. В 7-му добу активність ГР еритроцитів тварин I групи підвищилась на 47% ( $p < 0,001$ ) порівняно з II групою і на 50% ( $p < 0,001$ ) порівняно з результатом у щурів III групи. В 14-ту добу значення ГР щурів I групи мали тенденцію до підвищення на 5% ( $p > 0,05$ ) порівняно з II групою і на 10% ( $p > 0,05$ ) порівняно з тваринами III групи. Встановлені нами зміни активності ГР еритроцитів крові щурів з вибухо-індукованою травмою головного мозку вказують на посилення продукції цього ензиму для деактивації вільних радикалів, що утворились вже у 1-шу добу після впливу вибухової хвилі. Тому, важливим, для вчасної діагностики, є визначення ГР. А раннє лікування оксидативного стресу буде зменшувати пошкодження головного мозку.

**Ключові слова:** глутатіонредуктаза, вибух, оксидативний стрес, біомаркер.

## **HYPOXIC PRECONDITIONING ALTERES THE LEVEL OF PGC-1 EXPRESSION IN MYOCARDIUM OF RATS WITH INSULIN RESISTANCE AND MYOCARDIAL HYPERTROPHY**

**Kozlovska M.G.<sup>1</sup>, Zavgorodnyi M.O.<sup>1,2</sup>, Vasylenko M.I.<sup>1,2</sup>, Portnychenko A.G.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;*

<sup>2</sup>*International Center for Astronomical, Medical and Ecological Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; mariia.kozlovska@biph.kiev.ua*

Background. PGC-1 is one of the main energy regulators of the cell. With insulin resistance (IR), there is a violation of energy metabolism, which significantly burdens the normal functioning of the

heart. Under these conditions, despite the significant spread of cardiometabolic disorders, the effects of hypoxic preconditioning (HP) on PGC-1 expression in conditions of IR remain insufficiently studied. Aim. To investigate changes in the level of PGC-1 protein expression in the myocardium of rats with insulin resistance and hypoxic preconditioning. Materials and methods. Experiments were performed on adult male Wistar and SHR rats. IR was modeled by a high-fat diet (58% of calories due to lipids) for 2 weeks. HP was reproduced with the help of “lifting” to 5600 m for 3 hours in a barochamber 24 hours before organ collection. The level of PGC-1 protein expression was determined by immunoblotting and calculated by the ImageJ program.

Results. The expression of PGC-1 was higher in the hypertrophied myocardium of SHR rats. What is more, the level of this protein was higher in the left ventricle of the heart in Wistar, and the opposite in SHR. Both HP and IR increased PGC-1 protein expression in both lines of rats, and the effect of HP was more significant in SHR. But when HP was used under conditions of IR, protein expression was lower compared to the group without IR, especially in the right ventricle.

Conclusions. . The obtained results indicate that insulin resistance and myocardial hypertrophy change the expression of PGC-1 protein in cardiomyocytes, increasing its level. And hypoxic preconditioning under these conditions contributed to a decrease in the expression of PGC-1, bringing its level closer to the control, which indicates the activation of compensatory and adaptive reactions. Grant/Support Information: The work was carried out according to the budget program “Research works of young scientists of the National Academy of Sciences of Ukraine in 2023-2024”.

**Keywords:** myocardium, insulin resistance, hypoxic preconditioning, myocardial hypertrophy, PGC-1, rats.

## **ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE NEUROMUSCULAR SYSTEM AND POSTURAL BALANCE IN QUALIFIED ATHLETES SPECIALIZING IN DIVING**

**O.V. Kolosova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine;*

<sup>2</sup>*Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine; anele.solok@gmail.com*

The effect of long-lasting physical exercise is accompanied by functional and structural adaptive transformations in the neuromuscular system. Unfortunately, inadequate exercise stress of deep dorsal spine muscles could lead to nerve compression syndrome. Certain age-related specificities of electromyographic indices have been reported; however, the peculiarities of the neuromuscular system state in athletes of different sports remain insufficiently studied. Objective. To assess the functional state of the neuromuscular system and postural balance of athletes specializing in diving and to detect possible disorders. Methods. Ten highly qualified divers (7 men and 3 women,  $M_{age} = 19.6$ ,  $SD = 5.1$ ) took part in this study. The stimulation electromyography methods of H (Hoffmann) reflex of soleus muscle and nerve conduction velocity along the median nerve were used with neurodiagnostic complex M-Test DX Systems. Stabilometry study was performed using force platform Stablan 01-2.

**Results.** It was found that 30% of athletes had deviations in H-reflex indices from the established standards, namely an increase in H- and M-responses thresholds or a decrease in the amplitudes of maximal H-responses and the amplitude ratios of maximal H- and M-responses, which might be the sign of the compression syndrome, primarily affecting the sensory fibers of the spinal nerves of the sacral plexus. Nerve conduction velocity along the motor and sensory fibers of the median nerve was within reference values, but 50% of athletes showed an increase in distal and residual latencies of muscle responses, which might be an early diagnostic sign of carpal tunnel syndrome. All divers had a high level of postural balance, the average position of the center of pressure (CoP) in the frontal plane was within 10 mm to the right or left of the platform coordinate center, and the CoP did



not undergo significant mediolateral shifts when eyes were closed or when transitioning to a more challenging narrow stance. Visual deprivation resulted in an increase in the area of the stabilogram and the CoP movement velocity, which is more pronounced in narrow stance conditions. Narrowing of the stance led to an increase in the area of the stabilogram and the CoP movement velocity under both eye-open and closed conditions. A statistically significant correlation between H-reflex and stabilometry indices was found, suggesting that athletes with a better neuromuscular system state exhibited a higher level of postural balance. Conclusions. One-third to one-half of the athletes in the group of highly qualified divers had deviations of electromyographic indices from reference values, which might indicate neuromuscular system dysfunction. The similarly directed changes in the functional state of the neuromuscular system and the level of postural balance underscore the importance of regular comprehensive examinations for highly qualified athletes.

**Key words:** neuromuscular system, stimulation electromyography, H-reflex, postural balance, highly qualified divers.

### **ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ВАРТОНОВИХ ДРАГЛІВ ЛЮДИНИ В ТЕРАПІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

**С.В. Коновалов<sup>1</sup>, В.М. Мороз<sup>1</sup>, М.В. Йолтухівський<sup>1</sup>, А.О. Стельмашук<sup>1</sup>, В.А. Кордюм<sup>2,3</sup>, О.Г. Дерябіна<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна;

<sup>2</sup> ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України, м. Київ, Україна;

<sup>3</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ, Україна

Мезенхімальні стромальні клітини (МСК) мають великий потенціал регенеративної терапії інсульту на тваринних моделях гострої ішемії мозку завдяки морфологічному та функціональному відновленню. Метою роботи було дослідити вплив терапевтичної трансплантації МСК Вартонових драглів пуповини людини при експериментальному гострому оборотному ішемічному інсульті. Матеріали і методи: У дослідженні використано 75 щурів-самців Вістар масою 160-190 г, яким проведена перехідна двобічна 20 хв. ішемія-реперфузія (ІР) внутрішніх сонних артерій (ВСА). Після моделювання патології тваринам у стегнову вену вводили МСК, отримані з Вартонових драглів пуповини людини (hWJ-MSC) після нормальних пологів (1 млн клітин/тварину в 0,2 мл фізіологічного розчину). МСК виділяли методом експлантів з тканини пупкового канатика людини та культивували до другого пасажу. Контрольним тваринам внутрішньовенно вводили 0,2 мл фізіологічного розчину. Визначення неврологічного дефіциту за шкалою stroke-index С.Р. McGrow, функціонального стану ЦНС за тестом «відкрите поле», морфометричних та біохімічних показників проводили на 7, 14 добу після ІР. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) з використанням методів непараметричної (U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні) статистики. **Результати:** Найбільша за величиною захисна дія на головний мозок у щурів з 20-хвилинною двобічною перехідною ІР ВСА відмічена при внутрішньовенному (в/в) введенні hWJ-MSC. Трансплантація hWJ-MSC сприяла зменшенню летальності, де смертність щурів реєструвалась на рівні 10 %, на відміну від групи тварин із контрольною патологією – 65 % (p<0,05). Також, в/в трансплантація hWJ-MSC призвела до достовірного регресу неврологічного дефіциту. На 7-му добу спостереження середній бал за шкалою Stroke-index McGrow склав 7,14±0,19 проти 11,79±0,48 і на 14-ту - 4,86±0,15 на відміну 9,14±0,30 балів у контрольній групі (p<0,05). Найбільш активне відновлення показників орієнтувально-дослідницької поведінки в тесті «відкрите поле» відбувалось у групі тварин, яким транс-

плантували hWJ-MSC. Кількість горизонтальних і вертикальних рухів збільшилось, відносно групи контрольної патології в середньому на 54,1 % ( $p < 0,05$ ). Методом поточної цитометрії на 7 добу після ІР встановлено, що в/в введення hWJ-MSC сприяло зменшенню інтенсивності фрагментації ядерної ДНК нейронів соматосенсорної кори в 2,4 рази, на відміну від тварин із контрольною патологією ( $p < 0,05$ ) (маркер апоптозу). Терапевтична трансплантація hWJ-MSC сприяла нейропротекції, що вірогідно зменшувало відсоток ушкоджених каріопікнозом і каріорексисом ядер та збільшувало неушкоджених відносно контрольної групи. Інтенсивна терапія ІР, яка включала hWJ-MSC, виявляла найбільш потужну антиоксидантну дію, яка характеризувалась здатністю усувати дисбаланс у системі ферментних про- та антиоксидантів та сповільнювати перебіг процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів.

Отже, hWJ-MSC володіють виразними церебропротекторними властивостями й можуть бути використанні в клітинній терапії експериментального гострого ішемічного інсульту. Ефекти ксеногенних МСК не можуть бути пояснені безпосереднім заміщенням втрачених нервових і гліальних клітин, а скоріш за все опосередковані їх паракринним впливом на ішемізований головний мозок.

**Ключові слова:** ішемія-реперфузія, мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглив людини, шури.

### **АЛЬФА-РИТМИ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМИ ЗА УМОВ АДАПТАЦІЇ КВАЛІФІКОВАНИХ СПОРТСМЕНОК ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ**

**О. І. Корбуш<sup>1</sup>, Т. В. Куценко<sup>2</sup>, О. С. Токаренко<sup>2</sup>, С. В. Тукаєв<sup>3</sup>, Б. Є. Очеретько<sup>1</sup>,  
О. М. Лисенко<sup>1,4</sup>, О. А. Шинкарук<sup>1</sup>, С. В. Федорчук<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ;

<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ;

<sup>3</sup>Faculty of Communication, Culture, and Society, Institute of Public Health, Università della Svizzera italiana, Lugano, Switzerland;

<sup>4</sup>Київський університет імені Бориса Грінченка, Київ, Україна; lanasvet778899@gmail.com

Серед електроенцефалографічних (ЕЕГ) показників найбільша увага приділяється альфа-ритму, зміни якого корелюють з розвитком спортивної майстерності у різних видах спорту. Десинхронізація альфа-ритму вважається мірою розумових зусиль, тоді як інші показники ЕЕГ значною мірою недооцінені. Одним із загальних результатів дослідження ЕЕГ є те, що показники ЕЕГ демонструють збільшення потужності альфа-ритму в міру підвищення рівня навичок. Однак це не просто означає, що відбувається кіркова деактивація, а натомість проходить нейронна реорганізація та оптимізація рухових процесів [1, 2]. Метою роботи було дослідити прояв показників ЕЕГ під час фізичного навантаження за умов адаптації спортсменок до фізичної активності. У дослідженні взяли участь 12 студенток-волейболісток Національного університету фізичного виховання і спорту України (М=18,35 років), які проходили обстеження з однаковим дизайном експерименту, і 12 кваліфікованих гандболісток Національної збірної команди України з гандболу (юніорки до 19 років) (М=18,77 років). Волейболістки проходили обстеження перед початком тренувань, які проводились відповідно до тренерської програми 2 рази по 2 години кожного дня. Завданням програми було підвищення фізичної підготовки студенток-волейболісток до піка фізичної підготовки перед змаганнями. При фізичному навантаженні на велотренажері для досягнення фізичного виснаження в обстежуваних було дано завдання підтримувати частоту обертів 60 / хв, а навантаження збільшувалось кожену хвилину з кроком 10 Вт; початкове навантаження – 10 Вт. Обстежувані крутили педалі до повного виснаження сил і відмови. Відразу після цього навантаження зменшували до легкого (частота обертів 30 / хв, 10 Вт) впродовж 10 хв. Реєстрацію ЕЕГ здійснювали за допомогою

мобільного електроенцефалографа SMARTING mBrainTrain [3]. У ході обстеження відбувалась реєстрація ЕЕГ за наступною схемою: в стані спокою (закриті очі) – 1 хв, стан спокою (відкриті очі) – 1 хв, фізичне навантаження в стадії виснаження (від 2 до 9 хв). В результаті адаптації до фізичних навантажень у спортсменок обох груп спостерігалось зниження індексу відносної асиметрії (ААІ) за альфа-ритмом ЕЕГ, причому у більш кваліфікованих спортсменок зниження відбувалось сильніше. Проте кваліфіковані гандболістки у порівнянні зі студентками-волейболістками мали вищі значення ААІ, що може відображати як вищий рівень їх спортивної підготовки, так і вплив виду спорту.

**Ключові слова:** альфа-ритм електроенцефалограми, адаптація, волейбол, гандбол

1. Nunez P, Cutillo B. Neocortical dynamics and human EEG rhythms. New York: Oxford University Press; 1995;12(5):340-67.

2. Smith M, McEvoy L, Gevins A. Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition. Cognitive Brain Research. 1999;7(3):389-404.

3. Федорчук СВ, Колосова ОВ, Тукаєв СВ, Лисенко ОМ, Іваскевич ДД, Коломієць БЮ, Халявка ТО. Науково-методологічні дослідження у фізичній культурі і спорті, фізичній терапії, ерготерапії, туризмі. Київ: НУФВСУ; 2021;2:48-65.

## СЕНСОРНА СИГНАЛІЗАЦІЯ В ПЕРШІЙ І ДЕСЯТІЙ ПЛАСТИНЦІ СПИННОГО МОЗКУ ЩУРІВ У НОРМІ ТА ПАТОЛОГІЇ

**К. В. Коройд<sup>1</sup>, І. О. Блащак<sup>1</sup>, С. В. Романенко<sup>1</sup>, В. В. Кротов<sup>2</sup>, К. С. Агашков<sup>3</sup>, М. Є. Краснякова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, м. Київ;

<sup>2</sup> University College London, London, England

<sup>3</sup> Karolinska Institute, Solna, Sweden; Koroid.k.v@gmail.com

Терапія хронічного болю залишається однією з ключових проблем сучасної медицини. Нейропатичний біль, який становить до 25% випадків хронічного болю, пов'язаний із дисфункцією сенсорної системи, що ускладнює його лікування. Незважаючи на численні дослідження, механізми обробки больових сигналів на рівні спинного мозку залишаються недостатньо вивченими. Особливий інтерес викликають перша та десята пластинки спинного мозку, які беруть участь у передачі та регуляції ноцицептивної інформації. Під час дослідження першої пластинки спинного мозку було виділено кілька типів нейронів за характером їхньої відповіді на стимуляцію дорсального корінця: низькопродуктивні, які відповідали на стимул одим-двома потенціалами дії; високопродуктивні, які відповідали більш ніж 6-ма потенціалами дії; з пачковою генерацією, що спостерігались тільки у патології та генерували потенціали дії протягом десятків секунд. Крім того нейрони, які генерували потенціали дії у відповідь на стимуляцію дорсального корінця невеликої амплітуди (50мкс, 10-50мкА), вважались низькопороговими, а ті, що починали генерувати потенціали дії лише у відповідь на стимуляцію больового діапазону (50мкс, 60-100мкА) – високопороговими. У моделі хронічного болю спостерігались високопродуктивні нейрони, які відповідали на невеликі стимули, що свідчить про розвиток аллодинії, також з'явилися нейрони з пачковою генерацією у відповідь на стимул больового діапазону, що характерно для стану гіпералгезії. Деякі нейрони демонстрували спонтанну пачкову генерацію за відсутності стимулу, що свідчить про розвиток спонтанного болю. З метою реєстрації лише мініатюрної активності в нейронах X пластинки спонтанні постсинаптичні події пригнічувалися тетродотоксином (Tetrodotoxin). Результати показали, що активація TRPV1-рецепторів, які характерні для первинних аферентів, за допомогою капсаїцину призводила до значного збільшення частоти та амплітуди мініатюрних збуджу-

ючих постсинаптичних струмів у нейронах пластинки X, що свідчить про наявність прямих аферентних входів в цю область спинного мозку. Застосування AP-5, блокатора NMDA-рецепторів, несуттєво зменшувало синаптичну активність. Подальше прикладання CNQX, блокатора AMPA-рецепторів, повністю пригнічувало залишкову активність. Це свідчить про домінуючу роль AMPA-рецепторів у синаптичній передачі в пластинці X, тоді як NMDA-рецептори відіграють менш значущу роль у підтримці цієї активності.

Дослідження показало, що в умовах хронічного болю функції нейронів зазнають значних змін. Нейрони демонструють різноманітні патерни активації, які відповідають таким станам як аллодинія, гіпералгезія та спонтанний біль. Також було підтверджено залученість X пластинки в передачу і обробку ноцицептивної інформації і визначено, що ця активність опосередкована переважно AMPA-рецепторами. Отримані результати сприяють кращому розумінню механізмів нейропатичного болю та відкривають нові потенційні цілі для його терапії.

**Ключові слова:** Ноцицепція, спинний мозок, нейропатичний біль, пластинка X, аллодинія, гіпералгезія, спонтанний біль, пластинка I, TRPV1-рецептори.

## **ВПЛИВ RuVi-НІКОТИНУ ТА ПРОДУКТІВ ЙОГО ФОТОЛІЗУ НА СКОРОЧЕННЯ ГЛАДКИХ М'ЯЗІВ ТРАХЕЇ ЩУРА**

**Д.І. Кравчук<sup>1</sup>, І.Б. Філіппов<sup>1</sup>, Г.В. Соткіс<sup>1</sup>, А.П. Кусяк<sup>2</sup>, П.П. Горбик<sup>2</sup>, Я.М. Шуба<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна;

<sup>2</sup>Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, м. Київ, Україна; [pot.now.d@biph.kiev.ua](mailto:pot.now.d@biph.kiev.ua)

Світлочутливі кейдж-сполуки (caged-compounds) є біологічно інертними, але у відповідь на світлове опромінення вони здатні вивільнювати активну складову, що може справляти той чи інший фармакологічний ефект на клітини-мішені. Завдяки цьому кейдж-сполуки є перспективними для розробки фармакологічних препаратів із мінімумом побічних дій оскільки їх активація може бути здійснена тільки при доставці у потрібне місце і у потрібний час світлового опромінення. Більшість існуючих на даний час кейдж-сполук характеризуються доволі низьким квантовим виходом (співвідношення кількості вивільнених активних молекул до кількості поглинутих квантів) та активацією шкідливим для біологічних об'єктів світлом ультрафіолетового діапазону, що обмежує їх практичне застосування. Винятком у цьому плані є комплексна сполука RuVi-нікотин (біс(2,2'-біпіридину-N,N')біс(S-нікотину-N1) рутенію(2+) дихлоридний комплекс), з квантовим виходом активної складової – вільного нікотину 0.23 і спектром поглинання, що має максимуми на довжинах хвиль голубого (473 нм) і зеленого (532 нм) діапазону. Проте дослідження по впливу RuVi-нікотину та продуктів його фотолізу на біологічні об'єкти практично відсутні. У даній роботі в якості об'єкту для визначення ефектів RuVi-нікотину і продуктів його фотолізу – вільних нікотину і фотолабільного зв'язуючого агента RuVi-біпіридину були вибрані гладкі м'язи дихальних шляхів щура оскільки із літератури відомо, що ці м'язи експресують  $\alpha 7$  та  $\alpha 3\beta 4$  нікотинові ацетилхолінові рецептори (nAChR), а сам нікотин здатен збільшувати в них внутрішньоклітинну концентрацію кальцію. Експерименти були проведені на кільцях грудної частини трахеї щура методом тензометрії для реєстрації скорочення у відповідь на прикладання звичайного нікотину, та RuVi-нікотину, опроміненого із світлодіодного джерела, спектр випромінювання якого співпадає із спектром поглинання RuVi-нікотину. Було показано, що на відміну від звичайного нікотину ( $10^{-4}$  М), прикладання якого викликало швидке фазне скорочення м'язів трахеї, продукти фотолізу RuVi-нікотину ( $4 \times 10^{-4}$  М) під дією світла (тривалість опромінення 2 хв) викликали фазо-тонічне скорочення. При цьому тривалість тонічного компоненту скорочення залежала від часу опромінення. Використання блокатора nAChR гексаметонію ( $10^{-5}$  М) показало, що на його тлі

фотоліз RuVi-нікотину викликає лише тривале тонічне скорочення м'язів трахеї яке, найімовірніше, є нейрогенної природи. Також, окремо було перевірено дію чистого RuVi-біпіридину на скорочення м'язів трахеї щура. RuVi-біпіридин та суміш RuVi-біпіридину зі звичайним нікотинном як без опромінення світлом, так і при опроміненні світлом не відтворювали вищепоказаний двохфазний характер скорочення м'язів трахеї. Останнє можна пояснити різницею в просторовій конформації між RuVi-біпіридином, як окремої молекули, та RuVi-біпіридином, як залишку після фотолізу RuVi-нікотину. Також варто врахувати, що при фотолізі RuVi-нікотину одна молекула нікотину може залишатись зв'язаною із RuVi-біпіридином.

Таким чином, було встановлено, що у той час як звичайний нікотин активує тільки фазне скорочення продукти фотолізу RuVi-нікотину у вигляді вивільненого нікотину та RuVi-нікотинного залишку (RuVi-біпіридин) здатні викликати тривале сфазно-тонічне скорочення гладких м'язів трахеї щура. Визначення природи стійкого тонічного скорочення потребує подальшого детального дослідження.

**Ключові слова:** Світлочутливі кейдж-сполуки, RuVi-нікотин, Нікотинові рецептори гладеньких м'язів

## **ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНИХ ПАРАМЕТРІВ ДИНАМІКИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО КАЛЬЦІЮ ПРИ АКТИВАЦІЇ ГАНГЛІОЗНИХ КЛІТИН СІТКІВКИ ЩУРІВ**

**К. І. Кузнецов<sup>1</sup>, В.Ю. Маслов<sup>1</sup>, С. А. Федулова<sup>1</sup>, М.С. Веселовський<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> *Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; kir.kuznet@gmail.com*

На ізольованому препараті сітківки ока щура у конфігурації «ціла клітина» з використанням кальцій-чутливого барвника Indo-1 (концентрація у внутрішньоклітинному розчині 100 мкмоль/л) реєстрували потенціал-керовані кальцієві струми в гангліозних клітинах сітківки ока щура та викликані ними зміни внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію (кальцієві сигнали). Кальцієві струми активували ступеневими (тривалістю 200 мс) змінами підтримуваного на клітині мембранного потенціалу в діапазоні від -70 мВ (потенціал спокою) до +40 мВ. Використовуючи характеристики кальцієвих сигналів (амплітуда та стала часу спаду), у рамках так званої «single-compartment» моделі було враховано ефективні значення параметрів, що визначають динаміку змін внутрішньоклітинного кальцію: коефіцієнт зв'язування та швидкість екструзії. Встановлено, що залежність даних параметрів від амплітуди зареєстрованого кальцієвого сигналу в діапазоні 0,01 – 3 мкмоль/л є суттєво нелінійною і достатньо добре апроксимується функцією вигляду:  $y(x) = a/(b+x) + c$ . Параметри даного рівняння можуть бути інтерпретовані у термінах концентрацій та констант дисоціації структур, що зв'язують іони кальцію, та швидкості екструзії. У наведеному вище діапазоні амплітуд кальцієвого сигналу для гангліозних клітин (n=8) значення коефіцієнту зв'язування кальцію змінювалися в діапазоні від 114 до 2345, а швидкість екструзії – від 7 до 485 с<sup>-1</sup>. Отримані дані необхідно враховувати при моделюванні процесів внутрішньоклітинної динаміки концентрації іонів кальцію, особливо при екстраполяції значень параметрів моделей в область низьких амплітуд кальцієвого сигналу. Запропонований у даній роботі підхід до обчислення значень коефіцієнту зв'язування та швидкості екструзії може бути ефективно застосований при дослідженні змін внутрішньоклітинного кальцію в експериментальних моделях нейрональних ушкоджень.

**Ключові слова:** гангліозні клітини сітківки, кальцієвий струм, кальцієвий сигнал, коефіцієнт зв'язування, швидкість екструзії.

## **ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ ПРОГРАМИ «MOUSE TRACKER» ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПРИХОВАНОЇ АБО НЕПРАВДИВОЇ ІНФОРМАЦІЇ**

**Т. В. Куценко<sup>1</sup>, Д. Б. Наседкін<sup>2</sup>, М. В. Вістизенко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ;

<sup>2</sup>Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, м. Київ; tetiana.kutsenko@knu.ua

Відомо, що кінематичні показники допомагають у розпізнаванні неправдивої інформації, і що кожна людина має характерні траєкторії рухів комп'ютерною мишею. За даними літератури, найінформативнішою характеристикою для вирізнення брехунів від тих, хто говорить правду, є зворотний показник ефективності – індекс, який поєднує швидкість і точність реакції на несподівані запитання [Monaro-2021, Rosenfeld-2018]. До того ж, методика має високу ефективність у поєднанні із застосуванням моделей машинного навчання. Нами проведено пілотне дослідження за допомогою самостійно розробленого комп'ютерного тесту «Mouse Tracker» на основі дослідів Монаро. На екрані монітору комп'ютера виводили наступну інструкцію: «Вам буде поставлено низку запитань. Після прочитання кожного запитання натисніть кнопку «Надати відповідь» і оберіть із варіантів, що з'явилися, натиснувши кнопку з відповіддю, а далі переходьте до наступного запитання». Кнопки «Так» і «Ні» були розміщені у двох верхніх кутках екрана монітору комп'ютера. Кожне запитання мало випадкове і збалансоване розташування кнопок «Так» і «Ні». Аналізували п'ять різних параметрів, пов'язаних із часовими реакціями респондента, і один параметр, пов'язаний із траєкторією руху комп'ютерної миші. Можна виділити три типи стану комп'ютерної миші: статичність (комп'ютерна миша знаходиться у стані спокою), рух до кнопки, взаємодія із кнопкою (момент натискання і відпускання кнопки). Після виконання тесту «Mouse Tracker» респонденти проходили опитування в гугл-формі щодо емоційної валентності запитання. Найчутливішим виявився показник LP2 (умовна назва), параметр, який пов'язаний із часовими реакціями. Перспективним було б поєднання розробленої методики із застосуванням ай-трекера і моделі машинного навчання.

**Ключові слова:** mouse tracker, неправдива інформація, комп'ютерний тест

1. Monaro, M., Zampieri, I., Sartori, G. et al. The detection of faked identity using unexpected questions and choice reaction times. *Psychological Research* 85, 2474–2482 (2021).

DOI: 10.1007/s00426-020-01410-4

2. Rosenfeld, J. P., editor. *Detecting concealed information and deception : recent developments*. London, United Kingdom : Academic Press, an imprint of Elsevier. 2018, 396 p.

DOI: 10.1016/C2016-0-03911-6

## **Т-ЛІМФОЦИТИ І МАКРОФАГИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ІНДУКОВАНІЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНІЙ ПАТОЛОГІЇ**

**Лабунець І.Ф., Пантелеймонова Т.М., Родніченко А.Є.**

*Інститут генетичної та регенеративної медицини Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д.Стражеска НАМН України», Київ, Україна; email: irina\_labunets@ukr.net*

Доведено ушкоджуючий вплив продуктів активації клітин мікроглії/макрофагів і Т-лімфоцитів (прозапальні цитокіни, хемокіни, вільні радикали) на структуру і функціональний стан нейронів головного мозку при нейродегенеративній патології, а також показана роль генетичних факторів у її розвитку. Мета: Оцінити зміни кількості Т-лімфоцитів, макрофагів у головному мозку та моторної поведінки мишей із різним генотипом за системою H-2 (аналог HLA

людини) з експериментальними моделями патології нервової системи. Матеріали і методи: Дорослим (6-7 міс) мишам лінії FVB/N (генотип Н-2q) і 129/Sv (генотип Н-2b) підшкірно одноразово вводили нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) у дозі 30 мг/кг (токсична модель паркінсонізму). Крім того, дорослі миші лінії 129/Sv отримували щоденно з кормом нейротоксин купризон [біс (циклогексанон)-оксалдигідрозон] (токсична модель демієлінізації). У головному мозку тварин оцінювали кількість CD3+Т-лімфоцитів, CD3-CD11b+макрофагів і CD3+CD11b+ активованих макрофагів; рухову активність досліджували в тестах «відкрите поле», на ригідність і «ротарод тесті». Результати. Токсична модель паркінсонізму. Встановлено, що через 18 днів після введення МФТП у головному мозку мишей лінії FVB/N підвищується вміст CD3+, CD3-CD11b+ і CD3+CD11b+ клітин, тоді як у мишей лінії 129/Sv – тільки CD3+CD11b+ клітин. У мишей обох ліній порушується моторна активність; при цьому зміни значень показників більш виразні у мишей лінії FVB/N, ніж 129/Sv. За нашими даними, у мишей лінії FVB/N із паркінсонізмом спостерігаються більш значні зміни структури нейронів чорної субстанції головного мозку порівняно з мишами лінії 129/Sv [Лабунець та співавт., 2023]. Отже, особливості змін вмісту Т-лімфоцитів і макрофагів у головному мозку мишей різного Н-2 генотипу із моделлю паркінсонізму узгоджуються з особливостями морфо-функціональних порушень нервової системи. Купризонна модель демієлінізації. Встановлено, що у мишей лінії 129/Sv через 7 днів вживання нейротоксину спостерігається тенденція до падіння рухової активності на тлі підвищення в головному мозку вмісту тільки CD3-CD11b+-макрофагів. Через 21 добу прийому нейротоксину суттєве зменшення рухової активності співпадає з високим вмістом в головному мозку як CD3-CD11b+, так і CD3+ Т-лімфоцитів. Нами раніше показано незначне підвищення кількості патологічно змінених нейронів у корі та мозочку головного мозку мишей у ранні терміни впливу купризону та суттєве зростання їх кількості через 21 добу експерименту [Labunets et al., 2023]. Висновки. Таким чином, виявлено патогенетичне значення змін балансу Т-лімфоцитів і макрофагів у головному мозку для розвитку порушень функціонального стану нервової системи мишей із експериментальними моделями паркінсонізму і демієлінізації.

**Ключові слова:** Т-лімфоцити і макрофаги головного мозку, паркінсонізм, демієлінізація, поведінкові реакції

## **СПЕКТРАЛЬНИЙ ТА КОГЕРЕНТНИЙ АНАЛІЗ ЕЕГ КОМБАТАНТІВ З ЗАБОЄМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ВНАСЛІДОК БОЙОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

**Н. О. Левічева, А. В. Шляхова, О. Г. Берченко,**

*Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків; nbi.inpn@ukr.net*

Складність нейробіологічних механізмів локальних пошкоджень головного мозку при бойовій черепно-мозковій травмі (ЧМТ) обумовлена перманентними структурно-функціональними змінами активності нейронів головного мозку як в гострому, так і проміжному періодах травми. Однак, механізми бойової легкої черепно-мозкової травми наразі досконально не вивчені. Об'єктивну характеристику діяльності мозку, комунікативних відношень між різними популяціями нейронів коркових відділів мозку та їх порушень дають методи спектрального та когерентного аналізів біопотенціалів головного мозку.

Метою роботи було дослідження спектральної потужності, внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності електричної активності мозку у 32-х комбатантів в гострий (до 3-х місяців після травми) та проміжний (до 12-ти місяців після травми) періоди після забою головного мозку. Ступінь важкості травми оцінювався згідно шкали коми Глазго та

відповідав легкій ЧМТ. Реєстрацію електроенцефалограми (ЕЕГ) здійснювали за допомогою діагностичного комплексу «Нейрон-Спектр+» з використанням програмного забезпечення «Нейрон-Спектр.NET», що дозволяло провести спектральний та когерентний аналіз ЕЕГ. Статистичну обробку відмінностей проводили за критерієм Манна-Уїтні. Спектральний аналіз ЕЕГ в гострий період травми виявив достовірне підвищення спектральної потужності біопотенціалів повільних частот дельта- і тета- діапазону в лобово-скроневих та тім'яно-потиличних відділах мозку проти показників групи контролю, найбільш виражене в правій гемісфері, що відображає осередкові структурно-функціональні церебральні зміни у пацієнтів на забій мозку. Потужність альфа- ритму підвищувалася в лобово-скроневих та потиличних відділах мозку як зліва, так і справа у 70 % пацієнтів, що пов'язано з порушенням механізмів регуляції ліквородинаміки внаслідок ЧМТ. Для решти пацієнтів було характерно зниження спектральної потужності коливань альфа- діапазону у всіх ділянках мозку порівняно з групою контролю. У проміжний період травми виявлено перерозподіл спектрів коливань дельта- діапазону: достовірне зниження в лобово-скроневих та підвищення в скронево-тім'яних відділах правої гемісфери порівняно з спектрограмами ЕЕГ пацієнтів у гострому періоді травми. Спектри бета- коливань височастотного та низькочастотного діапазону були достовірно підвищені в передніх відділах мозку в лівій гемісфері як у гострому, так і у проміжному періодах травми, що свідчило про високий рівень емоційного напруження в поєднанні з клінічними проявами тривожності та розладами сну. Коефіцієнти міжпівкульної когерентності як в гострий, так і у проміжний періоди після забою головного мозку не мали достовірних відмінностей з показниками групи контролю, крім послаблення когерентності бета- низькочастотного діапазону у проміжний період після отриманої травми. Показники внутрішньопівкульної когерентності в ці періоди були достовірно нижчими у передніх відділах мозку зліва у дельта- та бета- низькочастотному діапазонах та справа – у альфа- та бета- низькочастотному діапазонах. Виявлено достовірне підвищення коефіцієнту міжпівкульної когерентності в тета- діапазоні в тім'яно-потиличному відведенні зліва в гострий період ЧМТ порівняно з групою контролю та його збереження на цьому ж рівні у проміжний період забою головного мозку. Різностямовані зміни коефіцієнтів когерентності в правій та лівій півкулі інформують про порушення внаслідок бойової ЧМТ інтегративної діяльності мозку, а саме – регуляції емоцій, сну, пам'яті, що має клініко-психофізіологічне підтвердження.

**Ключові слова:** бойова черепно-мозкова травма, забій головного мозку, електрична активність мозку, спектральна потужність, когерентність.

## **GOLD NANOPARTICLES CHANGE REGULATED CELL DEATH OF ENTEROCYTES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS**

**A.P. Lytvynenko**

Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine; *alina\_lit@ukr.net*

The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease has increased over and typically attributed to gut inflammation and its complications and various extraintestinal manifestations that can be severe. However, the cause-and-effect relationships of such manifestations are remain not fully understood, and the functional state of enterocytes requires detailed study under conditions of experimental glomerulonephritis (EG). Gold nanoparticles (AuNPs) have recently been actively used in different spheres of nanomedicine. Nanoparticles synthesized with polymers as stabilizing agents. Polymer/AuNP systems can become a new preventive and therapeutic agent in the treatment of these disorders. The aim of this study was to establish the regulated cell death of enterocytes of the iliac section small intestine under conditions of experimental glomerulonephritis and treat-



ment with polymer/AuNPs systems in mice. Experiments have been conducted on male Albino white laboratory mice (25–30 g). The animals were divided into following experimental groups: I – control (injected with saline), II – D-g-PAA(PE)/AuNPs was introduced intravenously once a day, five times (at a dose of 9.78 mg/kg, 0,3 ml into the tail vein), III – EG was reproduced by immunizing animals with kidney homogenate, four times intraperitoneally according to the scheme of the experiment, IV – EG + D-g-PAA(PE)/AuNPs – after EG was introduced polymer/AuNPs systems (at a dose of 9.78 mg/kg, 0,3 ml into the tail vein) intravenously once a day, five times. Cell viability was studied using the method of intravital double staining with fluorescent nucleic acid dyes Hoechst 33342 and propidium iodide. For the statistical analysis of the results, Graph Pad Prism, version 8.0.1.244 for Windows (Graph Pad Software, USA) were used. The application of D-g-PAA(PE)/AuNPs caused decrease the number of living cells by 6,73% ( $p < 0.05$ ,  $n = 8$ ). Under conditions of EG the number of living cells decreased by 20,62 %, the number of cells with signs of necroptosis increased by 2,82 times and apoptosis by 2,61 times, compared to the corresponding values in the control ( $p < 0.05$ ,  $n = 8$ ). The treatment with D-g-PAA(PE)/AuNPs under conditions of EG the share enterocytes with apoptosis increased by 22.69% ( $p < 0.05$ ,  $n = 8$ ). Our data suggest that treatment with gold nanoparticles in the polymer matrix D-g-PAA(PE) change regulated cell death of enterocytes under conditions of experimental glomerulonephritis in mice. The obtained data open new perspectives for research on inflammatory bowel diseases and kidney diseases.

**Keywords:** experimental glomerulonephritis, enterocytes, apoptosis, necroptosis.

The work was supported by the award of the President of Ukraine.

## МЕХАНІЗМИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

О.О. Лук'янець

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна*

Хвороба Альцгеймера є провідною причиною деменції, що супроводжується поступовим зниженням когнітивних функцій, порушенням пам'яті та поведінковими змінами. Основними ознаками захворювання є накопичення  $\beta$ -амілоїдних бляшок та тау-білкових клубків у мозку, що спричиняє загибель нейронів і втрату нейронних зв'язків. Незважаючи на інтенсивні дослідження, ефективні методи лікування, які б уповільнювали прогресування хвороби, залишаються обмеженими. Дослідження патогенезу хвороби Альцгеймера, проведені в нашому відділі, є важливим кроком у пошуку ефективних терапевтичних стратегій для нейродегенеративних захворювань. У наших експериментах встановлено, що  $\beta$ -амілоїд 1-42, використаний для моделювання хвороби Альцгеймера, викликав збільшення частоти генерації імпульсів у нейронах гіпокампу. Така тривала активація може призводити до виснаження нейронів, порушення їх комунікації, а в подальшому — до загибелі клітин, що спричиняє когнітивні порушення та втрату пам'яті, характерні для цього захворювання. Важливим напрямом наших досліджень стало вивчення нейропротекторної дії мемантину. Виявлено, що мемантин, відомий як блокатор NMDA-рецепторів, ефективно запобігав токсичному впливу  $\beta$ -амілоїду, стабілізуючи кальцієвий гомеостаз у нейронах гіпокампу. Це дозволяє зменшити ризик ексайтотоксичності, що є одним із провідних механізмів пошкодження нейронів при хворобі Альцгеймера, і відкриває нові можливості для терапії когнітивних розладів. Крім того, вивчення кальцієвої сигналізації в нейронах показало, що стабілізація внутрішньоклітинного кальцієвого рівня має вирішальне значення для виживання нейронів. Дослідження демонструють, що застосування дантролену допомагає регулювати рівень кальцію в нейронах, інкубованих із  $\beta$ -амілоїдом, що попереджає надмірне накопичення кальцію та знижує ризик кальцієвої токсичності. Контроль

за кальцієвими сигналами є ключовим для запобігання дегенеративних змін у нейронах, що має важливе значення для захисту нервової тканини. Ще одним важливим аспектом наших досліджень є використання наночастинок діоксиду церію, які проявляють антиоксидантну активність. Ці наночастинок допомагають нейтралізувати реактивні форми кисню, тим самим знижуючи оксидативний стрес у нейронах, що може сприяти підвищенню виживаності клітин в умовах патології. Такий підхід є перспективним для розробки нових терапевтичних засобів для боротьби з нейродегенеративними процесами. Таким чином, наші дослідження охоплюють комплексний підхід до вивчення механізмів хвороби Альцгеймера, акцентуючи увагу на захисті нейронів від ексайтотоксичності, оксидативного стресу та порушень кальцієвої гомеостазу. Отримані результати відкривають перспективи для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на збереження функціональної активності нейронів та покращення якості життя пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

**Подяка:** Робота над цими тезами була підтримана грантом Національного фонду досліджень України № 2023.05/0023.

### **ПРОТЕКТОРНИЙ ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ШТАМУ ЛАКТОБАКТЕРІЙ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ЛПС–ІНДУКОВАНОГО ПОШКОДЖЕННЯ**

**І. Лушнікова<sup>1</sup>, І. Осадченко<sup>1</sup>, Т. Коваленко<sup>1</sup>, О. Костюченко<sup>2</sup>, Д. Шепілов<sup>1</sup>, А. Чершинська<sup>1</sup>, С. Щепанський<sup>1</sup>, В. Гриб<sup>1</sup>, В. Жованник<sup>1</sup>, Г. Г. Скибо<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ;

<sup>2</sup>Інститут біохімії та біофізики ПАН, м. Варшава; [ivlook@ukr.net](mailto:ivlook@ukr.net)

Мікробіота складається з сукупності бактерій, грибів і вірусів та відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу організму людини і тварин. Вивчення взаємозв'язків між мікробіотою кишківника та мозком в нормі і при патології набуває все більшого інтересу. Один із ключових шляхів взаємодії на умовній «вісі» мікробіота-кишечник-мозок забезпечується численними мікробними метаболітами, серед яких є нейроактивні речовини. Вони можуть впливати на мозок опосередковано, тобто через ентральну нервову систему, блукаючий нерв, імунну та ендокринну системи, а також безпосередньо, коли потрапляють до кровотоку у разі порушень цілісності стінки кишківника та гематоенцефалічного бар'єру. Враховуючи, що пробіотичні препарати широко використовуються у терапевтичних цілях, дослідження нових штамів бактерій та експериментальних моделей для виявлення їх нейропротекторних властивостей і механізмів дії є актуальними. Метою даної роботи було дослідити нейропротекторні ефекти експериментального штаму лактобактерій та продуктів їх метаболізму за умов моделювання пошкодження, індукованого ліпополісахаридом (ЛПС) *in vivo* та *in vitro*. У роботі використовували ліофілізовані лактобактерії *Lactocaseibacillus rhamnosus*, отримані з сертифікованої колекції Інституту біохімії і біофізики ПАН (Варшава). Кількість бактерій визначали через вимірювання оптичної щільності розчинної суспензії, життєздатність визначали через оцінку кількості колонієутворюючих одиниць (КУО). Для отримання кондиційованого середовища (КС) з продуктами метаболізму бактерій, їх культивували у хімічно-визначеному живильному середовищі протягом 16 год. КС центрифугували, відбирали супернатант з метаболітами, яке пропускали через стерилізуючий фільтр та заморожували для подальшого використання в експериментах *in vitro*. В експериментах *in vivo* пренатальне запалення у мишей моделювали за допомогою ін'єкцій ЛПС на 12 та 14 день вагітності (50 мкг/кг маси тіла, інтро/пер). *Lactocaseibacillus rhamnosus* вводили за допомогою перорального зонда на 14, 16, 18 дні вагітності у дозуванні  $1 \times 10^9$  КУО/тварину. На 1-7, 14-й, 21-й і 28-й дні після народження оцінювали масу тіла потомства мишей та у місячному

віці проводили поведінкові тести (відкрите поле, вимушене плавання). Було виявлено, що споживання вагітними тваринами пробіотика зменшило негативні наслідки пренатального ЛПС–індукованого запалення у потомства та сприяло більшому приросту маси тіла порівняно з групою тварин ЛПС. В експериментах *in vitro* для моделювання ЛПС–індукованого пошкодження, довгострокові культури дисоційованих клітин гіпокампа шурів на 9-й день культивування обробляли ЛПС протягом трьох діб. КС з бактеріальними метаболітами вносили за 6 год до дії ЛПС та поновлювали через 24 год протягом дослідження. Ступінь пошкодження гіпокампальних клітин визначали за допомогою ЛДГ–теста. Показано, що додавання до культур КС у концентрації 10 мкл/мл суттєво підвищувало життєздатність гіпокампальних клітин в порівнянні з культурами обробленими ЛПС. Отже, наші дослідження показали, що експериментальний штам бактерій *Lactocaseibacillus rhamnosus*, має нейропротекторну дію за умов моделювання ЛПС–індукованого пошкодження *in vivo* та *in vitro*.

**Ключові слова:** пробіотики, ліпополісахарид, нейропротекція, поведінкові тести.

## **ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЖІНОК СЕРЕДНЬОГО ВІКУ З ПОРУШЕННЯМИ СНУ**

**Ляшенко В.П., Стеценко С.М.**

*Сумський державний педагогічний університет ім. А.С.Макаренка, м. Суми, Україна;  
stetsenko.sn@gmail.com*

Порушення сну серед жінок середнього віку негативно впливають на їхній стан здоров'я та якість життя. Вони включають труднощі із засинанням, часті пробудження та поверхневий сон, що знижують рівень відновлення організму та збільшують фізичне і психічне навантаження. Варіабельність серцевого ритму (BCP) є важливим показником психофізіологічного стану, який відображає баланс між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи, що регулюють реакцію на стрес. Актуальність дослідження зумовлена поширеністю хронічного стресу та зростанням частоти розладів сну у сучасному суспільстві. Погана якість сну негативно впливає на здоров'я, знижуючи адаптаційні можливості організму та сприяючи розвитку психосоматичних захворювань. Порушення сну можуть порушувати баланс вегетативної нервової системи, знижуючи варіабельність серцевого ритму і підвищуючи ризик серцево-судинних захворювань. Дослідження цих взаємозв'язків є важливим для створення ефективних профілактичних та корекційних програм, спрямованих на покращення якості життя жінок середнього віку. Дослідження проводилось на базі медичного центру ТОВ «МЕД-СОЮЗ» (м. Суми) і на базі Науково-консультативного і діагностичного медичного центру «Головний біль» (м. Дніпро) в період з лютого 2023 року по серпень 2024 року. В експерименті брали участь 92 жінки середнього віку, які прийшли тестування по Шкалі сонливості Епворта (The Epworth Sleepiness Scale, ESS) та Піттсбурзькому опитувальнику на визначення індекса якості сну(PSQI) і мали за цими результатами ті чи інші порушення сну. Всі жінки надали письмову Інформаційну згоду на участь у дослідженні та використання даних. Жінкам проводили добове ЕКГ-моніторування із застосуванням системи «КардіоСенс CS», розробленої ТОВ «ХАІ-МЕДИКА» (Україна, м. Харків). Досліджували частотно-часові показники варіабельності серцевого ритму. Вимірювалось середнє значення та помилка середнього за допомогою програми IBM SPSS Statistics 27. Наше дослідження, проведене серед жінок віком 45-55 років із порушеннями сну, показало, що у них спостерігається зниження BCP, особливо показників RMSSD та SDNN, що свідчить про порушення рівноваги між симпатичною та парасимпатичною активністю. Аналіз отриманих даних свідчить, що показник АМо у досліджених жінок був в межах 60-65% з середнім значенням  $62,28 \pm 6,44\%$ , що більше за середні значення для

осіб даного віку і статі в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). Крім того, співвідношення LF/HF у жінок цієї групи дорівнювало  $3,42 \pm 0,11$ , що більше ніж в 3 рази перевершує нормальні значення цього показника для жінок даного віку (0,7-1,3). Такі результати яскраво свідчать, що кількісні і якісні порушення сну змінюють адаптаційні реакції вегетативних функцій, що проявляється в підвищенні активації симпато-адреналової системи і виснаженні енергетичних ресурсів. Дослідження показують, що порушення сну можуть знижувати ВСР, що свідчить про надмірну активацію симпатичної нервової системи та підвищення рівня стресу. Це збільшує ризик кардіоваскулярних захворювань та інших психосоматичних розладів. Ефективність адаптаційних реакцій напряму залежать від енергетичного забезпечення діяльності. Саме тому порушення сну можуть в тривалому аспекті приводити до зриву адаптаційних механізмів і виникненню патологічних станів. Встановлення можливих кореляційних зв'язків між показниками якості сну і варіабельністю серцевого ритму і є задачею подальших досліджень.

**Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму, жінки, середній вік, стрес, порушення сну.

## **МОДУЛЯЦІЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНОГО ІНТЕРВАЛУ QT У ЖІНОК СЕРЕДЬОГО І ПОХИЛОГО ВІКУ**

**В. П. Ляшенко, Д. С. Дуванов**

*Сумський державний педагогічний університет імені А.С.Макаренка, м. Суми;  
dsduvanov@ukr.net*

Актуальність дослідження модуляції електрокардіографічного інтервалу QT у жінок середнього і похилого віку зумовлена важливою роллю цього параметра у прогнозуванні ризиків серцево-судинних ускладнень, зокрема аритмій та раптової серцевої смерті. Інтервал QT є чутливим показником електричної стабільності серця і відображає тривалість реполяризації шлуночків, на яку можуть впливати як вікові зміни, так і гормональні коливання, характерні для жінок у період менопаузи. Зміни в інтервалі QT з віком стають дедалі значнішими, що обумовлено гормональним дисбалансом, зниженням адаптаційних можливостей серця і підвищенням ризику розвитку аритмій. Відомо, що тривалість інтервалу Q-T на ЕКГ (електрична систола серця) відображає тривалість процесів деполяризації і реполяризації в клітинах міокарду, які виникають в результаті руху іонів у клітину ззовні і навпаки і який контролюється  $K^{+}$ -,  $Na^{+}$ -,  $Ca^{2+}$ -каналами, енергетичне забезпечення яких здійснюється  $Mg^{2+}$ -залежною АТФазою. Причини порушення цих процесів ведуть до подовження інтервалу Q-T – тобто до сповільненої і асинхронної де- і реполяризації кардіоміоцитів шлуночків. Розуміння механізмів модуляції інтервалу QT у жінок старших вікових груп є надзвичайно важливим для розробки профілактичних і терапевтичних підходів, спрямованих на зниження серцево-судинного ризику та покращення якості життя цієї вразливої категорії пацієнтів.

В дослідженні приймали участь 36 жінок середнього та 32 жінки похилого віку, яким амбулаторно проводили добове ЕКГ-моніторування за методом Холтера на базі медичного центру ТОВ «МЕД-СОЮЗ» (м. Суми) і на базі Науково-консультативного і діагностичного медичного центру «Головний біль» (м. Дніпро). Усі досліджені жінки були умовно здоровими, не мали скарг на здоров'я та серцево-судинних захворювань в анамнезі і дали письмову згоду на проведення досліджень і використання даних. Моніторинг здійснювали із застосуванням системи «КардіоСенс CS», розробленої ТОВ «ХАІ-МЕДИКА» (Україна, м. Харків). Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася методом парних порівнянь за допомогою програми IBM SPSS Statistics 27. Вимірювався кардіоінтервал QT і його відхилення у жінок кожної вікової групи. Наші дослідження показали, що у жінок середнього віку інтервал QT коливався в межах 360-380 мс з середнім значенням  $370,30 \pm 4,98$  мс. У жінок похилого віку

цей інтервал становив, в середньому,  $405,05 \pm 3,75$  мс і був в межах 380-420 мс. Таке вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення цього кардіоінтервалу у жінок з віком свідчить про поступове зменшення потенціалу спокою кардіоміоцитів. Тобто збільшення цього показника свідчить про зниження швидкості проведення по міокарду і пов'язане з десинхронізованими процесами збудження і скорочення, що може негативно впливати на функціональні можливості і резерви серцевого м'яза. Отримані дані можуть бути використані не тільки для оцінки стану серцево-судинної системи, а й як маркер ступеню вікових змін збудливих тканин. Ми припускаємо, що цей показник може відображати ступінь активності гальмівних систем організму в кількісному аспекті.

**Ключові слова:** електрокардіографія, жінки, середній вік, похилий вік, QT-інтервал.

## **ТРЬОХКОМПОНЕНТНА СИСТЕМА ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ЛЮДИНИ**

**М.Ю.Макарчук<sup>1</sup>, Н.Б.Філімонова<sup>1</sup>, І.В.Пампуха<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ; makarchuk\_mykola@knu.ua*

Для визначення об'єктивних кількісних показників стану центральної нервової системи (ЦНС) та когнітивних функцій людини була розроблена трьохкомпонентна система. Перший компонент складається з блоку оригінальних комп'ютерних тестів визначення стану основних властивостей центральної нервової системи (ЦНС) (30-35 хвилин), здатності витримувати інформаційне перевантаження (10 хвилин), мікроструктури оперативної пам'яті (40-45 хвилин), а саме: оперативної пам'яті на вербальні та невербальні стимули зростаючої складності; асоціативної пам'яті за схожістю, за суміжністю в часі та просторі, за контрастом та асоціативної пам'яті на нелогічні асоціації, а також структури інтелекту на основі TSI (1,5 години). У другому компоненті на основі аналізу електроенцефалограми (ЕЕГ) (реєстрація ЕЕГ здійснюється під час виконання тестових завдань) розпізнаються нейромаркери адекватності нейронних мереж мозку. За допомогою стандартизованої програми електромагнітної томографії мозку низької роздільної здатності LORETA визначаються структури мозку, які задіяні в виконанні тестових завдань. Крім того, на основі когерентного аналізу визначається зв'язність мозку, оскільки саме специфічні нейронні мережі, які з'єднують структури мозку в тимчасові функціональні мережі для виконання певного завдання, визначають ефективність мозкової діяльності. У третьому компоненті на основі аналізу електрокардіограми (ЕКГ) (реєстрація ЕКГ здійснюється під час виконання тестових завдань) визначається фізіологічна ціна, яку платить організм за виконання завдань, а саме визначаються показники активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, які характеризують ступінь напруження регуляторних механізмів, що показує, наскільки складно даному обстежуваному виконувати той чи інший тест. Деякі ураження мозку, такі як контузії, посттравматичні стресові розлади (ПТСР), ранні нейродегенеративні зміни та інш. є невидимими на МРТ та фМРТ, що призводить до їх недооцінки. Водночас, внаслідок таких травм і захворювань ушкоджуються певні міжнейронні зв'язки, що викликає довготривалі психічні розлади та когнітивні порушення. В результаті неправильної діагностики та неналежного лікування комбатанти можуть страждати від когнітивних розладів протягом багатьох років. Встановлено, що отриманий комплекс показників є ефективним у діагностиці та реабілітації комбатантів з ПТСР, контузій та іншими ураженнями головного мозку, що забезпечує своєчасне втручання, принципово підвищує доцільність та ефективність медичної допомоги та процесу реабілітації комбатантів. Крім того, пропонується система може бути ефективною у ранньому виявленні нейро-дегенеративних захворювань, забезпечити контроль за якістю лікувальних

та реабілітаційних процедур та персоналізований підхід при виборі медичних рішень та практик на основі прогнозованої реакції конкретного пацієнта. Також встановлено, що на основі тестування вроджених особливостей стану нервової системи та когнітивних функцій дітей дошкільного та шкільного віку можуть бути сформовані профілі сфер найбільш ефективною їх майбутньої діяльності та створені індивідуально-орієнтовані стратегії навчання. Крім того, встановлено, що пропонується система дозволяє визначити нейро-психофізіологічні маркери певних військових спеціальностей, що підвищує якість та інтенсивність підготовки військовослужбовців та ефективність профвідбору персоналу особливо для спеціальностей, які пред'являють певні вимоги щодо вроджених параметрів людини.

**Ключові слова:** ЦНС, оперативна пам'ять, інтелект, нейромережі головного мозку, варіаційна пульсометрія

## IN VIVO PHOTOCNTROL OF MECHANOSENSORY CIRCUITS IN SPINAL CORD

Maleeva G.<sup>1</sup>, Nin-Hill A.<sup>2</sup>, Rustler K.<sup>3</sup>, Wirth U.<sup>3</sup>, Gomila A.<sup>1</sup>, Ranucci M.<sup>4</sup>, Rovira C.<sup>2</sup>, Bregestovski P.<sup>5</sup>, Zeilhofer H. U.<sup>4</sup>, König B.<sup>3</sup>, Alfonso-Prieto M.<sup>6</sup>, Gorostiza P.<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>*Institute for Bioengineering of Catalonia, The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona;*

<sup>2</sup>*Departament de Química Inorgànica i Orgànica, University of Barcelona, Barcelona;*

<sup>3</sup>*Institute of Organic Chemistry, University of Regensburg, Regensburg;*

<sup>4</sup>*Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Zurich;*

<sup>5</sup>*Institut de Neurosciences des Systemes, Aix-Marseille University, Marseille;*

<sup>6</sup>*Institute of Neuroscience and Medicine INM-9, Forschungszentrum, Jülich;*

<sup>7</sup>*Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona; gmalieieva@ibecbarcelona.eu*

Inhibitory neurotransmission in the central nervous system is mainly mediated by GABA<sub>A</sub>Rs. Disequilibrium in their function leads to many severe neurological disorders, such as epilepsy, anxiety, depression. Thus, development of allosteric modulators that would regulate the activity of these receptors with minimized side effects is of great importance. Photopharmacology is a unique tool for these purposes allowing precise spatial and temporal light-driven control of pharmacophores' activity, and consequently of their target proteins. Pursuing the goal to develop a GABA<sub>A</sub>Rs positive photomodulator, we successfully functionalized the benzodiazepine nitrazepam into a light-controllable molecule via extension by a photochromic fulgimide. The molecule that was obtained, Fulgazepam, was demonstrated to be the first photochromic switch-on potentiator of GABA<sub>A</sub>Rs and its ability to photomodulate neuronal activity and behavior was successfully demonstrated in vivo in zebrafish. Next, through azologization of a partial agonist of GABA<sub>A</sub>Rs we have obtained a photoswitchable activator of GABA<sub>A</sub>Rs. Similarly to the Fulgazepam, it was shown to activate gabaergic currents only after illumination with UV light. Its advantage, comparing to the Fulgazepam, is its higher synthetic accessibility and an activation wavelength shift towards blue part of the spectra – 400-405 nm, which allows better penetration of light into the tissue. We demonstrate that our new photoswitchable GABA<sub>A</sub>Rs modulator can photocontrol mechanical sensitivity of mice in vivo, without disrupting locomotion. In summary, we have developed a toolbox of photoswitchable modulators of GABA<sub>A</sub>Rs that can be used for variety of tasks when studying gabaergic neurotransmission. Our latest light-switchable gabaergic molecule is a promising model compound for further therapeutic developments in photopharmacology.

**Key words:** photopharmacology, inhibitory neurotransmission.

## **INFLUENCE OF INTRATHECAL TRANSPLANTATION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STEM CELLS DERIVED FROM UMBILICAL ARTERY AND MULTIPOTENT STROMAL STEM CELLS DERIVED FROM SKIN ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL PERIPHERAL NERVE INJURY**

**Z.K. Melikov<sup>1,2</sup>, O.A. Rybachuk<sup>3,4</sup>, V.V. Medvediev<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, 13, Tarasa Shevchenko Bldg, Kyiv, 01601, Ukraine

<sup>2</sup> State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute, of NAMS of Ukraine», 32, Platona Mayborody Str, Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>3</sup> Bogomolets Institute of Physiology of NAS of Ukraine, 4, Akademika Bohomoltsia Str, 01601, Kyiv, Ukraine;

<sup>4</sup> Institute of Genetic and Regenerative Medicine, M. D. Strazhesko National Scientific Center of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine, NAMSU, 5, Sviatoslava Khorobroho Str, 03680, Kyiv, Ukraine; E-mail: melikov\_ziya@ukr.net, rbk@biph.kiev.ua, vavo2010@gmail.com

Peripheral nerve injury (PNI) is a pressing biomedical issue, especially during wartime, due to the high frequency of such injuries. Modern methods for restoring the function of the injured nerve include mandatory surgical restoration of its integrity and a number of conservative or less invasive interventions aimed at stimulating the recovery process, reducing neuropathic pain syndrome, etc. Bioengineering approaches to restorative treatment of PNI are considered the most promising, among which the impact of stem cell transplantation into the subarachnoid space on the process of plastic remodeling of the nervous system in the context of PNI is the least studied. In this study, we examined the effect of delayed transplantation of two types of human multipotent stromal stem cells into the cisterna magna on the recovery of the functional index of the sciatic nerve (sciatic functional index, SFI) after its transection and immediate epineural suturing in adult rats. The obtained data indicate that a two-week delayed intrathecal xenotransplantation of multipotent stromal stem cells from skin and multipotent mesenchymal stem cells from umbilical artery leads to a significant increase ( $p < 0.001$ , ANOVA test with Tukey's test for post hoc comparisons) in SFI after 2.5 months of observation to levels of  $-46.3 \pm 18.8$  ( $p < 0.01$ , Tukey's test for post hoc comparisons) points and  $-35.9 \pm 12.4$  points ( $p < 0.001$ , Tukey's test for post hoc comparisons), respectively, compared to the result of isolated suturing of the transected sciatic nerve, which was  $-60.4 \pm 13.0$  points. For a more thorough understanding of the effectiveness of this method of restorative treatment of PNI, further research with longer observation periods and the involvement of morphometric, immunohistochemical, and electrophysiological methods is necessary.

**Keywords:** peripheral nerve injury, restorative neurosurgery, multipotent stromal stem cells, intrathecal cell transplantation, sciatic nerve functional index.

## **КАЛЬЦІЄВІ СИГНАЛИ, ВИКЛИКАНІ ІМПУЛЬСАЦІЄЮ НЕЙРОНІВ ГАНГЛІЯ ТРІЙЧАСТОГО НЕРВА**

**В.Ю. Маслов, М.В. Телька, М.С. Веселовський, С.А. Федулова**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; masl@biph.kiev.ua*

Кальцієва сигналізація у нейронах ганглія трійчастого нерва (ГТН), на відміну від клітин спінальних гангліїв, залишається недостатньо дослідженою. Зокрема, значний інтерес представляє визначення параметрів кальцієвого сигналу, викликаного окремим потенціалом дії (ПД), адже за умов природньої імпульсації такий сигнал є своєрідною «елементарною подією», суперпозиція яких визначає характер змін внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Раніше на культивованих нейронах ГТН щура нами було зареєстровано кальцієві сигнали при деполяризації клітини серіями імпульсів, які імітували тонічну генерацію ПД. При цьому було визначено ефективну амплітуду ( $A_{\text{ef}}$ ) сигналу на один імпульс (відношення

амплітуди сигналу до кількості імпульсів у серії), середнє значення якої склало 17 нмоль/л. Отримана величина є важливою характеристикою кальцієвого гомеостазу нейрона за умов тонічної імпульсації, проте за рахунок нелінійності буферної ємності її використання у якості оцінки амплітуди сигналу на окремий ПД ( $A_{\text{ПД}}$ ) може бути не цілком коректним. З метою безпосередньої оцінки  $A_{\text{ПД}}$  було проведено наступну серію дослідів. Генерацію окремого ПД у культивованому нейроні ГТН шура викликали короткою деполяризацією мембрани в режимі фіксації струму, при цьому одночасно реєстрували зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію, які представляли собою гаусовий шум без вираженого сигналу характерної форми (швидке зростання та експоненційний спад) з середньоквадратичним відхиленням 8 нмоль/л, що лише удвічі менше за попередньо визначену нами  $A_{\text{еф}}$ . Це означає, що за умови лінійності буферної ємності на одній реєстрації сигнал у відповідь на один ПД було б можливо виявити. Проте навіть при усередненні 25 та 100 послідовних реєстрацій не було виявлено кальцієвих сигналів, відповідні значення середньоквадратичного відхилення склали 1.6 та 0.8 нмоль/л. Можна зробити висновок, що  $A_{\text{ПД}}$  принаймні у 20 разів менша за  $A_{\text{еф}}$  при відносно коротких (до 10) серіях імпульсів; це свідчить про суттєву нелінійність буферної ємності нейрона у відповідному діапазоні частот імпульсації. Таким чином, застосоване нами усереднення надало можливість оцінити зверху  $A_{\text{ПД}}$  та встановити, що кальцієвий сигнал при генерації кількох ПД не є простою суперпозицією елементарних подій. Функціональне значення такої неадитивності може полягати у тому, що відносно помірні впливи на амплітуду кальцієвого струму та частоту ПД можуть призводити до істотних змін параметрів кальцієвих сигналів, викликаних імпульсацією; відповідні клітинні механізми (активація кальцій-залежного вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо, залучення кальцій-зв'язуючих білків з різними афінними характеристиками тощо) потребують окремого дослідження.

**Ключові слова:** ганглії трійчастого нерва, кальцієвий сигнал, потенціал дії.

## FROM SYNAPSES TO BEHAVIORS: INTEGRATION OF FEEDING AND STRESS IN THE HYPOTHALAMUS

I.V. Melnick

*Dept of Biophysics of Ion Channels, Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine; igorm@biph.kiev.ua*

Food intake and stress response are homeostatic motivated behaviors necessary for survival, which, in natural conditions, inevitably interact with each other to produce behavioral continuum of an organism. Laboratory and in situ observations suggest the inverse relationships between them, e.g. increased food intake is a common strategy to cope with stress for both animals and humans. The neural mechanisms of this negative integration, however, are poorly understood. Here the data are presented, both personal and elsewhere, which identify the necessary components of hypothalamic circuitry that integrate both homeostatic responses. These components include parvocellular neurons producing corticotropin releasing hormone (CRH), which are known to activate hypothalamic-pituitary-adrenal axis initiating stress response, and converging on them reciprocal synaptic inputs releasing fast neurotransmitters, excitatory glutamate (GLU) and inhibitory GABA. Remarkably, GLU- and GABA-ergic afferents convey signals of opposite behavioral modalities, stress- and feeding-related respectively. In result, an acute balance between postsynaptic excitation and inhibition of CRH cells provides a rapid (seconds) control over behaviors: excitation leads to stress, while inhibition is necessary for feeding. Depending on distinct temporal relations between respective behaviors however, there also exist a slow integration of feeding and stress (days). Thus, prior food deprivation (i.e., hunger) facilitate, while re-feeding suppresses, excitatory response of CRH cells to



other stressors. The nature of this slow effect was defined as sensitization of stress axis, which occurs locally at the level of presynaptic GLU-ergic terminals via as yet unknown molecular mechanisms.

**Keywords:** hypothalamic circuitry, stress and feeding integration, corticotropin-releasing hormone (CRH)

## FEATURES OF THE PARAMETERS OF EEG IN PERSONS WHOSE IMMUNE STATUS IS SUSCEPTIBLE OR RESISTANT TO CHRONIC STRESS

Melnyk O.I.<sup>1</sup>, Lukyanchenko O.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Danylo Halyts'kyi National Medical University, L'viv; omelnyk7@gmail.com*

<sup>2</sup>*Ukrainian Scientific Research Institute of Medicine of Transport, Odesa sofia.lukyanchenko@gmail.com*

**Introduction.** In animal experiments and clinical observations, it was found that the reactions of the immune system to stress are characterized by features of individuality due to individual reactivity of the main stress-realizing systems: sympatho-adrenomedullary and hypothalamic-pituitary-corticoadrenal. Secondary, but essential role is also played by stress-induced changes in vagal tone, blood levels of sex and thyroid hormones as well as parathormone and calcitonin. In order to find out the role in induced by chronic stress changes in immune parameters of the sympatho-vagal balance in the previous study, we compared the individuals who were retrospectively divided into two groups, almost identical to the average value of LF/HF ratio and its dispersion, but with opposite deviations from the norm of the links of immunity. Previously, in our laboratory, significant relationships were found between the parameters of phagocytic, cellular and humoral links of immunity, on the one hand, and HRV and EEG, on the other hand. Hence, a hypothesis that, for the same states of the autonomic nervous system, the differences in immune responses to chronic stress were due to the features of the EEG. The verification of this hypothesis was the goal of this study. **Material and research methods.** The object of observation were 32 men (aged 24-70 years old) and 8 women (39-71 ys) with chronic pyelonephritis in remission. The criterion for inclusion was the magnitude of the sympatho-vagal balance index LF/HF, which exceeded the age norm by  $0,5 \sigma$ . We recorded the parameters of HRV («CardioLab+HRV», «KhAI-MEDICA») as well as EEG («NeuroCom Standard», KhAI MEDICA) monopolar in 16 loci by 10-20 international system. Results processed using the software package «Statistica 5.5». **Results.** After the EEG parameters screening, two profiles have been created that reflect the differences between the two clusters of individuals. The first profile contains the parameters that in stress-sensitive individuals are in the zone of narrowed norm, whereas in stress-resistant individuals they are to some degree elevated, or at least exceed those in stress-sensitive individuals. This means that the Amplitude of  $\delta$ -rhythm and PSD of  $\delta$ -rhythm in O1, F4, P4, F3, O2, T3, C3, T4, T5, P3, T6, Fp2 loci as well as Deviation of  $\alpha$ -rhythm, which are higher than the average norm prevents inhibition of phagocytosis and cellular immunity, which is accompanied by a sympathetic shift of sympatho-vagal balance. On the other hand, the factors listed above result in the enhancement of humoral immunity that is absent in persons susceptible to stress. The second profile contains EEG parameters, each of which in stress-resistant individuals are lower than that of stress-sensitive individuals. The first set has a significantly pronounced  $\theta$ -rhythm Asymmetry, increased Entropy in T5 locus, and also PSD in F8 locus in stress-sensitive individuals, whereas in stress-resistant individuals, the Asymmetry is much less pronounced and the other two parameters are quite normal. The second set consists of parameters of  $\beta$ -rhythm, as well as Entropy in F8 locus, whose Z-scores fluctuates around zero in stress-sensitive individuals, whereas in stress-resistant individuals all of them are in the lower norm zone. Apparently, such a state of  $\beta$ -rhythm prevents the suppression of phagocytosis and cellular immunity, and also causes the activation of humoral immunity under conditions of chronic stress.

Additional preventive factors are the left-side lateralization of  $\alpha$ - and  $\theta$ -rhythms. **Conclusion.** We have proven that for the same states of the autonomic nervous system, the differences in immune responses to chronic stress due to the features of the EEGs parameters as markers of individual reactivity.

**Key words:** chronic stress, sympatho-vagal balance, immunity, EEG, individual reactivity.

## АНТАРКТИЧНА МОДЕЛЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ФАКТОРІВ НА ЛЮДИНУ

Є.В.Моїсєєнко

*Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України, м. Київ e-moiseyenkoev@gmail.com*

Встановлено, що одним із варіантів моделі для дослідження дії екстремальних факторів на людину та їх наслідків, асоційованих з посттравматичними розладами (стресові, неврологічні та метаболічні порушення), можуть слугувати надзвичайні умови тривалої соціальної депривації в Антарктиці та морського переходу при штормовій хитавиці, коли гарантовано проявляються ознаки порушень на всіх рівнях функціональної організації організму. Визначено, що характерною особливістю змін біоритміки електричної активності головного мозку внаслідок тривалого перебування в антарктичних умовах є депресивність відповіді церебральної біоритміки на тлі генералізованої десинхронізації біоритмів з превалюванням дизрегуляційних проявів у проекціях кори головного мозку, що мають відношення до регуляції психоемоційної сфери людини. При цьому, в антарктичних зимівників визначались наявні проблеми у рефлекторній регуляції вертикального положення тіла: більше виразні відхилення кефалографічної кривої ліворуч, що може бути ознакою превалювання зрушень у окремій регуляційній ланці центральної нервової системи. Виявлено, що порушення метаболізму внаслідок тривалої деривації підвищує інтенсивність роботи системи кровообігу і вимагає суттєвого збільшення ударного об'єму крові внаслідок підвищення рівня поглинання кисню, збільшуючи ризики розвитку розладів нормального функціонування серцево-судинної системи. Встановлено, що алельний поліморфізм по гену HIF-1 $\alpha$  впливає на гіпоксично індуковані зміни ультраструктури і функції клітин крові, і такий тип змін може слугувати маркером формування адаптивних реакцій у відповідь на гіпоксичний стимул. Показано, що динаміка змін у циркадіанній архітектоніці температури тіла зимівників може бути опосередкованим свідченням суттєвих зрушень у гуморальній регуляційній ланці, які відбуваються під впливом біоритмогенних чинників (інверсія сезонів, зміна фотоперіодики і часового поясу, монохромність середовища), що свідчить про наявність десинхронозних і дизадаптаційних розладів. Вказані зміни підтверджуються паралельними результатами дослідження динаміки морфо-функціональних характеристик мітохондріального апарату, які вказують на перебудови субклітинних структур, що сигналізують про формування наслідкових ознак стресового стану. Багатообіцяючим напрямом у діагностичній та профілактичній медицині виступають нові відомості про наявність прицільної модуляції мікробіому на фоні мітохондріальної дисфункції та метаболічного синдрому при розладах асоційованих з посттравматичними порушеннями і гіпоксією. Окрім того, проведені пілотні дослідження можливості корекції порушень психофізичного стану людини шляхом розробки технології програмно-апаратного управління преференційним сприйняттям спектрів кольорів за допомогою інформаційної сигналізації перебудов поточного співвідношення потужностей ритмів електричної активності головного мозку, що відбувається за рахунок особистісної авторегуляції. Отже, дослідження особливостей зміни персоніфікованих показників психофізіологічного статусу, перебудов електричної активності головного мозку, морфофункціональних характеристик мітохондрій,

метаболізму, кисень-транспортної функції крові та алельного поліморфізму гену HIF-1 $\alpha$  людини за умов тривалої адаптації до дії комплексу екстремальних факторів має актуальне значення і реально вносить вклад у розробку проблем визначення певних маркерів і механізмів розвитку патології від впливу комплексу екстремальних факторів асоційованих з посттравматичними стресовими розладами.

**Ключові слова:** гіпоксія, біоритми, адаптація, депривація, зимівники

Moiseyenko Y, Sukhorukov V, Pyshnov G, Mankovska I, Rozova K, Miroschnychenko O, Kovalevska O, Madjar S, Bubnov R, Gorbach A, Danylenko K, Moiseyenko O. Antarctica challenges the new horizons in predictive, preventive, personalized medicine: Preliminary results and attractive hypothesis for multi-disciplinary prospective studies in the Ukrainian 'Akademik Vernadsky' Station. J EPMA. 2016;7(1):1-19.

## **GENDER RELATED EEG MARKERS OF BURNOUT (RESISTANCE STAGE FORMATION)**

**S. Mushta<sup>1\*</sup>, D. Harmatiuk<sup>1</sup>, A. Popov<sup>1</sup>, J.M.A. Ferreira<sup>2</sup>, B. Palamar<sup>3</sup>, M. Makarchuk<sup>6</sup>, I. Zyma<sup>6</sup>, S. Tukaiev<sup>4,5,6</sup>**

<sup>1</sup>Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup>Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal;

<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

<sup>4</sup>Università della Svizzera italiana, Lugano, Switzerland;

<sup>5</sup>BrainPatch Ltd, Dublin, Ireland;

<sup>6</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; [simonmushta@gmail.com](mailto:simonmushta@gmail.com)

The development of burnout leads to serious mental and behavioral changes. The processes underlying burnout remain insufficiently studied. Less is known about gender differences, and it is contradictory. High levels of burnout are prevailing in women than in men. To identify the neurophysiological mechanisms of emotional burnout we aimed to examine the EEG frequencies changes relating to severity of Resistance stage of Emotional Burnout. The objects of the survey were 621 volunteers (443 women and 178 men, aged 18 to 26 years old, Mage = 18.91, SD = 1.6 years). All participants were first-fourth-year students of the Taras Shevchenko National University of Kyiv (Institute of Biology and Medicine and Faculty of Psychology) and National Aviation University (Institute of the Humanities), Kyiv, Ukraine. To determine the severity of emotional burnout 84 item Boyko's Syndrome of Emotional Burnout Inventory (SEB) was used. Psychological testing was performed before the registration of EEG. EEG was registered during the resting state (3 min, closed eyes condition). The interhemispheric and intrahemispheric average coherence across all EEG segments in all frequencies from 0.2-45 Hz was estimated. The normalized power spectral densities (PSD) were calculated on the segment from 61 to 70 seconds of recordings. The Resistance phase of emotional burnout was formed in 139 women and 42 men. The development of the Resistance stage in women includes the formation of new intrahemispheric connections mainly in the left frontal region (alpha1,2,3 subbands) and the midline fronto-central axis (Fz-Cz, alpha1,2 and theta2 subbands). In females detected increased Power Spectral Density of the alpha-rhythm reflects changes in activation of the processes of short-term memory (alpha1 subband), and attention (alpha2 subband). The PSD of beta1 subband was less expressed across the cortex except for anterior frontal areas, while beta2 subband was less decreased in the left frontal-central areas of the cortex. At the same time, in men, with the development of Resistance, new intrahemispheric connections are formed mainly in the right frontal region (alpha1,2,3 subbands). Power Spectral Density changes were described by the decreasing activation within theta1 subband in central and posterior areas. Brain activity patterns demonstrate specific gender differences, which are associated with differences in changes in attention

concentration, working memory and emotional processes during the formation of burnout.

**Keywords:** emotional burnout (Resistance stage), EEG, functional connectivity (coherence), power spectral density

## ВПЛИВ МЕКАМЕЛАМІНУ НА LCC-КАНАЛИ НЕЙРОНІВ ПУРКІНЬЄ МОЗОЧКА ЩУРІВ

С. Надтока, О. Котик, К. Проценко, А. Котлярова

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна; n.serhiy.oleks@gmail.com*

Процеси збудження у нейронах та міоцитах часто є нерозривно пов'язаними із внутрішньоклітинною  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналізацією, одним з аспектів якої є вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з внутрішньоклітинних депо. Для цього процесу необхідна наявність зворотного потоку позитивно заряджених йонів у зворотному напрямку, однак наразі невідомо, які йонні канали і за яким механізмом його опосередковують. На роль таких каналів було запропоновано високопровідні катіонні канали (LCC - large conductance cation channels) (Marchenko et al., 2005) та TRIC-канали (Trimeric intracellular cation-selective channels) (Zhou et al., 2014). Водночас роль TRIC-каналів у цьому процесі частиною авторів була поставлена під сумнів (Guo et al., 2013), оскільки кофеїн-стимульоване вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  у нокаутних за TRIC-геном мишей виявилось швидшим і більшим, ніж у мишей дикого типу. Перевірка ж гіпотези про участь LCC-каналів у цьому процесі ускладнюється відсутністю даних про їх специфічний блокатор. Пошук останнього вимагає тестування спектру речовин. У даній роботі увага фокусується на представнику блокаторів н-холінорецепторів, а саме мекамеламіні, оскільки декілька інших представників цього класу речовин раніше описані нами як модулятори активності LCC-каналів (Котик та ін., 2019).

Для дослідів використовували щурів лінії Wistar віком 3 тижні. Після виділення мозочка його фрагменти зберігали у замороженому стані у розчині такого складу (ммоль/л): калію глюконат-150, HEPES-10; HEPES-калієва сіль-10; pH=7,2 з інгібіторами протеаз, доданих згідно інструкцій виробника (cOmplete Protease Inhibitor Cocktail, Roche, Switzerland). Зразок розморожували, гомогенізували та центрифугували при 5,5 тис. об/хв впродовж 5 хвилин для відокремлення фракції ядер від решти клітинних органел. Після гомогенізації надосадову рідину зливали та замінювали на розчин на основі KCl (ммоль/л): KCl-150; HEPES-8; HEPES-калієва сіль-12; EGTA-1; pH=7,2). Ресуспендовану у робочому розчині фракцію осаду, що містила ядра клітин Пуркін'є, переносили на предметний столик мікроскопа та після повторної відмивки розчином на основі KCl, досліджували методом patch-clamp у конфігурації nucleus-attached в режимі voltage-clamp. Подальша обробка реєстрацій була здійснена у програмах Origin 2018 та Clampfit 10.7. При додаванні мекамеламіну у концентрації 1 ммоль/л за прикладеного потенціалу -40 та -60 мВ спостерігали зменшення амплітуди струму крізь LCC-канали на 18,7 і 16,8 % відповідно (n=4-5, P<0,01-0,05). За прикладеного потенціалу +40 мВ та +60 мВ амплітуда струму за дії мекамеламіну у концентрації 1 ммоль/л, навпаки, зазнавала незначного, але достовірного збільшення (n=4, P<0,05). Ймовірність перебування каналів у відкритому стані ( $P_o$ ) за концентрації діючої речовини 1 ммоль/л зменшилась наполовину (n=3) порівняно з контрольними значеннями за прикладеного потенціалу -40 мВ. За дії досліджуваної речовини спостерігали також миготіння LCC-каналів. На підставі вищезазначеного можна зробити висновок, що мекамеламін (1 ммоль/л) можна розцінювати як блокатор LCC-каналів, котрий одночасно спричиняє три ефекти - миготіння, зменшення амплітуди струму крізь LCC-канали, зменшення їх  $P_o$ . Порівняно з раніше описаними нами блокаторами LCC-каналів (Котик та ін., 2019), мекамеламіну притаманна більш виражена дія, ніж гексаметонію та  $\alpha$ -конотоксину, і його дія є подібною до такої у рокуроній броміду, який

також спричиняє зниження  $P_o$ , а також до піпекуроній броміду, який за такої ж концентрації спричиняв зниження амплітуди LCC-каналів на 50 %.

**Ключові слова:** LCC-канали, нейрони Пуркінє, петч клемп, мекамеламін.

Подяки: Дослідження виконано за часткової підтримки гранту на виконання проєктів науково-дослідних робіт (НДР) молодих учених НАН України (2021–2022 рр.) (конкурсний проєкт «Фармакологічна чутливість та експресія катіонних каналів великої провідності у ядрах клітин різного типу»); номер держреєстрації 0121U112012. Частина матеріалів закуплена завдяки спонсорській допомозі п. Шоти Хаджишвілі.

## **ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ПОТЕНЦІАЛИ ДІЇ НЕЙРОНІВ ВЕРХНЬОГО ШИЙНОГО ГАНГЛІЯ У ЩУРІВ**

**А.О. Настенко, О.Е. Пурнинь, М.С.Веселовський**

*Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; e-mail: aurum197@bigmir.net*

Діабетична автономна нейропатія є одним з найчастіший ускладнень, пов'язаних з цукровим діабетом (ЦД). По частоті виникнення вона поступається лише діабетичній периферичній полінейропатії та може призводити до тяжких порушень здоров'я пацієнтів що страждають на ЦД [1]. Верхній шийний ганглії (ВШГ) являючись частиною симпатичної нервової системи, за рахунок своєї функціональної простоти та зручного анатомічного розташування є типовим об'єктом для вивчення патологічних змін. Відомо, що ЦД викликає нейрональні порушення у ВШГ, впливаючи на збудливість нейронів та на синаптичну передачу до них [2]. Знижується активність  $Na^+K^+$ -АТФази мембрани його нейронів [3]. Однак, загальний механізм діабетичних порушень в нейронах ганглія, що призводить до виникнення автономної нейропатії, залишається не до кінця вивченим. Тому метою роботи було дослідити вплив стрептозотоциніндукованого ЦД на активні властивості мембрани нейронів ВШГ у щурів. До експерименту відбирали щурів із ЦД на 4-му та 12-му тижні після ін'єкції стрептозотоцину, розділяючи на відповідні групи. В роботі досліджували характеристики потенціалів дії (ПД), що реєструвалися методом мікроелектродних відведень від нейронів ВШГ у відповідь на безпосереднє електричне подразнення. Було виявлено, що за умов ЦД амплітуди ПД нейронів ВШГ зменшувалися внаслідок зниження овершута, який становив  $38,4 \pm 1,5$  мВ в контролі,  $37,9 \pm 1,6$  мВ на 4-му тижні після ін'єкції стрептозотоцину, та  $32,3 \pm 2,0$  мВ а на 12-му тижні. Поріг збудження при цьому статистично не змінювався, і становив  $-23,8 \pm 0,9$  мВ в контролі,  $-23,4 \pm 1,0$  мВ та  $-24,2 \pm 0,9$  мВ у відповідних групах. Мембранний потенціал спокою також статистично не змінювався і становив  $-48,8 \pm 1,1$  мВ у контролі,  $-49,9 \pm 1,6$  мВ та  $-49,1 \pm 1,3$  мВ після ін'єкції. Однак реобаза зростала і становила  $180 \pm 20$  пА у контрольних щурів,  $190 \pm 21$  пА у щурів на 4-му тижні, та  $280 \pm 25$  пА на 12-му тижні після ін'єкції. Швидкість спаду ПД достовірно знижувалася, на  $3,8$  мВ/мс на 4-му тижні та на  $3,6$  мВ/мс на 12-му тижні відносно контролю. Швидкість наростання ПД зменшувалася, на  $13,8$  мВ/мс на 4-му та на  $21,5$  мВ/мс на 12-му тижні відповідно. Ці відмінності можуть бути обумовлені результатом змін у присутності різних типів іонних каналів, зменшенням кількості функціональних  $Na^+$  та  $K^+$  каналів або зниженням активності  $Na^+K^+$ -АТФази на пізніх стадіях ЦД. Отже, функціональні порушення нейронів ВШГ щурів проявлялися на достатньо пізніх етапах ЦД. Вони свідчать про те, що ВШГ є важливою мішенню патофізіологічних порушень, що обумовлені ЦД.

**Ключові слова:** верхній шийний ганглії; діабетична автономна нейропатія; стрептозотоциніндукований цукровий діабет; потенціал дії.

Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. Am Fam Physician. 2016 Aug 1;94(3):227-34.

Campanucci V, Krishnaswamy A, Cooper E. Diabetes depresses synaptic transmission in sympathetic ganglia by inactivating nAChRs through a conserved intracellular cysteine residue. *Neuron*. 2010 Jun 24;66(6):827-34.

Silva-Dos-Santos NM, Oliveira-Abreu K, Moreira-Junior L, Santos-Nascimento TD, Silva-Alves KSD, Coelho-de-Souza AN, Ferreira-da-Silva FW, Leal-Cardoso JH. Diabetes mellitus alters electrophysiological properties in neurons of superior cervical ganglion of rats. *Brain Res*. 2020 Feb 15;1729:146599.

## INCREASED OXIDATIVE/NITROSATIVE DAMAGE IN THE BRAIN OF DIABETIC RATS UNDER METFORMIN MONOTHERAPY

Larysa Natrus, Yuliia Klys, Yuliia Osadchuk, Nataliia Onyshchenko, Hanna Zajchenko

*Department of Modern Medical Diagnostic and Treatment Technology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: Yulya.klys@ukr.net*

**Background:** Complications of various organs associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are closely related to the formation of reactive oxygen species (ROS). Disorders of oxidant/antioxidant balance is especially dangerous for brain neurons, as it induces apoptosis reactions, which leads to neuronal damage. Metformin is a well-known hypoglycemic drug. The effect of metformin on the state of brain neurons in the setting of T2DM is being actively studied. The aim of the study was to investigate the degree of oxidative/nitrosative damage in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus treated with metformin. **Methods:** The experimental model of T2DM was reproduced in male Wistar rats by dietary loading on the basis of pork fat and fructose for 3 months, followed by a single induction with streptozotocin. The animals were divided into control (healthy rats); rats with T2DM and no further therapy; rats with T2DM that received metformin. Ventromedial hypothalamus samples were analyzed by transmission electron microscopy, gas-liquid chromatography, Western blotting, RT-PCR and electron paramagnetic resonance. This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation programme under Grant Agreement no. 871072. **Results:** The level of nNOS in the brain tissue of animals with T2DM was 3.77-fold increased compared to control. In T2DM rats supplemented with metformin, the level of nNOS was 4.59-fold elevated. Analysis of nNOS mRNA expression in brain tissue of rat showed that nNOS mRNA was increased in T2DM group compared to the control group, but did not reach statistical significance. The introduction of metformin led to an increase in nNOS mRNA. The rate of generation of superoxide radicals (SR) in the brain tissue of T2DM rats increased 2.1-fold compared to control rats. In T2DM rats treated by metformin, the level SR was not significantly affected. We found, that level of 8-oxoguanine in the brain tissue of rats with T2DM increased by 2.6-fold compared to the levels in control rats. The supplementation with metformin did not significantly affect the level of 8-oxoguanine. It has been established that the development of T2DM is characterized by a change in the distribution of fatty acids (FA) compared to the control group: a 1.7-fold decrease in polyunsaturated (PUFA), a 1.3-fold decrease in unsaturated (USFA) (P=0.028), and a 1.4-fold increase in saturated (SFA). Treatment with metformin reduced the content of SFA, but increased the content of PUFA and USFA even more than the control levels. Using electron microscopy we found that in case of diabetes mellitus most mitochondria have damaged structural organization, which is associated with both swelling of the matrix of these organelles and destruction of cristae. The influence of pharmacological supplementation metformin led to the normalization of neuronal architecture almost to the control stage with improvement of all altered parameters. However, the administration of metformin was accompanied by a visible accumulation of lipofuscin granules in the cytoplasm of VMH neurons.

**Conclusion:** We have shown an increase in the oxidative stress markers, fatty acidic disorders and damaged structural of organization mitochondria in ventromedial hypothalamus samples of diabetic rats. Metformin monotherapy did not improve these parameters. Thus, such diabetes therapy requires enhanced protection of brain tissue from the harmful effects of ROS.

**Keywords:** Diabetes mellitus, metformin, oxidative/nitrosative stress

## **РОЛЬ ПРОТЕЇН ФОСФАТАЗИ A2 (PP2A) В КЛІТИННІЙ СИГНАЛІЗАЦІЇ ТА НЕЙРОГЕНЕЗІ**

**Невмержицька Н. М.**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна*

**Вступ.** Баланс фосфорилування/дефосфорилування сигнальних молекул є ключовим моментом у регуляції клітинної сигналізації. Даним процесом керують два класи ферментів: протеїнкінази і протеїнфосфатази (Javadpour P 2019). По даним деяких авторів цей баланс в більшій мірі залежить від дефосфорилування, і тому вважається, що протеїнфосфатази є більш домінуючими в підтримання балансу стану фосфорилування білків-мішеней у фізіологічних умовах (Alonso A, 2004, Mustelin T 2007, Javadpour P 2019). Дана робота присвячена одній з протеїнфосфатаз: протеїнфосфатазі A2. **Результати.** Протеїнфосфатази - це ферменти, що видаляють фосфатну групу з фосфорильованих амінокислотних залишків білків-субстратів (Hassan 2024, Seok 2021). Протеїнфосфатаза 2A (PP2A) - є повсюдно експресованою, життєво важливою для клітинної системи, серин/треонінфосфатазою (Nematullah 2018, Park et al. 2016), що бере участь у регуляції клітинної сигналізації (Amin, P.,2022) та фізіології, у тому числі у функціонуванні та розвитку мозку (Verbinnen, I.,2021), включаючи виживання клітин, відповідь на пошкодження ДНК, дефосфорилування тау, проліферацію і апоптоз тощо (Perrotti, D 2013, Verbinnen, I.,2021, Nematullah, M. 2017). PP2A являє собою гетеротример, що складається з структурної субодиниці A, каталітичної субодиниці C і варіабельної регуляторної субодиниці B (Janssens V., 2001). Має 4 сімейства субодиниць B, B, B', B'' і B''', але тільки одна присутня у кожному голоферменті (Mayer-Jaekel R.E., 1994, Leslie, S. N.,2019). У межах 4 сімейств субодиниць B також є кілька ізоформ. Наприклад, сімейство B' кодується 5 генами (B'α, β, γ, δ або ε) з кількома варіантами сплайсингу (β1 і β2) (Janssens V., 2001, Leslie, S. N.,2019). На додаток до варіацій у субодиницях B, субодиниці A і C також мають форми α та β, кожна з яких кодується різними генами (Janssens V., 2001). Специфічність PP2A також залежить від розташування білка і складу субодиниць (Slupe A.M. 2011, Leslie, S. N.,2019). Різноманітність форм PP2A та його регуляторів мають вирішальне значення для оптимальної ферментативної функції складної мережі сигнальних молекул, що забезпечують належний баланс фосфорилування/дефосфорилування сигнальних молекул, а також можуть бути мішенями для регуляції функціонування PPA2 (Leslie, S. N.,2019). Численні можливості збірки голоферменту PP2A з різними компонентами його ізоформ також дають йому можливість бути активатором або інгібітором в різних сигнальних шляхах (Nematullah, M. 2017). PP2A широко поширена в головному мозку ссавців, більше того, експресія PP2A в мозку є найвищою серед серинфосфатаз (Nematullah 2018), а порушення регуляції її клітинних функцій пов'язано з онкогенезом (Bryant, J. P 2021). PP2A ідентифіковано як основну фосфатазу, яка регулює нейрогенез і нейродегенерацію (Nematullah, M. 2017). PP2A регулює нейрогенез за рахунок дефосфорилування білків і протеїнкіназ, включаючи GSK3β, Akt, кальмодулінкіназу II (CamKII), (CRMP2), Dock6 і тау тощо (Miyamoto Y 2013 Kamat PK 2014, Nematullah, M. 2017). Підтверджено, що PP2A добре експресується в дистальних аксонах нейронів гіпокампу [Liu D 2010]. Гіпокамп - це область мозку, де нейрогенез відбувається протягом усього життя

(Nematullah, M. 2017). PPA2 добре експресується в нейронах на ранніх етапах нейруляції. Він переважно розташовується в дистальних сегментах аксонів та активує їх ріст (Zhu, L.Q. 2010). Модуляція активності PPA2 при спинальній травмі активує ріст аксонів та функціональне відновлення, опосередковано, шляхом дефосфорилування в тому числі CRMP2 (collapsin response mediator protein-2) і може бути важливою та ефективною терапевтичною стратегією у пацієнтів з такою патологією. Висновки. Контроль експресії PP2A або її субодниць може бути мішенню для розробки нових фармакологічних препаратів, що можуть бути ефективними при нейродегенеративній та паранеопластичній патології.

**Ключові слова:** протеїнфосфатаза 2A, нейрогенез і нейродегенерація, клітинна сигналізація

## **MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN REPRODUCTIVE ORGANS OF FEMALE MICE AFTER SPINAL CORD INJURY**

**Yu. A. Nesterenko<sup>1</sup>, R. A. Moskalenko<sup>2</sup>, O. A. Rybachuk<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Bogomoletz Institute of Physiology, NASU, Kyiv, Ukraine;*

<sup>2</sup>*Sumy State University, Sumy*

<sup>3</sup>*Institute of Genetic and Regenerative Medicine, M. D. Strazhesko National Scientific Center of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine, NAMSU, Kyiv, Ukraine; rbk@biph.kiev.ua*

Spinal cord injury (SCI) is currently considered one of the most difficult conditions that people can experience. More than 130 million people around the world injure the spinal cord (SC) annually: the ratio of men to women is 2:1. In addition, one of the consequences of SCI is the violation of functions of the reproductive organs, both in men and in women. However, even experimental data on the influence of SCI on the morphofunctional state of rodent reproductive organs have not yet been sufficiently accumulated. Therefore, our study aimed to evaluate morphofunctional changes in the organs of the reproductive system of female mice after SCI. The research was conducted on female FVB mice, aged 2-3 months, weighing 22-26 g; the injury model is a left-sided hemisection (LSH) of SC at the lower thoracic region (T9-T11). Histological evaluation of slices of female reproductive organs (uterus and ovaries) for the 1st week, 1st, 3rd, 6th and 12th months of the post-traumatic period was carried out by staining with hematoxylin-eosin according to the standard method. At the 1st week after LSH of SC, it was observed that the uterus of female mice was slightly enlarged, compared to the uterus of control animals; the ovaries of the experimental animals had a normal structure, namely, they contained follicles and Graafian vesicles. As early as in the 1st month of the post-traumatic period in females, it was established that the uterus was of normal structure, however, there were signs of hyperplasia and cystic changes of the endometrium; in the ovaries, the presence of yellow bodies, morphologically similar to those during a normal menstrual cycle, was observed. At the 3rd month after LSH of SC, the ovaries of animals were also of a normal structure and contained mature follicles with eggs; the uterus had a normal structure and normal proliferative activity of endometrium was observed. Even at the 6th and 12th months of observation in the reproductive organs of experimental females, only minor changes were revealed (compared to the control animals), namely: the ovaries were of a normal structure with a predominance of primordial follicles and the presence of a small number of follicular cysts; the uterus of such animals had minor cystic and inflammatory changes of the endometrium. Therefore, even in the long term after SCI, female mice showed only minor dystrophic and dysfunctional changes in the reproductive organs, particularly cystic changes in the ovaries and endometrium of the uterus.

**Key words:** spinal cord injury, reproductive organs, ovaries, uterus, endometrium, inflammation, cystic changes



## BIOLOGICAL TISSUES DIFFERENT TYPES RECOGNITION BY USING NEURAL NETWORK METHODS FOR MRI DATA

V.M. Morozov, A.V. Netreba

*Faculty of Radiophysics, Electronics and Computer Systems;  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, e-mail: fffgfff12321@gmail.com, avn@univ.kiev.ua*

Region segmentation for medical tissue imaging is an important image processing technique that enables the isolation of different structures for further analysis. This process has been enhanced by neural networks and deep learning, which have revolutionized medical image processing. These technologies automate previously labor-intensive tasks, accelerating disease diagnosis and enabling better monitoring and treatment planning. This paper focuses on the recognition of brain tissue types (gray matter, white matter, cerebrospinal fluid) using MRI data, with an emphasis on optimizing neural network hyperparameters for efficiency and accuracy. The goal of this study is to distinguish gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid from MRI data. Optimizing the U-Net neural network, widely used in medical image segmentation, is essential for enhancing training speed, accuracy, and resource efficiency, with various hyperparameters tested to find the best configuration for the dataset. We used a neural network consisting of an input layer, multiple hidden layers, and an output layer, following the U-Net architecture. Optimizers, including Adam and stochastic gradient descent (SGD), were compared for their efficiency in adjusting learning rates during training. We also tested different batch sizes and activation functions, specifically rectified linear unit (ReLU) and hyperbolic tangent (Tanh), to identify the optimal configuration for the task. The dataset consists of 3D MRI scans, and we evaluated the model using the Mean Squared Error (MSE) and Pearson Correlation Coefficient (PCC) to assess segmentation accuracy. Our experiments showed that using smaller batch sizes, particularly 6 samples, improved model accuracy while reducing memory usage, as it allowed the model to gain more detailed information from each typical MRI brain sample. Optimizer Adam outperformed SGD in generalization, reaching high accuracy quickly in early training phases. Its robustness against local minima was especially advantageous, leading to better validation accuracy even with less smooth growth curves. While Tanh initially had slightly higher accuracy, ReLU ultimately performed better over time. ReLU allowed for faster computation and more stable training, with the Pearson correlation increasing from 0.76 to 0.98 and epoch time dropping from 110 to 104 seconds over 22 epochs. Tanh showed a correlation increase from 0.79 to 0.97, with epoch time decreasing from 185 to 109s. The optimal configuration for this task includes a batch size of 6 samples to balance speed and accuracy, the Adam optimizer for faster convergence and better generalization, and the ReLU activation function to enhance network stability.

**Keywords:** Neural Networks, MRI, segmentation, U-Net, Adam, ReLU.

N. V. Gorbovtsova, A. V. Netreba, “Deep learning approaches for neuroimaging data denoising by autoencoder implementation”, *Fiziologichnyi Zhurnal*, 2022; 68(3S): 1-61.

Tripathi Prasun, Bag Soumen,- “CNN-DMRI: A Convolutional Neural Network for Denoising of Magnetic Resonance Images”, *Pattern Recognition Letters*, 2020, p. 135(6).

## МЕТОД ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПРОСТОРОВИХ КЛАСТЕРІВ ГЛЮЦИТІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ЯКИЙ ВИКОРИСТОВУЄ АЛГОРИТМ ТРИАНГУЛЯЦІЇ ДЕЛОНЕ

О.Г. Ніконенко

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, НАН України, м. Київ; agn@biph.kiev.ua*

Розроблений метод аналізу просторового розподілу клітин, який використовує алгоритм триангуляції Делоне. Метод застосовується в контексті кластерного аналізу, коли критерієм при-

належності до кластеру є евклідова відстань між об'єктами. Перший етап аналізу передбачає побудову графу Делоне на виборці вершин, що відповідають центроїдам профілів клітин. На другому етапі ребра графа, довжина яких перевищує обране значення порогу, видаляються. Внаслідок цієї операції утворюються підграфи, так звані квазі-клаки - підмножини вершин, з'єднаних щонайменше одним ребром. Вважається, що ці підграфи відповідають просторовим кластерам клітин. Порогове значення підбирають інтерактивно, враховуючи розміри клітин, що аналізують. Метод був втілений у комп'ютерній програмі DelClust01, написаній на мові Object Pascal у середовищі з відкритим кодом Lazarus (версія 2.2.0). Програма працює в операційній системі Linux. Як вхідні дані програма використовує координати центроїдів профілей клітин. Ефективність методу була досліджена в аналізі популяції астроцитів тканини компактної частини чорної субстанції (кЧС) дорослих щурів-самців лінії Вістар. Ротенон у дозі 12 мкг стереотаксично вводили тваринам у зону лівої кЧС. Через 14 діб після інфузії щурів транскардіально перфузували 4%-м формальдегідом та 2,5% глютаральдегідом. Фронтальні вібротомні зрізи головного мозку зневоднювали та заключали в епон. Напівтонкі зрізи фарбували толуїдиновим синім. Координати центроїдів профілів клітин визначали на цифрових мікрофотографіях за допомогою програми ImageJ. З попередніх досліджень було відомо, що ротенон-залежна реорганізація тканини мозку пов'язана зі збільшенням кількості астроцитів. Оскільки ці клітини функціонують як мережа, можна було очікувати, що їх колективна реакція на пошкодження тканини кЧС викличе зміни у їх просторовому розподілі. У якості експериментальної зони розглядали тканину лівої кЧС, куди здійснювали інфузію ротенону, а контрольною зоною вважали тканину контрлатеральної, правої кЧС цієї ж тварини. Тенденцію астроцитів до утворення просторових кластерів визначали за частотою та розміром кластерів. Порогове значення (30 мкм) для видалення окремих ребер графу Делоне було визначено у попередніх дослідженнях. Аналіз показав, що частка одиночних клітин, які не входили до складу кластерів, складала 62,6% у контрольній та 69,4% - в експериментальній зоні. Просторовий розподіл астроцитів в експериментальній зоні демонстрував більш високу ступінь групування астроцитів, у порівнянні з контрольною зоною. Це було характерно для більшості розмірних класів кластерів. Дослідження показали спроможність запропонованого методу та відповідної комп'ютерної програми ідентифікувати зміни у просторовому розподілі гліоцитів. Запропонований метод дозволяє виявляти просторові кластери клітин та кількісно аналізувати просторову динаміку популяцій гліоцитів в процесі ротенон-залежної дегенерації тканини чорної субстанції. Його застосування дозволяє оптимізувати ротенонову модель геміпаркінсонізму щодо вивчення нейрон-гліальних взаємодій на ранніх етапах дегенерації дофамінергічних нейронів. Метод має переваги перед методом радіального розподілу у тому, що його параметрам властиві більша стабільність та дискримінантна сила, а перед методом мозаїк Вороного в тому, що він не залежить від розмірів тестового вікна.

**Ключові слова:** астроцити, комп'ютерна морфометрія, триангуляція Делоне

## **SOME MARKERS OF APOPTOSIS AND PROLIFERATION IN ENTEROCYTES OF DIABETIC RATS AFTER METFORMIN TREATMENT**

**Yuliia Osadchuk, Maryna Zelinska, Petro Chernovol, Mykola Gebura, Artem Kushnir, Yuliia Klys**

*Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: Yulya.klys@ukr.net*

**Background:** Persons with type 2 diabetes (T2DM) have an increased risk of developing multiple complications, including those from the gastrointestinal tract. Metformin is a first-line hypoglycemic drug for patients with type T2DM. It is known that metformin treatment is associated with intestinal complications. The influence of metformin on the regulation of various molecular processes in the

cells of the small intestine is still being actively studied. The aim of the study was to investigate the apoptotic and proliferative processes markers in the small intestine of rats with T2DM on the background of metformin monotherapy. **Methods:** Methods: Male Wistar rats were divided: control group; T2DM (3-month high-fat diet followed by streptozotocin injection of 25 mg/kg of body weight); T2DM + metformin (60 mg/kg, 14 days, orally). Western blotting and scanning electron microscopy were performed. **Results:** We measured the protein levels of the major players—Bax, Bcl-X, caspase-3 and Ki67 in the duodenum of diabetic rats and after administration of metformin. The Bax content in the small intestine of diabetic rats was unchanged compared vs. control animals, the appointment of metformin led to a decrease in its content by 45%. We were not able to identify antiapoptotic Bcl-X protein in the duodenum by western blotting. In the T2DM group, there was no changes detected in the p17 subunit level, while procaspase-3 content slightly declined compared to the control by 21%. Metformin did not affect the levels nor procaspase-3 neither p17 subunit compared vs. control. We found that diabetes and treatment with metformin led to a decrease in Ki67 content compared to the control rats: by 38.8% in the T2DM rats, by 42.7% in the metformin group. Electron microscopic examination revealed a slight increase in the size of cristae and the cristae volume density in mitochondria of enterocytes in the T2DM group compared vs. the control animals. Morphometric analysis also showed a tendency to an increased cristae volume density after metformin. **Conclusion:** We observed T2DM-induced profound changes in small intestine: impaired ultrastructure of mitochondria, increased cristae volume, and decreased level of proliferative marker Ki67, while the apoptotic ones were unchanged. Since T2DM treatment may take a long time, it is necessary to improve therapeutic strategies with a focus on the target organs including intestine. **Keywords:** type 2 diabetes mellitus, small intestine, diabetic intestinal complications, apoptosis, proliferation.

## МЕХАНІЗМИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОСТІШЕМІЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ ПОПЕРЕДНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОПАРГІЛГЛІЦИНУ І L-ЦИСТЕЇНУ У ЩУРІВ

I. Ю. Охай, Р.А. Федічкіна, Ю.В. Гошовська

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, м. Київ; iokhai@ukr.net*

Загальновідомо, що лєвова частка пошкоджєнь вїд припинєння кровотоку серцевою тканиною припадає на етап його вїдновлення. Ранїше ми показали, що попереднє внутрїшньочеревинне застосування комбїнації DL-пропаргїлгліцину (PAG, 11,3 мг/кг) та L-цистеїну (120 мг/кг) забезпечує повне вїдновлення функції серця на ішемїчно-реперфузїйній моделї у дорослих щурїв (лїнії Вїстар, вїком 6 мїсяцїв) [1]. Метою нашої роботи було з'ясувати можливі механїзми забезпечення попередження постїшемїчних пошкоджєнь. Попереднє введення PAG+L-цистеїн за 40 і 30 хв до декапїтації вїдповїдно достовїрно збїльшувало рївень вїдновленого глутатїону на 14 %,  $P < 0,01$  у тканинах їзольованого за Лангендорфом серця пїсля 15 хвїлинної перфузїї. На цьому тлї пїдвищилась на 14,5 %,  $P < 0,001$  величина мембранного потенціалу мїтохондрїй ( $\Delta\psi_m$ ) вїдїлєних ультра-центрифугуванням на 10 хв реперфузїї пїсля 20 хв їшемїї. проти постїшемїчної групи без введення (в якостї субстрату для дїхання застосовувався сукцинат Na, вимїрювали рївень  $\Delta\psi_m$  за допомогою електроду селективного до лїполїтичного катїону TRMP+). Яким чїном попередня ендогєнна стимуляція синтезу глутатїону забезпечила не просто вїдсутнїсть дисипації  $\Delta\psi_m$  пїд час реперфузїї, а й таке його пїдвищення? По-перше безпосереднїм виконанням вїдновленого глутатїону своїх антиоксидантних функцій вїдновленням пероксиду водню та гїдропероксїдїв лїпїдїв ферментами родини глутатїонпероксидаз (рївень генєрації  $H_2O_2$  знизився на 57,5 %,  $P < 0,01$ ). По-друге шляхом

пригнічення вироблення АФК (рівень утворення супероксидного радикалу знизився на 62,4 %,  $P < 0,001$ ). Останнє можливо непрямо через дію GSH на обернені посттрансляційні модифікації білків, зокрема цикла Кребса і електрон-транспортного ланцюга, для балансування окисно-відновного стану мітохондрій шляхом S-глутатіонування/деглутатіонування. Так ми показали, що група з введенням PAG+L-цистеїну входить у ішемію зі збільшеним тотальним рівнем глутатіонування тканин серця на 13,9 %,  $P < 0,01$  проти групи без стимуляції синтезу глутатіону. Така комбінована антиоксидантна дія PAG+L-цистеїн сприяла зміщенню кривої протонного витоку на внутрішній мітохондріальній мембрані при реперфузії вправо  $P < 0,05$  (крива залежності одночасного споживання кисню від величини  $\Delta\psi_m$  при титруванні малонатом натрію II дихального комплексу мітохондрій на фоні блокування I дихального комплексу ротеконом). Це свідчить про збільшення ефективності роботи електрон-транспортного ланцюга мітохондрій. Таким чином, стимуляція ендогенного синтезу глутатіону при попередньому введенні PAG+L-цистеїну на фоні ішемії-реперфузії збільшувала мітохондріальний мембранний потенціал, покращувала ефективність дихального ланцюга мітохондрій, нормалізувала окисно-відновний баланс у тканинах серця шляхом як прямої антиоксидантної дії відновленого глутатіону так і комплексного впливу S-глутатіонування на білки тканин серця у щурів.

**Ключові слова:** глутатіон, глутатіонування, ішемія-реперфузія, мітохондріальний мембранний потенціал

1. Goshovska Y, Fedichkina R, Balatskyi V, Piven O, Dobrzyn P, Sagach V. Induction of Glutathione Synthesis Provides Cardioprotection Regulating NO, AMPK and PPAR $\alpha$  Signaling in Ischemic Rat Hearts. *Life*. Jun 29;11(7):631. Cited in PubMed; PMID 34209822.

Дослідження виконано за фінансової підтримки Національного фонду досліджень України [грант № 2021.01/0210].

## **СКОРОТЛИВИ РЕАКЦІЇ ВОРІТНОЇ ВЕНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ДОФАМІНУ** **О.М. Пасічніченко**

*Кафедра фізіології та анатомії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; pasichnichenko@kpi.ua*

**Мета роботи.** З'ясувати механізми впливу дофаміну на вазомоторні реакції ізольованих препаратів ворітної вени (ВВ) печінки щурів. **Методи і матеріали.** Дослідження були проведені на 30 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-250 г, у відповідності до міжнародних принципів Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються під час дослідних або інших наукових цілей. Ізольовані препарати ВВ розміщували у перфузованій підігрітим розчином Тіроде (2-2,5 мл/хв;  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ) плексигласовій камері. Реєстрацію змін тонусу гладеньком'язових клітин (ГМК) ВВ здійснювали з використанням ємнісного механоелектричного перетворювача, підсилювача постійного струму та АЦП на диск комп'ютера. Деєндотелізацію ВВ проводили сапоніном (0,5 мг/мл) впродовж 10 хвилин. Дані про силу скорочень (у міліньютонках – мН) у роботі подано у вигляді  $M \pm SD$ . Відмінності вважались статистично вірогідними при  $p < 0,05$ . У ході експериментів були використані такі фармакологічні препарати: дофамін (виробник - ВАТ «Здоров'я», Харків); блокатор тромбосансинтази та тромбосанових (Ткс) рецепторів клопідогрель (Sanofi, Франція), метоклопрамід (ВАТ «Здоров'я, Харків) та сапонін (Merk, Німеччина). Вказані речовини подавали до препаратів ВВ по проточній системі. **Результати та їх обговорення.** Дофамін викликав залежне від концентрації скорочення ВВ. При концентрації дофаміну  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л амплітуду тонічного скорочення становила  $3,1 \pm 0,4$  мН ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ). Деєндотелізація препаратів ВВ сапоніном пригнічувала скорочення на 54 відсотки. Отже, вплив дофаміну на скорочувальну

активність ворітної вени великою мірою опосередковується ендотелієм. У наступній серії дослідів підвищення тонуусу ВВ з інтактним ендотелієм, викликане дофаміном ( $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л), у контролі становило  $3,8 \pm 0,73$  мН ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ). Аплікація клопідогрелю, у порівнянні з контролем, викликала вірогідне пригнічення скоротливої активності ВВ на 33%. Отримані результати свідчать про часткове опосередкування тромбоксаном ендотеліального походження підвищення тонуусу ВВ, зумовленого дофаміном, шляхом активації тромбоксанових рецепторів на мембрані ГМК вени. Однак, оскільки Ткс-рецептори може також блокувати попередник тромбоксану простагландин  $H_2$  тому, цілком ймовірно, що ПГ $H_2$  задіяний у досліджуваних нами реакціях. З метою встановлення типу дофамінових рецепторів, що опосередковують дію дофаміну на ВВ, використовували блокатор D1-рецептів метоклопрамід. Попередня перфузія судинних препаратів з інтактним ендотелієм розчином блокатора D1 дофамінергійних рецепторів метоклопрамідом у концентрації  $6,8 \cdot 10^{-5}$  моль/л протягом 10 хвилин, викликала вірогідне пригнічення дофамін-індукованих ( $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л) скорочень на 37%. У контролі амплітуда скорочення під впливом дофаміну становила  $3,5 \pm 0,5$  мН ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ). Отже, дана серія експериментів виявила, що ефект дофаміну на ворітну вену печінки здійснюється із залученням D1-дофамінергійних рецепторів, ймовірно, розташованих на мембрані ендотеліоцитів.

**Ключові слова:** ворітна вена, ендотелій, сапонін, дофамін, тромбоксан, клопідогрель, метоклопрамід.

## **АПОПТОЗ ТА НЕКРОЗ В КЛІТИНАХ СЕНСОРНИХ НЕЙРОНІВ ТА НЕЙРОГЛІЇ DRG ЩУРІВ ПІСЛЯ 5-7 ДІБ КУЛЬТИВУВАННЯ**

**О.А. Петрушенко, В.В. Ганжа, М.О. Петрушенко, О.О. Лук'янець**

*Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, м. Київ; petrushenko@biph.kiev.ua*

Досліджені зміни в клітинах первинної культури нейронів DRG щурів під час культивування протягом 1-7 діб. Експерименти були виконані на клітинах, ізольованих з DRG щурів P8-12 і культивованих 1-7 діб. Сенсорна активність нейронів тестувалась методом флуоресцентної мікрокальциметрії у відповідь на прикладання деполяризуючої концентрації KCl (50 мМ) та агоніста TRPV1-каналів капсаїцину (300 мкМ). Зміни концентрації цитоплазматичного кальцію у вигляді кальцієвих транзєнтів реєстрували за допомогою флуоресцентного індикатора двовалентних катіонів Fura-2AM і флуоресцентного мікроскопа Olympus (Японія). Для виявлення клітин з ознаками апоптозу використовували подвійне фарбування барвниками Hoechst і йодидом пропідію та підрахунок виявлених клітин методом флуоресцентної конфокальної мікроскопії. Усі клітини були розділені на дві групи за тривалістю культивування: короткотривала (1-2 доби) та довготривала (5-7 діб). Слід зазначити, що при порівнянні відповідей досліджуваних клітин на 1-2 та 5-7 діб культивування виявлено відмінності в кількості кожної з груп клітин за чутливістю до капсаїцину. Група нейронів, які знаходились в умовах культури 1-2 доби зберігала властивості гостро ізольованих нейронів. На 5-7 добу культивування в нейронах відбуваються зміни, пов'язані з їх адаптацією до умов культивування. Зменшується кількість нейронів, які зберігають функціональну активність і відповідають на прикладання деполяризуючої концентрації KCl та агоніста TRPV1-каналів капсаїцину. Зменшується амплітуда та кількість викликаних дією агоністів кальцієвих транзєнтів, і уповільнюється відновлення нормальної внутрішньоклітинної концентрації кальцію після їх відмивання. Ми провели аналіз стану клітин за допомогою індикаторів апоптозу і некрозу. Було показано, що на 5-7 день культивування зменшується загальна кількість нейронів та збільшується кількість нейронів з ознаками некрозу. У той же час серед клітин нейроглії, навпаки, виявляється значно менше клітин з ознаками некрозу, але

спостерігається збільшення клітин з ознаками апоптозу. Крім того значно збільшується загальна кількість клітин нейроглиї. Це свідчить про те, що клітини нейроглиї, на відміну від сенсорних нейронів, краще пристосовуються до умов культури і зберігають як життєздатність, так і функціональну активність після 5-7 днів культивування. Таким чином, серед нейронів, ізольованих з DRG щурів P8-12 і культивованих 5-7 діб, не спостерігались клітини зі змінами, пов'язаними з апоптозом, але виявились клітини з ознаками некрозу. Натомість серед клітин нейроглиї, ізольованих з DRG щурів P8-12 і культивованих 5-7 діб, спостерігались клітини зі змінами, пов'язаними з апоптозом.

**Ключові слова:** культура нейронів DRG, нейроглія, некроз, апоптоз, флуоресцентна мікроскопія.

## **ФІЗІОЛОГІЧНА ЦІНА ТА СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ НЕЙРОМЕРЕЖ РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ**

**О.І. Подковка<sup>1</sup>, М.Ю. Макачук<sup>2</sup> Н.Б. Філімонова<sup>1</sup>, І.В. Пампуха<sup>1</sup>, М.М. Нікіфоров<sup>1</sup>, В.М. Лоза<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Військовий інститут, КНУ імені Тараса Шевченка;

<sup>2</sup>ННЦ «Інститут біології та медицини», КНУ імені Тараса Шевченка; podkovka\_olga@ukr.net

Працездатність головного мозку (ПГМ) характеризує здатність безпомилково виконувати роботу впродовж тривалого часу, здатність до кропіткої, одноманітної роботи, посидючість. ПГМ за А.Є. Хільченко визначається за показниками кількості помилок шляхом реєстрації реакцій обстежуваного на пред'явлення умовних подразників у швидкому темпі протягом декількох хвилин. Ми припустили, що тест на визначення ПГМ, особливості ЕЕГ когерентностей та індекс напруги (ІН) під час його виконання можуть бути корисними інструментами для виявлення вікових змін у діяльності мозку. Сорок сім здорових добровольців, представників різних військових професій, віком 18-54 роки, яких було поділено на три групи (І група – 18-23 роки, n=16; ІІ група – 24-34 роки, n=19; ІІІ група – 35-54 роки, n=12), проходили тести на визначення ПГМ на основі авторської комп'ютерної методики. Паралельно проводився запис електроенцефалограми (ЕЕГ) та електрокардіограми (ЕКГ) з подальшим когерентним аналізом (достовірна синхронізація вважалась для пар відведень, з медіаною  $\geq 0,7$ ) та аналізом методом варіаційної пульсометрії. Порівняльний аналіз за критерієм Манна-Уїтні виявив, що відносна кількість помилок була значуще меншою у ІІ групі, ніж у І ( $p < 0,01$ ) та не відрізнялася для І і ІІІ та ІІ і ІІІ груп ( $p = 0,39$  та  $p = 0,52$  відповідно). Отримані результати можуть бути пов'язані з тим, що військовослужбовці ІІ та ІІІ вікових груп пройшли природний відбір впродовж служби, а ті з них, хто мав недостатні рівні ПГМ при цьому відсіялись. Це вказує на те, що значення ПГМ є показником, який в більшій мірі залежить від індивідуальних особливостей ЦНС, ніж від віку. Ніяких значущих відмінностей ІН між І і ІІ, І і ІІІ та ІІ і ІІІ групами виявлено не було ( $p = 0,09$ ,  $p = 0,19$ ,  $p = 0,75$  відповідно). Когерентний аналіз ЕЕГ показав, що у всіх трьох групах була спеціалізована лівопівкульна мережа, сформована здебільшого у діапазонах тета та альфа частот. У І та ІІІ групах вона виявилась надлишковою, до того ж, у І групі мала не достатню зв'язаність, і лише в ІІ була оптимальною для досягнення найменшої кількості помилок. Ізольовані фронтальні зв'язки правої півкулі (F4Fp2 та F4F8) в І групі у тета і альфа діапазонах свідчать про надлишкову обробку зображень, на що витрачався додатковий час при виконанні тестів на визначення ПГМ. Порівняльний аналіз за критерієм Крускала-Волліса виявив відмінності у трьох групах серед зв'язків із достовірною синхронізацією у дельта діапазоні для пар відведень O2P4 та O2T6, що були наявні лише у представників ІІІ групи, у тета-діапазоні – для відведень C3Fz, P3Fz, PzFz, PzC3, PzP3, що були в усіх трьох групах та для O1P3, O2T6, наявні лише в ІІІ групі, що підтверджує дані про збільшення ролі зорової кори з віком. Серед пар відведень з достовірною синхронізацією в альфа діапазоні відмінності

у трьох групах були виявлені для PzFp1, P3Fp1 PzF3, P3Fz, P3F3, PzFz, O1Fz, PzC3, P3C3, що були наявні лише у III групі та PzP3, присутнього у I і III групах, а у бета 2 діапазоні – для зв'язку між відведеннями O1Pz, що був наявний лише у учасників II групи. Отже, виконання завдання з найменшою кількістю помилок учасниками II групи було досягнуто за рахунок оптимальної нейромережі та вищої зв'язаності мозку у тета та альфа діапазонах, що дало змогу підтримувати стабільну концентрацію уваги на монотонному завданні (тета), відсіюючи нерелевантні стимули (альфа) і спеціалізованої локальної нейромережі у бета2 діапазоні, яка окрім центральних та тім'яних ділянок (як в I і III групах) в більшій мірі залучала зорові ділянки (O1Pz, O2P4).

**Ключові слова:** працездатність головного мозку, індекс напруги, електроенцефалограма, вікові зміни.

## **ЗАСТОСУВАННЯ КОМАНДНОГО МЕТОДУ НАВЧАННЯ НА КАФЕДРІ ФІЗІОЛОГІЇ МЕДИЧНОГО ВУЗУ**

**Т.В. Попова, Л.Д. Скубицька**

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро; tatiana\_mashko@ukr.net*

Встановлено, що використання командного методу навчання на практичних заняттях з фізіології покращує засвоєння матеріалу, підвищує якість знань та мотивацію студентів до навчання. Питання мотивації студентів до навчання завжди було і є пріоритетним в нашому вузі. Серед студентів з кожним роком зростає запит на залученням саме активних методів навчання. Наприклад, одним з таких методів є - Team Based Learning (TBL), тобто командне навчання (навчання в невеликих групах). Ми практикуємо залучення цього методу на кафедрі фізіології під час практичних занять: студенти підгрупи розподіляються на три-чотири команди по 3-4 студенти в кожній, які отримують від викладача ряд ситуаційних завдань з фізіології для колективного розв'язання. Студенти кожної з команд самостійно працюють над окремими питаннями теми: дають визначення поняттям, термінам, описують етапи відповідних процесів. Після завершення студенти по чергово біля дошки представляють результати, малюють схеми, пояснюють механізми згідно їх завдання. Важливо відмітити, що можливість використання такої колективної форми засвоєння знань, умінь та навичок вкрай необхідна. Справа в тому, що в доклінічній підготовці лікарі часто зосереджені на індивідуальному отриманні знань. Порівняно зі звичним індивідуальним навчанням, навчання в команді (TBL), в основі якого лежить взаємодія з одногрупниками, надає нашим студентам унікальні можливості для прямого спостереження за професійним мисленням та поведінкою. За допомогою методу спостереження, команди можуть оцінювати та аналізувати відповіді один-одного, формувати власну стратегію пошуку правильної відповіді, оцінюючи варіанти відповідей одногрупників або робити самооцінку. На нашу думку, у студентів медичних вузів TBL сприяє формуванню навичок критичного мислення, покращує збереження та застосування знань, розвиває студентів як професійних практиків. Під час використання цього методу при викладанні різних тем курсу фізіології, викладачі оцінювали результати окремих команд, звертали увагу чи повністю висвітлені всі питання завдання, корегували неточності, при необхідності додатково пояснювали. Після надання командами відповіді проводилася дискусія за участю викладача, вирішувалися спірні питання, команди доводили правильність своїх думок, формували остаточну відповідь. Оцінювання здійснювалося на конкурентній основі: краща команда отримувала вищі оцінки. Особливо цікавим є останній етап, коли кожен студент має оцінити свій внесок у результат команди, а також внесок кожного зі своїх колег. Через декілька таких занять у студентів зникає дискомфорт під час оцінювання членів команди,

з'являються лідери, атмосфера стає дружньою і навіть веселою. Саме цей етап стимулював до виявлення та виправлення недоліків, адже від внеску кожного залежав результат всієї команди. За відгуками студентів такий формат є цікавим і стимулює до навчання. А головне – використання ситуаційних завдань чудово допомагає в підготовці майбутнього лікаря. Отже, доцільно продовжувати запровадження командних методів навчання, оскільки командна робота є важливим елементом діяльності лікаря. Для активного використання TBL перед викладачами також стоїть багато задач, які треба вирішувати: навчитися конвертувати матеріал курсу в TBL, розуміти перешкоди під час розробки модулів TBL і методи їх подолання, але зусилля того варті.

**Ключові слова:** командне навчання, активні методи, практичне заняття, фізіологія

## CALCIUMEMIA AND NEUROENDOCRINE-IMMUNE NETWORK

Popovych I.L.<sup>1</sup>, Kushneruk A.V.<sup>2</sup>, Yanchij R.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets' i.popovych@ukr.net;*

<sup>2</sup>*National Medical University, Ivano-Frankivsk, kanotoli2011@gmail.com;*

<sup>3</sup>*Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv*

**Background.** Calcium was the favorite ion of our beloved Anniversary. Therefore, the purpose of this study was to find out the relationship between calciumemia and the parameters of the neuroendocrine-immune network. **Material and methods.** The object of physiological observation were 10 men (37-69 y) and 10 women (33-76 y) with maladaptation examined twice with a weekly interval. We recorded an ECG for 7 min to assess the HRV parameters (“CardioLab+HRV”) and simultaneously quantitative EEG (“NeuroCom Standard”) monopolar in 16 loci. Among the options considered the average EEG amplitude ( $\mu\text{V}$ ), average frequency (Hz), frequency deviation (Hz), index (%), absolute ( $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ) and relative (%) PSD of basic rhythms. In addition, we calculated Asymmetry (As), Laterality Index (LI) and the Shannon’s Entropy. We determined serum levels of calcitonin, PTH cortisol, aldosterone, testosterone, and triiodothyronine (ELISA, analyzer “RT-2100C”), components of cellular (CD4, CD8, CD25, CD22, CD56 lymphocytes and their Entropy), humoral (Igg M, G, A, CIC, IL-1, IL-6), and phagocytic (activity, intensity and completeness of phagocytosis of E. coli and Staph. aureus by neutrophils) links of immunity as well as default Calcium (“Pointe-180”). **Results.** Screening revealed significant ( $|r| \geq 0.31$ ) and borderline relationships of calciumemia ( $2.0 \div 2.6 \text{ mM/L}$ ) with the parameters of EEG and HRV. Among the EEG parameters, the most numerous and exclusively positive correlations of calciumemia were found with PSD of  $\beta$ -rhythm in O1r ( $r=0.42$ ), Fp2r ( $r=0.37$ ), T3r ( $r=0.37$ ), C3r ( $r=0.35$ ), F7r ( $r=0.32$ ), T3a ( $r=0.30$ ), T4a ( $r=0.30$ ), O2r ( $r=0.28$ ) loci. Instead, correlations with PSD of  $\alpha$ -rhythm are negative: T3r ( $r=-0.38$ ), T4r ( $r=-0.36$ ), Fp2r ( $r=-0.36$ ), C3r ( $r=-0.31$ ), F4r ( $r=-0.29$ ), O2r ( $r=-0.28$ ). In addition, positive correlations with As ( $r=0.36$ ) and LI ( $r=0.32$ ) of  $\theta$ -rhythm as well as Entropy in O2 ( $r=0.32$ ), O1 ( $r=0.31$ ) and P3 ( $r=0.28$ ) loci were found. The HRV parameters are located in the next row: LFr ( $r=-0.51$ ), VLFr ( $r=0.45$ ), ULFa ( $r=0.45$ ), HFa ( $r=-0.26$ ), Entropy ( $r=-0.40$ ). However, when constructing a multiple regression model by stepwise elimination until the maximum value of Adjusted  $R^2$  was reached, only 11 variables (marked in bold) remained in it.  $R=0.912$ ;  $R^2=0.832$ ; Adjusted  $R^2=0.766$ ;  $p < 10^{-5}$ . The connections of calciumemia with other parameter sets have the following form. Endocrine: IL-1 ( $r=0.35$ ), aldosterone ( $r=-0.30$ ), triiodothyronine ( $r=-0.27$ ). Immune: Entropy ( $r=0.40$ ), Leukocytes ( $r=-0.37$ ),  $\text{CD8}^+$  ( $r=-0.33$ ),  $\text{CD56}^+$  ( $r=0.33$ ). The physiological nature of correlations between calciumemia and the activity of neurons of the central and autonomic nervous systems is evidently in the interaction of extracellular and intracellular pools of calcium ions, which is manifested in the activation of neurons that generate  $\beta$ -rhythm and the inhibition of  $\alpha$ -rhythm generating neurons.



Instead, the physiological interpretation of the links between calcemia and the release by endrocytes of aldosterone and triiodothyronine, as well as IL-1 (the source of which is also immunocytes) can be twofold. The first mechanism is the direct effect of calcium on endocrine and immune cells, as well as on neurons. An alternative mechanism consists in the mediation of neurons, the axons of which through mediators are able to influence the receptors of both endocrine and immune cells within the framework of a triune neuro-endocrine-immune network. The stated speculations are supported by the data of canonical correlation analysis. In particular, a strong correlation was found between 12 EEG parameters and HF band HRV, on the one hand, and the levels of aldosterone, triiodothyronine, and IL-1, on the other:  $R=0,843$ ;  $R^2=0,710$ ;  $\chi^2_{(39)}=72$ ;  $p=0.001$ . A somewhat weaker canonical correlation was found between the constellations of 10 EEG and 3 HRV variables and 4 immune:  $R=0,717$ ;  $R^2=0,514$ ;  $\chi^2_{(49)}=50$ ;  $p=0.040$ .

**Conclusion.** Serum calcium is closely related to neuroendocrine-immune network.

**Keywords:** calcinemia, neuroendocrine-immune network, relationships.

## IMMUNOLOGICAL HOMUNCULUS HYPOTHESIS. OUR CONFIRMATION, CORRECTION AND ADDITION

Popovych I.L., Kulchynskiy A.B.

*Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets' i.popovych@ukr.net*

**Background.** According to the Tracey KJ [2007] hypothesis, there is a structured, somatotopically organized neural network that controls specific components of the immune response through input and output communication. Such a theoretical organization is similar to the classical homunculus, which demonstrates that certain areas of the brain control certain parts of the body, and in the future it will be possible to build an “immunological homunculus”. For example, one area of the brain may control cytokine responses in the liver, while another may control the activation of T cells in the spleen or lymph nodes. Some centers may integrate information on antigen presentation, while others may integrate information on the maturation process of dendritic cells. Individual neurological domains in the central nervous system can regulate the state of general readiness of the innate immune system to respond to pathogens or damage. However, in subsequent publications of this laboratory, this hypothesis was not advanced. Under the influence of this hypothesis, our laboratory conducted research to verify it [Kulchynskiy AB, Popovych IL et al., 2016; 2017; Popovych IL et al., 2017; 2018; 2022; Popovych IL, 2024]. **Material and methods.** The object of observation were 34 men (23-71 y) and 10 women (33-76 y) with maladaptation examined twice with a weekly interval. We recorded quantitative EEG (“NeuroCom Standard”) monopolar in 16 loci and determined components of cellular (CD4, CD8, CD25, CD22, CD56 lymphocytes), humoral (Igg M, G, A, CIC, IL-1, IL-6, C-RP), and phagocytic (activity, intensity and completeness of phagocytosis of E. coli and Staph. aureus by neutrophils) links of immunity. The raw values of the variables were recalculated into Z-scores. **Results.** We found that in the putative cortical Center of B-cell of memory activation (Fp2), inhibition of the activity (as PSD relative) of neurons generating the  $\theta$ -rhythm ( $Z \pm SE = -0.26 \pm 0.12$ ) is accompanied by a decrease in the serum immunoglobulins M ( $-0.39 \pm 0.12$ ) and A ( $-0.24 \pm 0.14$ ). Center for Late Cytokine Release, by Tracey KJ [2007], is projected between the parietal and occipital loci. This is consistent with our data on the association of decreased IL-1 ( $-0.42 \pm 0.27$ ) and C-RP ( $-0.26 \pm 0.06$ ) levels with inhibition of  $\beta$ -rhythm generating neurons in the O2 ( $-0.33 \pm 0.13$ ) and P4 ( $-0.34 \pm 0.12$ ) loci, simultaneously with activation ( $0.34 \pm 0.17$ ) of  $\delta$ -rhythm generating neurons localized there. If we accept the Tracey’s hypothesis that the cortical Center of T-lymphocyte regulation is projected onto the T6 locus, it turns out that it has an inhibitory effect ( $PSDr T6-\beta = -0.25 \pm 0.12$ ) on the blood level of T-regulatory and T-cytolytic lymphocytes. At the

same time, the data obtained by us provide grounds for putting forward an alternative hypothesis regarding the upregulation of T-cells ( $0.51 \pm 0.19$  and  $0.60 \pm 0.26$ , respectively) by neurons generating  $\delta$ -rhythm, which are projected onto Fp2 ( $3.13 \pm 1.56$ ), Fp1 ( $3.14 \pm 1.59$ ), F3 ( $2.53 \pm 1.34$ ), F8 ( $7.62 \pm 3.11$ ) loci and  $\alpha$ -rhythm in F7 ( $0.29 \pm 0.12$ ) locus. Finally, our laboratory modest contribution to the concept of the immunological homunculus is a hypothesis about localization in the right occipital part of the cerebral cortex of  $\delta$ -rhythm generating neurons ( $0.42 \pm 0.17$ ) responsible for the regulation of phagocytosis (Bactericidity vs *E. coli*:  $1.64 \pm 0.39$ ; Bactericidity vs *Staph. aureus*:  $1.54 \pm 0.42$ ).

**Conclusion.** Immunological homunculus hypothesis received our confirmation, correction and addition and deserves further research.

**Keywords:** immunological homunculus, EEG, cellular, humoral and phagocytic links of immunity.

## TENSIOREGULOME AS CONSTELLATION OF NEURO-ENDOCRINE, IMMUNE AND METABOLIC FACTORS REGULATING BLOOD PRESSURE

Kozyavkina N.V.<sup>1,2</sup>, Popovych I.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets';*

<sup>2</sup>*IY Horbachevskiy National Medical University, Ternopil'; i.popovych@ukr.net; clinic@kozyavkin.com*

**Background.** Earlier we showed that the qualitative-quantitative clusters of blood pressure are very clearly different from each other by age, sex and the constellation of neuro-endocrine, immune and metabolic variables, which we called the Tensioregulome by analogy with the metabolome and the microbiome. **Materials and methods.** Under an observations were 34 males and 10 females by age 24÷76 years with chronic pyelonephritis and cholecystitis in the phase of remission. Testing was performed twice - on admission and after 7-10 days of standard balneotherapy. The main object of the study was blood pressure ("Omron M4-I"):  $107 \div 190/59 \div 118$  mmHg. We determined parameters of qEEG ("NeuroCom Standard") and HRV ("CardioLab+HRV"), levels of adaptation hormones such as cortisol, aldosterone, testosterone, triiodothyronine, calcitonin and TTH (ELISA, analyzer "RT-2100C"), electrolytes (Na, K, Ca, Mg, phosphate, chloride), lipids (TG, LD&HD LP Cholesterol), lipids peroxidation (SOD, catalase, MDA, DC) and nitrogenous metabolites (uric acid, urea, creatinine) ("Reflotron" and "Pointe-180"), components of cellular (CD4, CD8, CD25, CD22, CD56 lymphocytes), humoral (Igg M, G, A, CIC, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), and phagocytic (activity, intensity and completeness of phagocytosis of *E. coli* and *Staph. aureus* by neutrophils) links of immunity as well as microbiota faeces and electrokinetic index (EKI) of buccal epithelium. For statistical analysis used the software package "Statistica 6.4". **Results.** Retrospectively, 5 quantitative-qualitative blood pressure clusters were created according to the existing gradation by systolic BP: Low Norm (<120), Norm ( $120 \div 129$ ), High Norm ( $130 \div 140$ ), AH I ( $141 \div 160$ ), AH II (>160 mmHg). The forward stepwise program identified 42 Tensioregulome parameters as characteristic of BP clusters: 25 EEG parameters that reflect main rhythms such as delta (deviation and Power Spectrum Density in F4, T3, C3, P3 loci), theta (amplitude and PSD in F8, C4, P4, O1 loci), alpha (index, deviation and PSD in Fp2, F4, F7, T4 loci) and beta (laterality and PSD in T3, C3, O1) as well as entropy of PSD in F3, T3, T5, T6 and P3 loci; HRV-marker of sympathetic tone (LFnu), cortisol and calcitonin, 6 metabolic (serum Na, K, Mg and phosphate, K and Ca excretion) and 5 immune (IL-6, CIC and T-helper level, phagocytosis activity and intensity against *Staph. aureus*) parameters, Bifidobacteria faeces content as well as sex and age. The accuracy of patient classification is 97,7%. Another 15 parameters were found to be characteristic, but were outside the discriminant model due to duplication/redundancy of information. Both linear and non-linear correlations between the blood pressure and Tensioregulome parameters were revealed. Constellation of 15 EEG and 7 immune variables as well as uricosuria, SOD, age and sex determine systolic BP by 77,8% ( $R=0,882$ ;

$R^2=0,778$ ; Adjusted  $R^2=0,711$ ;  $F_{(20,7)}=11,7$ ;  $p<10^{-5}$ ;  $SE=10,0$  mmHg). Diastolic BP determined by sex, uricosuria, SOD, EKI, calciuria, calcitonin, TG/HDL Ch ratio as well as 3 EEG and 4 HRV variables on 72,1% ( $R=0,849$ ;  $R^2=0,721$ ; Adjusted  $R^2=0,663$ ;  $F_{(15,7)}=12,4$ ;  $p<10^{-5}$ ;  $SE=5,8$  mmHg). Caused by balneotherapy changes in systolic BP determined by changes in constellation of 13 EEG variables as well as testosterone, PTH, ULF band of HRV, SOD, catalase, TG and IgA levels on 92,2% ( $R=0,960$ ;  $R^2=0,922$ ; Adjusted  $R^2=0,837$ ;  $F_{(21,2)}=19,5$ ;  $p<10^{-5}$ ;  $SE=4,9$  mmHg). Changes in diastolic BP determined by changes in constellation of 5 EEG variables as well as testosterone, PTH, LF band of HRV, serum catalase, glucose, phosphates, IgM and bactericidity of neutrophils against *E. coli* on 84,4% ( $R=0,919$ ;  $R^2=0,844$ ; Adjusted  $R^2=0,728$ ;  $F_{(14,2)}=9,2$ ;  $p<10^{-5}$ ;  $SE=4,6$  mmHg).

**Conclusion.** The Tensioregulome allows us to reliably evaluate levels of blood pressure without measuring it with a tonometer.

**Keywords:** blood pressure, EEG, HRV, hormones, immunity, metabolome, pyelonephritis.

## RELATIONSHIPS BETWEEN GEOMAGNETIC AP-INDEX AND EEG PARAMETERS IN PATIENTS WITH DYSFUNCTION OF THE NEUROENDOCRINE-IMMUNE COMPLEX

R.G. Tserkovniuk<sup>1</sup>, A.I. Gozhenko<sup>1</sup>, T.A. Korolyshyn<sup>1,2,3</sup>, S.M. Lomeyko<sup>4</sup>, V.M. Fil<sup>5</sup>, A.S. Anchev<sup>1</sup>, W. Zukow<sup>6</sup>, R.I. Yanchij<sup>2</sup>, I.L. Popovych<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Research Institute of Medicine for Transport, Odesa;

*ruslan.urology@gmail.com prof.gozhenko@gmail.com*

<sup>2</sup>O.O. Bohomoletz Institute of Physiology of NAS, Kyiv; *i.popovych@biph.kiev.ua janchij2014@gmail.com*

<sup>3</sup>Clinical sanatorium "Moldova", Truskavets';

<sup>4</sup>Danylo Halyts'kyi National Medical University, L'viv, *svtlana.krupa@i.ua*;

<sup>5</sup>Ivan Franko Pedagogical University, Drohobych, *fillvitalij@gmail.com*;

<sup>6</sup>Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland *w.zukow@wp.pl*

**Background.** Back in 1990, Limansky hypothesized acupuncture points (AP) as polymodal receptors of the ecoceptive sensitivity system. In the process of hypothesis development in 2003 an existence of separate functional system of regulation of electromagnetic balance of organism has been substantiated and a working conception of light therapy has been formulated. Recently, we found that disturbances of the geomagnetic field cause a significant immediate modulating effect on the level of immune parameters in the blood. The data available in the literature give grounds for assumptions about the direct effect of disturbances of the geomagnetic field on immunocytes, and indirectly, through immunotropic neurotransmitters and hormones. Our hypothesis is as follows. Disturbances of the geomagnetic field are perceived by acupuncture points (APs). The information obtained is transmitted to neurons and endocrinocytes, the mediators of which, in turn, affect immunocytes. The purpose of this study is to test this hypothesis. **Methods.** The object of observation were 21 men (24-63 y) and 20 women (30-72 y) with neuroendocrine-immune complex dysfunction. We recorded the ongoing electroencephalogram (EEG) and immunity parameters. Each patient was tested twice with an interval of 4 days. Observations were carried out on 09.06. and 13.06. 2015 (13 men and 3 women), 14.09. and 18.09. 2015 (1 man and 4 women), 27-28.03. and 04-05.04. 2018 (3 men and 7 women), 28.01 and 01.02. 2019 (4 men and 6 women). Retrospectively we recorded the geomagnetic Ap-Index, i.e. the average value of deviation of the geomagnetic field strength from normal in this region (range on Earth: 35-65  $\mu$ T) on the day of testing and during the previous 7 days, using a publicly available information resource <https://www.spaceweatherlive.com/>.

**Results.** The canonical correlation between Ap-indices for 7 days before and on the day of testing, and EEG parameters is 0,886; immunity parameters is 0,921. In turn, the immune parameters are closely related to the EEG parameters ( $R=0,944$ ). **Conclusion.** Disturbances of the geomagnetic

field (Ap-index) causes a significant immediate modulating effect on the parameters of immunity as well as EEG, apparently through acupuncture points as polymodal receptors of the ececeptive sensitivity system.

Key words: geomagnetic Ap-index, acupuncture points, EEG, immunity, relationships, humans.

## **УКРАЇНСЬКІ ГІПОКСИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ПІОНЕРСЬКИЙ НАПРЯМ У СВІТОВІЙ НАУЦІ**

**А. Г. Портниченко, І. М. Маньковська**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна; port@biph.kiev.ua*

Понад 90 років тому Микола Сиротинін розпочав «вивчення впливу зниженого атмосферного тиску на організм», а в 1934 р. заснував науковий підрозділ, який нині є відділом гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Тривала історія відділу не тільки охоплює всебічне і ґрунтовне дослідження проблем гіпоксії, але й відображує науковий світогляд кількох поколінь блискучих науковців, ідеї та розробки яких були піонерськими та випередили світову науку на кілька десятиріч. Академік М.М. Сиротинін розробив класифікацію гіпоксії, вивчав порівняльні (філо- та онтогенетичні) особливості її розвитку, адаптацію до гіпоксії, патогенез гірської хвороби, вперше застосував вплив гіпоксії та кисню з терапевтичної метою. Разом з Н.В. Лауер сформулював гіпотезу про зв'язок стійкості до гіпоксії і регуляції швидкості метаболізму, процесів морфогенезу і функції структур. Н.В. Лауер і А.З. Колчинська створили концепцію кисневих режимів організму – співвідношення швидкості та інтенсивності масопереносу кисню і  $PO_2$  на етапах транспорту кисню до тканин. А.З. Колчинською було описано гіпероксичні, гіпербаричні та гіперметаболичні типи гіпоксії, створено концепцію про функціональну систему дихання, розроблено гіпокситерапевтичні підходи у медицині і спорті. Дослідження вченої та її учнів охарактеризували стадії гіпоксії навантаження, розкрили еволюційні механізми адаптації до гіпоксії та гіперкапнії, глибоководних занурень. Під керівництвом М.М. Середенка у відділі вивчали питання фізіології та патофізіології дихання, порушень транспорту і утилізації кисню, було розроблено шляхи корекції гіпоксії при респіраторній патології, крововтраті, стресі, сформульовано концепцію «стресорних легень». З 2000-х років акцентом досліджень стали механізми розвитку та компенсації гіпоксії при м'язовій активності та втомі, старінні, стресі, дефіциті дофаміну, патології дихальної та нервової систем, «антарктичному синдромі». Під керівництвом І.М. Маньковської було встановлено загальні та специфічні ознаки гіпоксичних станів у залежності від типу гіпоксії, віку, резистентності до гіпоксії; охарактеризовано молекулярно-генетичні механізми розвитку мітохондріальної дисфункції при гіпоксії і стресі, механізми сприятливої дії інтервальної гіпоксії при бронхіальній астмі, хворобах Паркінсона і Альцгеймера, підготовці спортсменів та полярних дослідників. Т.В. Серебровською було розроблено лікувально-діагностичний комплекс «Гіпокситрон». У той же час, через вузьке спрямування гіпоксичних досліджень за кордоном, у світі панувало розуміння впливу гіпоксії виключно як шкідливого. Але завдяки активній міжнародній діяльності Т.В. Серебровської, І.М. Маньковської та інших науковців, спрямованій на поширення піонерських результатів досліджень українських гіпоксистів, у світі було визнано сприятливу дію гіпоксії в нормі та при патології. Сучасні дослідження відділу розвиваються у напрямках вивчення механізмів клітинної та метаболічної протекції при гіпоксії. Отримані нові дані щодо мітохондріальних, мікроРНК-залежних і молекулярних механізмів розвитку цукрового діабету 2 типу, ішемії-реперфузії міокарда, запалення, розроблено гіпокситерапевтичні та фармакологічні підходи до їх корекції. Встановлено роль лептинових рецепторів мітохондрій у мітохондріальній дисфункції при коморбідному

перебігу запалення і метаболічних розладів. Охарактеризовані редокс-чутливі механізми відповіді таргетних генів і білків при гіпоксії, розвитку мітохондріальної дисфункції у пацієнтів з хворобою Паркінсона і цукровим діабетом 2 типу. Триває вивчення ролі гіпоксії та активації стресзалежних клітинних механізмів у процесах загоєння ран. Дослідження і розробки науковців відділу відзначені Державною премією України в галузі науки і техніки (2000) та іншими науковими відзнаками.

**Ключові слова:** М. М. Сиротинін та його наукова школа, українські гіпоксичні дослідження.

## **50 РОКІВ ВІДДІЛУ КЛІНІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

**Портніченко В.І., Левашов М.І.**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України*

В 1974 р. в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця був заснований відділ фізіології дихання, керівником якого був призначений доктор медичних наук В. Я. Березовський. В 1987 р. відділ був перейменований у відділ клінічної патофізіології. З 2017 р. відділ знову був перейменований і отримав назву відділу фізіології сполучної тканини. За 50 років свого існування відділ проводив самий широкий спектр досліджень. У відділі під керівництвом В.Я. Березовського вперше в Україні був використаний електрохімічний метод вимірювання напруження кисню в живих тканинах людини і лабораторних тварин. Було встановлено наявність індивідуальної чутливості до гіпоксії. Проведені дослідження по з'ясуванню співвідношення вроджених і набутих у процесі онтогенезу особливостей реакцій на гіпоксію. Для цього з д.б.н. Т.В. Серебровською був складений реєстр моно- та дизиготних близнюків м. Києва, і проведені їх обстеження на рівні моря та в умовах високогір'я. Ці дослідження показали, що для більшості показників генетично зумовлені риси реактивності дихальної та серцево-судинної систем відіграють домінуючу роль. Особливе значення для фізіології легень має недостатньо вивчена на той час сурфактантна система. В.Я. Березовський та В.Ю. Горчаков створили прилад сурфактометр, завдяки якому з'явилася можливість кількісних визначень активності сурфактантів. Використовуючи сучасні мембранні технології та ефект «молекулярного сита», В.Я. Березовський створив генератори штучного гірського повітря, здатні забезпечувати індивідуальне дозування нормобаричної саногенної гіпоксії. Впровадження приладів типу «Оротрон» та «Борей» в медичну практику підтвердило їх високу ефективність. Результати цього циклу робіт узагальнено в монографіях «Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата» (1988 р.), «Введение в оротерапию» (1998 р., друге видання 2002 р.) та «Природная и инструментальная оротерапия» (2012 р.). Ці дослідження дали змогу сформулювати положення про наявність двох діаметрально протилежних за ефектом дії типів кисневої депривації: саногенної гіпоксії, що сприяє здоров'ю та довголіттю людини, і патогенної гіпоксії, яка здатна зашкодити його здоров'ю. Початок космічної ери і перші орбітальні польоти людини показали, що невагомість істотно впливає на метаболізм кальцію та змінює властивості скелету. Використовуючи спеціальні режими переривчастої нормобаричної гіпоксії, В.Я. Березовський та співробітники відділу клінічної патофізіології довели, що преадаптація в межах саногенної гіпоксії здатна гальмувати розвиток алергічних станів та остеопенії бездіяльності. Технологію превентивного підвищення резистентності організму було використано в перед-польотній підготовці першого космонавта незалежної України Л. Каденюка та його дублера Я. Пустового. У відділу було створено експериментальний зразок лікувально-профілактичної інфрачервоної термокамери. Новим кроком у розвитку немедикаментозних методів профілактики та терапії багатьох захворювань була розробка кохлеарної галокамери.

Результати клінічної апробації показали, що сеанси оздоровлення виявляють високу ефективність галотерапії при реабілітації пацієнтів з донозологічними формами захворювань за наявності синдрому хронічної перевтоми, гіпертензивних реакцій, гіперсекреторних форм хронічних бронхітів. Було розроблено технологію та створено перший в Україні тричастотний біоімпедансний апарат «Остеотест» для неінвазивної діагностики стану кісткової тканини людини. Під керівництвом д.м.н. М.І. Левашова були проведені дослідження по вивченню ролі серотонінергічної системи в регуляції процесів регенерації сполучної тканини. На даний момент під керівництвом д.м.н. В.І. Портніченко у відділі вивчають перебіг опіків та опікову хворобу, експериментальну пневмонію та корекцію цієї патології новими перспективними лікарськими речовинами. На базі відділу кожні 2-3 роки регулярно проводилися Міжнародні симпозиуми “Актуальні проблеми біофізичної медицини” (1998,2000,2002,2005,2007,2009, 2012,2014,2016,2018), які користуються увагою міжнародної наукової спільноти. На даний момент їх проведення було ускладнене внаслідок епідемії ковід-19 і війни.

**Ключові слова:** В.Я. Березовський та його школа, оротерапія, полярографія.

### **ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МОЗКУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З МІННО-ВИБУХОВИМИ ТРАВМАМИ**

**Привалова Н.М., Забродіна Л.П., Бовт Ю.В.**

*Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна; [inpn\\_zabrodina@ukr.net](mailto:inpn_zabrodina@ukr.net)*

Складні механізми формування патологічних синдромів та розвитку компенсаторних процесів у військовослужбовців, що отримали мінно-вибухові травми в бойових умовах, змушує шукати нові підходи до діагностики, лікування та реабілітації постраждалих на різних етапах захворювання. Мета нашого дослідження полягала у визначенні інформативних показників, які характеризують більш або менш сприятливу динаміку функціонального стану мозку у військовослужбовців з мінно-вибуховими травмами. Були обстежені 18 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні після мінно-вибухової травми середньої тяжкості, термін після останньої травми від 3-х до 6-ти місяців, що відповідає ранньому відновному періоду, та 11 практично здорових осіб. Всі обстежені чоловіки, середній вік  $38,5 \pm 2,57$  років. Обстеження проводилося протягом 10 днів вранці. Для виконання завдань дослідження був розроблений комп'ютерний варіант теппінгу, що включав виконання завдань правою та лівою рукою в різних швидкісних режимах. Це давало змогу визначити індивідуальні показники динаміки функціонального стану мозку, а саме зміни швидкості та стабільності реагування, асиметрію реагування, тип реакції на довільне прискорення, а також дозволяло оцінити можливості адаптаційного потенціалу мозку як у здорових, так і у хворих після мінно-вибухової травми. Порівняльний аналіз показників продуктивності теппінгу в різних режимах виконання в попередній та наступний день обстеження впродовж всього періоду спостереження дозволив визначити декілька типів динаміки цього показника: адаптивний, стабільний, компенсаторний, зниження функціонального стану, виснажливий [1]. Результати дослідження показали, що у здорових осіб домінували зміни, які свідчили про покращення або достатню стабільність функціонального стану мозку впродовж всього періоду спостереження. В групі хворих з мінно-вибуховими травмами суттєво нижчий відсоток адаптивного та стабільного типів реагування, водночас при більш сприятливому перебігу процесів відновлення після мінно-вибухової травми спостерігався більший відсоток компенсаторного типу реагування, а при більш несприятливому перебігу - більший відсоток виснажливого типу. Відсутність домінування змін, які свідчили про покращення або достатню стабільність функціонального

стану мозку поряд із зростанням відсотку компенсаторного або виснажливого типів реагування свідчили про значне зниження енергетичного ресурсу у хворих з мінно-вибуховими травмами. Отримані дані можуть також свідчити про суттєве зменшення спроможності коркових регуляторних впливів на підкоркові системи неспецифічної активації в умовах навантаження, про зниження рівня процесів міжпівкульової взаємодії. Результати дослідження дають змогу корегувати методи індивідуалізованого етіопатогенетичного лікування та реабілітаційних заходів з метою профілактики ускладнень.

**Ключові слова.** Мінно-вибухова травма, моніторинг функціонального стану мозку, інформативні показники перебігу процесів відновлення.

Привалова Н.М., Забродіна Л.П., Бовт Ю.В., Сухоруков В.В. Моніторинг астеничних розладів у хворих з психоневрологічною патологією. Український вісник психоневрології. 2023;31(3): 46-52.

## **MODIFIED THROUGHPUT NINHYDRIN METHOD FOR THE QUALITATIVE ASSESSMENT OF DIETARY PROTEIN ABSORPTION IN PIG PLASMA**

**K. Pierzynowska<sup>1,2,3</sup>, K. Zaworski<sup>2</sup>, P. Wychowański, S. Pierzynowski<sup>1,3,5</sup>**

*Department of Biology, Lund University, Lund, Sweden;*

*Department of Animal Physiology, The Kielanowski Institute of Animal Physiology and Nutrition, Jablonna, Poland;*

*Anara AB, Trelleborg, Sweden Fondazione Policlinico Universitaria A. Gemelli IRCCS-Universita, Rome, Italy;*

*Department of Medical Biology, Institute of Rural Health, Lublin, Poland; Kateryna.Pierzynowska@biol.lu.se*

Protein maldigestion and malabsorption lead to malnutrition and are a feature of exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Although it is the current standard, measurement of nitrogen in stool to assess protease activity is indirect. Up to 80% of hydrolysed proteins appear in blood in the form of peptides so we developed a method to measure peptide-derived amino acids in plasma as a relevant measure of proteolysis, verified its accuracy, precision, and linearity, and validated it in a porcine model. We modified a ninhydrin method. Large proteins were eliminated from plasma with 10 kDa-cut-off centrifugal filters. Free and total amino acids were measured in permeate before and after its hydrolysis. Peptide-derived amino acids were quantified by subtracting free amino acids from total amino acids. We verified the method in vitro and by comparing results in healthy and EPI pigs. The accuracy of the analysis was close to 100%, with excellent precision (mean relative standard deviation for low, medium and high amino acid levels=0.88%) and with stringent linearity ( $r^2=0.986$ , %RE =5.23). The high-throughput ninhydrin method detected levels of peptide-derived amino acids in vivo with maximal changes seen approximately 2 hours postprandially in young pigs. The AUC and C<sub>max</sub> were significantly higher in healthy compared to EPI pigs ( $p=0.0026$  and  $p=0.0037$ , respectively). The high-throughput ninhydrin method is a sensitive, reliable, and practical method for the estimation of dietary peptide-derived amino acids. This assay endpoint could serve as a direct biomarker of protein digestion and absorption.

**References:** Kateryna Pierzynowska, Kamil Zaworski, Piotr Wychowański, Janine Donaldson, Jarosław Woliński, Drucy Borowitz, Robert Gallotto, Stefan Pierzynowski, Modified throughput ninhydrin method for the qualitative assessment of dietary protein absorption in pig plasma, *Biology Methods and Protocols*, Volume 9, Issue 1, 2024, bpa078, <https://doi.org/10.1093/biomethods/bpa078>

**Keywords:** peptide absorption, method, validation.

## **BILE ACIDS IN THE BILE OF RATS WITH TETRACYCLINE-INDUCED FATTY HEPATOSIS**

**V.A. Gryshchenko<sup>1</sup>, V.A. Tomchuk<sup>1</sup>, S.P. Veselsky<sup>2</sup>, Y.M. Reshetnik<sup>2</sup>, O.V. Tsybalyuk<sup>2</sup>, S.I. Holopura<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv*

<sup>2</sup> *Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv; yevdokiareshetnik@knu.ua*

It is known that under the influence of antibiotics, the synthetic and biotransformation processes in hepatocytes can be both stimulated and suppressed. The aim of the research is to study the bile acids composition of the bile and processes of cholates synthesis by the liver of rats under tetracycline usage accompanied with the bioadditive “FLP-MD” made from milk phospholipids. Studies were performed on white laboratory male rats with body weight  $200 \pm 50$  g ( $n = 13$ ), kept in the vivarium at room temperature  $22-24^{\circ}\text{C}$  with 14-hour light period and standard diet and free water access. All manipulations with rats were carried out in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and scientific purposes (Strasbourg, 1986), the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty” № 3447 of 02.21.2006. Liver damage in the form of fatty hepatitis was modeled by administering to rats a 1% solution of tetracycline hydrochloride intragastrically at a dose of 0.5 g per kg of body weight of the animal during five days. Bioadditive “FLP-MD” made from milk phospholipids was administrated daily to experimental animals one hour before tetracycline and the next two days after discontinuation of the antibiotic. A day after the completion of intragastric administration of substances, an acute experiment was performed with cannulation of the bile duct to obtain bile. Biochemical analysis: in bile, the content of conjugated and free bile acids was determined by thin-layer chromatography. The used method of bile analysis made it possible to identify six fractions of bile acids in the samples: in particular: taurocholic, taurohenodeoxycholic and taurodeoxycholic (mixture), glycocholic, glycohenodeoxycholic and glycodeoxycholic (mixed) and free bile acids: cholic, chenodeoxycholic and deoxycholic (mixture) acids. The experimental data were processed by variation statistics methods using OriginPro 2018 (OriginLab Corporation, USA) and STATISTICA 7. 0 (Stat Soft, USA) software packages. It was found in experimental fatty hepatitis the processes of biotransformation of primary and secondary bile acids by conjugation with taurine are inhibited. In the case of using the bioadditive “FLP-MD” to rats in experimental fatty hepatitis concentration of taurocholic, taurohenodeoxycholic and taurodeoxycholic acids is increased compared to the control. Concentration of glycoconjugated bile acids and free bile acids are the same as in the control. Using the bioadditive “FLP-MD” based on milk phospholipids under experimental fatty hepatitis the effects of the antibiotic on the processes of biotransformation and formation of bile acids are eliminated. It should be emphasized that the bioadditive “FLP-MD” contributes to the intensification of the conjugation processes of free bile acids with taurine. That is, the bioadditive “FLP-MD” improves detoxification processes in hepatocytes. This allows us to recommend bioadditive “FLP-MD” as a means of hepatoprotective profile in the case of administration to animals of potent drugs that have a negative effect on liver cells and bile acids biotransformation processes.

**Ключові слова:** Bile acids, Tetracycline, Fatty hepatitis, Milk phospholipids

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ПАРКІНСОНІЗМ ТА ДЕЯКІ АДАПТИВНІ РЕАКЦІЇ У ТКАНИНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

**К.В. Розова, Н.М. Ващенко**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; erozova@ukr.net*

Вивчали зміни ультраструктури тканин мозку при експериментальному паркінсонізмі, викликаному дією ротенону, вводимому статевозрілим щурам-самцям протягом 2 тижнів у дозі



0,3 мг/100 г маси тіла. Електронно-мікроскопічно та морфометрично досліджували тканини довгастого мозку (8-12 мм від Брегми) та стріатуму. Фіксацію матеріалу проводили згідно із загальноприйнятою методикою. Перегляд препаратів здійснювали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ - 125К (Україна). Морфометричні дослідження проводили з використанням комп'ютерної програми для морфометричних підрахунків Image Tool Version 3 (США) на 130-150 полях для кожного досліджуваного впливу. Введення ротенону найбільш виражено поглиблює прояви мітохондріальної (МД) та ендотеліальної (ЕД) дисфункції, а відтак й оксидативного стресу, саме у довгастому мозку, оскільки він здатний акумулюватися в мітохондріях (МХ) мозку, де порушуючи перенос електронів у дихальному ланцюгу МХ та інгібуючи активність комплексу I, викликає накопичення вільних радикалів, що разом з окисним стресом, призводить до змін внутрішньоклітинного балансу іонів кальцію, зменшенню утворення АТФ, порушенню процесів синтезу білків, деполімеризацію мікротрубочок. Все це надалі стає безпосередньою причиною пошкодження нервової тканини із загибеллю клітин за апоптотичним та/або некротичним типом. Тривале введення ротенону посилювало компартментизацію МХ, що вказує на активну «вогнищеву дегенерацію» клітин - більше 40% органел виявлялися структурно зміненими. До того ж загальна кількість МХ достовірно знижувалася з  $14,3 \pm 2,1$  до  $9,2 \pm 1,4$  од./10  $\mu\text{m}^2$  ( $P < 0,05$ ). Паралельно істотно збільшувався діаметр МХ (з  $0,58 \pm 0,07$  до  $0,96 \pm 0,08$   $\mu\text{m}$ ), що вказує на можливість загибелі органел за некротичним типом і часто є незворотним. Окрім цього було виявлено значні ділянки порушення структури мієліну з набряком та деструкцією мієлінових волокон, що власне і стало ознакою розвитку паркінсоноподібного стану. Спостерігалася гіпергідратація гематоенцефалічного бар'єра, що свідчить про розвиток структурного компоненту ЕД. При моделюванні паркінсонізму ультраструктура стріатуму також зазнавала негативних змін під впливом ротенону, проте ці зміни були суттєво менш вираженими, ніж у довгастому мозку, можливо саме завдяки початку формування компенсаторних механізмів. Ми знайшли підтвердження такому передбаченню. Зокрема не спостерігалася достовірного зменшення кількості МХ, натомість суттєво активувалися динамічні fission-fusion процеси в МХ апараті, котрі, пошкоджуються при нейродегенерації переважно за рахунок fission процесу. Отже, при розвитку паркінсоноподібного стану порушення ультраструктури тканин мозку, розвиток МД та ЕД спостерігаються більш виражено в довгастому мозку, менш в стріатумі. При введенні ротенону починають формуватись адаптивні зміни, котрі, ймовірно, є і у осіб з хворобою Паркінсона, що дозволяє їм пристосовуватись до наявного захворювання.

**Ключові слова:** експериментальний паркінсонізм, ротенон, довгастий мозок, стріатум, мітохондріальна дисфункція, ендотеліальна дисфункція.

## THE EFFECT OF DANTROLENE ON CYTOPLASMIC CALCIUM SIGNALING AND VIABILITY OF CULTURED RAT HIPPOCAMPAL NEURONS IN RESPONSE TO AB1-42 EXPOSURE

N.M. Rozumna, V.V. Hanzha, and V.M. Shkryl, E.A. Lukyanetz

*Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv; nata\_nr@biph.kiev.ua*

A constant imbalance in calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) entry and exit inside the cell disrupts its integrity, ultimately leading to a disturbance of cellular calcium homeostasis and cell death. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. The main neuropathological characteristics of Alzheimer's disease are extracellular deposits of  $\beta$ -amyloid peptide ( $\text{A}\beta$ ) in the form of senile plaques, the formation of intracellular neurofibrillary tangles, and neuronal damage, especially in the hippocampus. Several studies indicate the contribution of altered  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis regulation under

A $\beta$  influence to the development of AD. For example, impairments in ryanodine receptors (RyRs) function may be involved in the pathogenesis of AD, as these receptors play an important role in regulating calcium release from the endoplasmic reticulum (ER) in neurons. In our research, using the dual-wavelength calcium measurement method with Fura-2/AM, we investigated the effect of the RyRs receptor antagonist dantrolene on the cytoplasmic concentration of Ca<sup>2+</sup> in rat hippocampal neurons culture during AD modeling by incubation of neurons with A $\beta$ 1-42. Additionally, using confocal microscopy with double cell staining by Hoechst and propidium iodide, we evaluated the effect of dantrolene on hippocampal neurons' viability under A $\beta$ 1-42 action. During AD modeling, dantrolene was observed to reduce the basal level of free calcium and decrease calcium responses to electrical stimulation or the application of depolarizing solution in neurons, as well as reduce Ca<sup>2+</sup> loading in the ER, i.e., decrease the negative changes in calcium homeostasis caused by A $\beta$ 1-42. It was found that 24-hour incubation of neurons with A $\beta$ 1-42 resulted in more than a twofold increase in the number of cells with signs of apoptosis and/or necrosis compared to control. However, in the presence of dantrolene in the same incubation solution, an increase in the number of live cells and a decrease in the number of apoptotic and/or necrotic neurons were observed. We concluded that RyRs are involved in AD development by inducing an increase in cytosolic calcium, and dantrolene effectively eliminates this defect caused by A $\beta$ 1-42. Thus, the reduction of the negative effects of A $\beta$ 1-42 on cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> concentration and cell viability of hippocampal culture by dantrolene indicates that ER calcium stores are affected by amyloid, leading to calcium homeostasis disruption and, consequently, to cell death.

**Keywords:**  $\beta$ -amyloid, dantrolene, Alzheimer's disease.

## ВПЛИВ ПУХЛИНИ НА РІВЕНЬ ПОШКОДЖЕНЬ ГЕНОМУ В НЕМАЛІГНІЗОВАНИХ КЛІТИНАХ ХВОРИХ НА ГЛІОБЛАСТОМУ

Д. А. Курінний<sup>1</sup>, О. В. Земскова<sup>2</sup>, Т. П. Лященко<sup>3</sup>, М. Г. Романенко<sup>1</sup>, М.Ю Макарчук<sup>3</sup>, С. Р. Рушковський<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Ю.Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна;

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна;

<sup>3</sup>Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна;  
e-mail: kurinnyi.d@gmail.com

Гліобластома є найбільш поширеною первинною пухлиною головного мозку у дорослих, відрізняється вкрай несприятливим прогнозом. У хворих на гліобластому підвищений рівень фізіологічної активності трансформованих клітин супроводжується викидом у міжклітинний простір цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  та IL-10, IL-8, IL-2 та GM-CSF, мікроРНК і фрагментів ДНК, які шляхом прямої чи опосередкованої взаємодії можуть впливати на клітини, що не зазнали трансформації. Мета: визначити рівні спонтанних та радіаційно-індукованих пошкоджень ДНК в лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) хворих на гліобластому за допомогою методу електрофорезу окремих клітин (Comet assay). **Матеріали та методи.** Проводили культивування протягом 48 годин ЛПК 69 хворих на гліоми II–IV ступеню за WHO, середній вік 53,7 років (28–70); жінок 28 (40,6%), чоловіків 41 (59,4%) та групи контролю - 16 умовно здорових осіб, середній вік 45 років. Опромінення *in vitro* в дозі 1,0 Гр проводили на G<sub>0</sub> стадії клітинного циклу. Рівень пошкоджень ДНК та частоту клітин в стані апоптозу (АП) оцінювали за допомогою методу Comet assay. Для визначення відносного рівня пошкодження ДНК використовували показник «Tail Moment» (ТМ). Було проведено аналіз 99700 клітин. **Результати:** Середне

значення ТМ в ЛПК хворих на гліобластоми було статистично значуще вище ніж в групі контролю ( $6,99 \pm 0,98$  та  $4,26 \pm 0,30$  відносно,  $p < 0,05$ ), що свідчить про наявність більшої кількості пошкоджень ДНК в немалігнізованих клітинах хворих. Після опромінення в дозі 1,0 Гр в групі контролю було зафіксовано вірогідне ( $p < 0,01$ ) зростання середнього значення ТМ до  $12,86 \pm 0,74$ . Це зростання пов'язано як з виникненням пошкоджень ДНК після опромінення, так і з активацією генів репарації. Однак, радіаційне навантаження не викликало статистично значущих ( $p > 0,05$ ) змін середньо групового значення ТМ в культурах ЛПК хворих (показник дорівнював  $6,99 \pm 0,98$  в неопромінених та  $7,47 \pm 0,86$  в опромінених культурах), що вказує на відсутність активацій репараційних процесів. Рівень АП в неопромінених культурах ЛПК хворих на гліобластоми статистично значуще перевищував відповідний показник групи контролю (по групі в середньому  $13,32 \pm 2,38$  та  $1,50 \pm 0,52$  на 100 клітин відповідно). Зареєстровано різницю ( $p < 0,005$ ) частоти АП в культурах ЛПК хворих на гліоми до і після опромінення *in vitro*. В опромінених культурах ЛПК хворих АП дорівнював в середньому по групі  $20,67 \pm 3,20$  на 100 клітин, в групі контролю  $3,56 \pm 0,71$  на 100 клітин. **Висновки:** В ЛПК хворих на гліобластоми спостерігається підвищений рівень пошкоджень ДНК, що свідчить про вплив пухлини на стабільність геному в немалігнізованих клітинах пацієнтів (прояв пухлинно-індукованого ефекту свідка). Крім того, наші результати вказують на те, що АП можливо є основним процесом підтримки генетичної стабільності як при розвитку пухлино-залежного ефекту свідка, так і у відповідь на опромінення в ЛПК хворих на гліобластоми.

**Ключові слова:** гліобластоми, пошкодження ДНК, апопоз, іонізуюче випромінювання, електрофорез окремих клітин.

## **ЗМІНИ В АКТИВНОСТІ НЕЙРОНІВ ПЕРШОЇ ПЛАСТИНКИ ДОРСАЛЬНОГО РОГУ МИШІ ПРИ АКТИВАЦІЇ РЕЦЕПТОРІВ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ**

**С. В. Романенко, К. В. Короїд, І. О. Блашак, О. В. Галайдич**

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ; [sergii@biph.kiev.ua](mailto:sergii@biph.kiev.ua)*

Нейропатичний біль є серйозною медичною проблемою, особливо в світлі масштабного збільшення хірургічних операцій та травм периферичних нервів через масову травматизацію та поранення в умовах війни росії проти України. Система комплементу, невід'ємна частина вродженої імунної реакції і складається з системи білків, які працюють разом для усунення наслідків дії патогенів і пошкоджених клітин. C5a один із ключових учасників каскаду комплементу, що вірогідно пов'язаний з патологічним болем. Коли система комплементу активується, це призводить до вироблення поліпептиду C5a, що активує клітини мікроглії у спинному мозку і може запускати низку подій, які сприяють розвитку тривалих больових синдромів. Механізми, за допомогою яких C5a-залежна активація мікроглії сприяє виникненню хронічного болю наразі залишаються незрозумілими. У дослідженні було використано препарат спинного мозку дорослих мишей *ex vivo*. Спинний мозок виділяли разом з корінцями спинного мозку L5 і L4. Електрофізіологічні реєстрації нейронів пластинки I проводили в оксигенованій штучній спинномозковій рідині. Стимуляцію дорсальних корінців (L4 або L5) проводили окремими електродами за допомогою стимуляторів. Імпульси струму амплітудою +150 мкА і тривалістю 1 мс застосовували для рекрутування А $\beta$ -, А $\delta$ - і С-волокон, а імпульси амплітудою -150 мкА і тривалістю 1 мс - для активації високопорогових С-аферентних волокон. Було виявлено, що прикладання C5a (50 нМ) викликає в інтактному спинному мозку підвищену активність у частини спинопарабрахіальних проекційних та неідентифікованих інтернейронів нейронів поверхневої пластинки дорсального рогу. Ми показали, що кількість потенціалів дії (ПД), викликаних стимуляцією дорсальних корінців значно збільшилася

приблизно в половині обох популяцій нейронів після інкубування спинного мозку у С5а-вмісному розчині протягом 20 хв. В залежності від типу і складу стимульованих волокон корінця, кількість ПД в постсинаптичних відповідях нейронів поверхневих ламін спинного мозку значно різнилася. При загальній стимуляції сенсорних волокон (А $\beta$ , А $\delta$ , С) відповіді відзначалися відносно невеликою кількістю ПД (2,17 $\pm$ 0,15 ПД на стимул), в той час як окрема стимуляція повільних больових волокон (С-) формувала до 15 ПД (в середньому 3,34 $\pm$ 0,17 ПД на стимул). Прикладання С5а призводило до статистично достовірного підвищення кількості ПД у відповідь як на загальну стимуляцію волокон дорсального корінця (3,20 $\pm$ 0,16 ПД на стимул), так і при стимуляції повільних больових волокон (4,03 $\pm$ 0,12 ПД на стимул). Також в обох типах стимуляцій відзначалось незначне зменшення амплітуди ПД при прикладанні С5а. Дослідження порогу активації ПД нейронів виявило достовірне його зменшення після прикладання С5а при стимуляції больових С- волокон (-48,0 $\pm$ 0,6 mV vs -51.5 $\pm$ 0.4 mV), чого не спостерігалось, при загальній стимуляції волокон дорсального корінця. Ми також спостерігали значно підвищену спонтанну постсинаптичну активність в переважній кількості досліджених нейронів після прикладання С5а. Таким чином, активація С5а рецепторів у клітинах мікроглії спинного мозку може відігравати важливу роль у сенсibiliзації як локальних інтернейронів, так і спинопарабрахіальних проєкційних нейронів. Ця сенсibiliзація може лежати в основі підвищеної больової чутливості, що спостерігається як результат травм периферичних нервів.

**Ключові слова:** С5а, хронічний біль, нейрони

#### **TERMINATION OF STATUS EPILEPTICUS USING DIFFERENT DOSES OF DIAZEPAM IN THE LITHIUM-PILOCARPINE MODEL OF EPILEPSY. A COMPARATIVE STUDY.**

**A Savchenko, Y Tytarenko, D Isaev**

*Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine; anton.savchenko@biph.kiev.ua*

The lithium-pilocarpine model in rodents is a widely recognized tool for studying epilepsy-related seizures and status epilepticus (SE). This study investigates the application of various doses of diazepam in effectively terminating SE episodes induced by lithium-pilocarpine, providing critical insights into optimizing intervention protocols within this model. By identifying the effective dosage and timing for diazepam administration, our research seeks to enhance the precision and reliability of experimental conditions, allowing for more accurate assessments of seizure control mechanisms. For our research we used 30 male Wistar rats (2 months old weighing approximately 250 grams) which were intraperitoneally (IP) injected with lithium (127mg/kg). After 22 hours the rats were IP injected with 40mg/kg pilocarpine hydrochloride with subsequent injections of 10mg/kg every 30 minutes until Racine stage IV seizure activity. The rats were then divided in 3 groups (n = 10 per group). These 3 groups were administered varying doses of diazepam (10mg/kg, 20mg/kg, 30mg/kg) to terminate status epilepticus. All animals were provided with adequate food, water and bedding to ensure optimal living conditions during the study. After the termination of SE rats were observed for 14 days. Our studies revealed that rats administered 10mg/kg diazepam has a mortality rate of 80%. The group administered 20mg/kg diazepam for SE termination showed a mortality rate of 50% while the group administered 30mg/kg of diazepam showed a mortality rate of 25%.

This work holds significance for optimizing the lithium-pilocarpine model in preclinical epilepsy research, advancing its utility in testing therapeutic compounds and understanding seizure dynamics. By refining this model, we aim to improve its applicability and translational value, thereby contributing to a deeper understanding of epilepsy and facilitating the development of more targeted and effective experimental approaches.

**Keywords:** Lithium-pilocarpine model, Epilepsy, Status epilepticus (SE), Diazepam, Seizure control mechanisms, Mortality rate, Dose-response, Preclinical epilepsy research, Seizure dynamics, Seizure termination, Racine stage IV seizure, Targeted therapeutic approaches

## **ВІДНОВЛЕННЯ РУХОВОЇ ФУНКЦІЇ ЗАДНЬОЇ КІНЦІВКИ ЩУРА ПІСЛЯ ТРАВМИ СПИННОГО МОЗКУ І ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, ПОЄДНАНИХ ІЗ рНРМА-ГІДРОГЕЛЕМ**

**В. М. Сагайдак<sup>1</sup>, О. А. Рибачук<sup>2,3</sup>, В. В. Медведєв<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ;

<sup>2</sup>Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, м. Київ;

<sup>3</sup>Інститут генетичної та регенеративної медицини, ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М. Д. Стражеска, НАМН України», м. Київ; [dr.viktorsahaidak@gmail.com](mailto:dr.viktorsahaidak@gmail.com)

Травма спинного мозку (ТСМ) супроводжується тривалими, часто — пожиттєвими руховими, чутливими і вегетативними розладами. Захворюваність у світі на цей вид травми сягає ~1 млн. випадків щороку, поширеність — ~27 млн. осіб. Основна причина тяжкої неврологічної симптоматики при ТСМ — пошкодження довгих низхідних нервових волокон спинного мозку. Їх регенераційне проростання через ділянку травми прагнуть забезпечити різноманітними імплантаційними біоінженерними засобами, які могли б відтворити необхідні для цього тканинні умови. Нами досліджено ефективність одного із таких засобів — аморфний макропористий рНРМА-гідрогель (NeuroGel, NG), наповнений мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК) людини. Для з'ясування ефективності цього засобу у білих безпородних щурів-самців масою 250-300 г моделювали висічення фрагменту (довжиною ~1 мм) лівої половини спинного мозку на нижньогрудному-верхньопоперековому рівні (група «ТСМ»). У тварин групи «ТСМ+NG» дефект спинного мозку негайно заповнювали фрагментом порожнього гідрогелю, а у тварин групи «ТСМ+NG+МСК» — фрагментом гідрогелю, попередньо наповненого МСК. Через 3 міс після втручання виявляли значущу різницю показника рухової функції, обчисленого за шкалою Basso–Beattie–Bresnahan, між групами «ТСМ» та «ТСМ+NG+МСК» —  $6,9 \pm 0,5$  та  $8,3 \pm 0,4$ , відповідно ( $p \leq 0,05$ ; однофакторний тест ANOVA). Цей результат свідчить про істотне покращення ефекту рНРМА-гідрогелю за присутності у його складі МСК, щонайменше у відтворених нами експериментальних умовах. Отриманий результат потребує верифікації на триваліших термінах спостереження із застосуванням імуногістохімічного методу задля з'ясування долі трансплантованих стовбурових клітин і їх ролі у відновленні провідникового апарату спинного мозку.

**Ключові слова:** травма спинного мозку, рНРМА-гідрогель, мезенхімальні стовбурові клітини, рухова функція.

## **РОЛЬ СІРКОВОДНЮ В ПІДТРИМЦІ СПРЯЖЕННЯ mtNOS ПРИ СТАРІННІ** **Сагач В.Ф.**

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України; [vsagach@biph.kiev.ua](mailto:vsagach@biph.kiev.ua)*

Широко відома система оксиду азоту, що забезпечує регуляцію різних процесів в організмі та розвиток його патологічних станів. Менше уваги приділялось мітохондріальній NO синтазі (mtNOS), яка відіграє значну роль в розвитку мітохондріальної дисфункції - органел, що забезпечують щодоби синтез десятків кілограмів АТФ, нараховують декілька трільйонів і складають до 10 відсотків ваги тіла людини. Найбільше їх в тканинах серця і мозку. Розвиток їх дисфункції, що супроводжує і являється важливим механізмом старіння характеризується падінням синтезу оксиду азоту і значним накопиченням вільних радикалів, що відіграють ва-

гому роль у руйнуванні генетичного матеріалу мітохондрій та суттєвому зниженні продукції АТФ. Нами показано, що значну роль в розвитку оксидативного стресу в мітохондріях крім дихального ланцюга відіграє так зване неспряження mtNOS, яка завдяки окисленню її кофактора тетрагідробіоптерину перетворюється з димеру на мономер і замість оксиду азоту продукує супероксидний радикал, що далі під дією супероксиддісмутази та каталази перетворюється на перекис водню та надзвичайно небезпечний гідроксильний радикал рівні яких у старих організмів набагато перевищують їх рівні у дорослих тварин. Така картина, що характерна для старих тварин супроводжується значним падінням рівнів оксиду азоту і сірководню у мітохондріях. Застосування попередників останнього та стимуляція його синтезу з допомогою кофактору сірководень синтезуючих ферментів суттєво знижували рівні мітохондріального супероксиду та підвищували вміст оксиду азоту. Це вказувало на відновлення спряження mtNOS, яке блокувалось застосуванням L-NAME чи блокадою 3MST, ферменту який забезпечує синтез сірководню в мітохондріях. Отже для підтримання спряженого стану mtNOS потрібні достатні рівні мітохондріального сірководню. А при старінні його рівні значно знижуються, що призводить до неспряження mtNOS, розвитку мітохондріальної дисфункції та функціональної недостатності тканин в першу чергу серця та мозку. Виходячи з наведеного можливо пропонувати стимуляцію синтезу ендogenous сірководню чи застосування його донорів для поліпшення енергоємних процесів в тканинах старих організмів.

**Ключові слова:** мітохондріальна NO-синтаза (mtNOS), оксидативний стрес, мітохондрії, сірководень, енергетичний обмін.

## **ПОРІВНЯННЯ ПАТЕРНІВ КОАКТИВАЦІЇ В М'ЯЗАХ ЛІКТЬОВОГО СУГЛОБА В ПОДІБНИХ РУХОВИХ ЗАДАЧАХ**

**Н. С. Семенюк<sup>1</sup>, О. В. Легедза<sup>1</sup>, Д. О. Заводовський<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; e-mail: olehedza@gmail.com*

Спільна активація м'язів-агоністів та антагоністів є важливою властивістю нормального функціонування рухового контролю. Це ключова проактивна стратегія, яка використовується для регулювання жорсткості суглоба та збільшення його опору у відповідь на прикладення зовнішніх сил для завдань, що вимагають високої точності виконання. Тому вивчення процесів коактивації м'язів ліктьового суглоба є актуальним для розуміння центральних механізмів моторного контролю у людини. У цій роботі ми порівнювали первинні патерни активації м'язів-згиначів та розгиначів ліктьового суглоба. Досліджувані м'язи вважалися агоністами щодо напряму створеного зусилля в умовах конкретного рухового завдання. Активність агоністів ми порівнювали з активністю відповідних їм антагоністів, що коактивувалися в межах рухової задачі. Випробувані генерували довільні зусилля згідно з візуальними командами біологічного зворотного зв'язку під час фонових рухів у ліктьовому суглобі, нав'язаних роботизовано-мехатронічним пристроєм. Експерименти проводили в рамках трьох концепцій рухових завдань, у двох з яких використовувалися ідентичні за формою лінійні зміни довжини м'язів та довільного зусилля як параметрів руху. Ці концепції продемонстрували відповідність між усередненими показниками амплітуди електроміограм у первинно активованих і коактивованих групах м'язів, тоді як третя, що включала симетричні у часі синусоїдальні хвилі змін цих параметрів, використовувалася для статистичного підтвердження цих результатів. Як результат ми отримали чітку асиметричну відповідь в спостережуваних феноменах електроміограм для всіх залучених м'язів. Статистичне порівняння середніх значень амплітуди електроміограм при первинній активації м'язів-згиначів та коактивації розгиначів і навпаки показало, що в активно скорочуваних м'язах-згиначах перевищення усереднених амплітуд характерно для

першої хвилі крутного моменту в той час, як у розгиначів перевищення належить до другої хвилі. Зворотно-поступальні та симетричні зміни довжини м'язів та їх сили супроводжуються асиметричною амплітудою хвиль електроміограм в активних м'язах, що є проявом гістерезисних властивостей. Оскільки довжини згиначів і розгиначів змінюються в протилежних напрямках, загальний феномен асиметрії електроміограми у первинно активованих агоністах і коактивованих антагоністах може свідчити про підпорядковану і допоміжну роль останніх.

**Ключові слова:** коактивація, електроміограма, ліктьовий суглоб, гістерезис, нав'язані рухи, біологічний зворотний зв'язок

## **ПОРУШЕННЯ СНУ У ЖІНОК СЕРЕДНЬОГО ВІКУ НА ФОНІ ВОЄННИХ ДІЙ В УКРАЇНІ**

**Стеценко С.М.**

*Сумський державний педагогічний університет ім. А.С.Макаренка, м. Суми, Україна  
stetsenko.sn@gmail.com*

Загострення стресу, спричиненого воєнними діями, значно впливає на якість сну, особливо у жінок середнього віку, які є однією з найбільш вразливих категорій населення. Порушення сну включають різноманітні симптоми, такі як утруднення засинання, часті пробудження протягом ночі, поверхневий сон та ранні пробудження. Ці порушення сприяють загальному зниженню якості життя, підвищують ризик розвитку психосоматичних захворювань та негативно впливають на психофізіологічний стан. Стресові події, пов'язані з воєнними діями, можуть підвищувати рівень тривоги, що призводить до дисрегуляції вегетативної нервової системи та, як наслідок, негативно впливає на архітектуру сну. Зокрема, спостерігається скорочення фази глибокого сну, що важливо для відновлення організму, а також збільшення часу неспання. Жінки середнього віку, окрім соціальних і побутових навантажень, мають підвищену чутливість до порушень гормонального фону, що також є фактором ризику для розладів сну. Дослідження порушень сну у цій групі населення є важливим для розробки ефективних інтервенцій та методів підтримки, які допоможуть знизити негативний вплив стресу на здоров'я. Важливими є також заходи з підвищення психоемоційної стійкості та профілактики хронічних розладів сну, які можуть включати як психологічну, так і медичну підтримку. У дослідженнях брали участь 67 жінок середнього віку ( $51,23 \pm 0,69$  років), що проживають в м. Суми. Усі досліджені надали письмову Інформаційну згоду на участь у дослідженні та використання даних. У якості методів дослідження порушень сну були вибрані Шкала сонливості Епворта (The Epworth Sleepiness Scale, ESS) та Піттсбурзький опитувальник на визначення індекса якості сну (PSQI). Шкала сонливості дозволяє оцінити «денну сонливість» пацієнтів. Піттсбурзький індекс якості сну (PSQI) – це опитувальник із самооцінкою, який оцінює якість та порушення сну протягом останнього місяця. Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою програми IBM SPSS Statistics 27. Кількісні змінні представлені як середнє арифметичне і стандартне відхилення для нормального розподілу. При дослідженні виявлено, що 72 % осіб мають середній ступінь денної сонливості. Крім того, у 20 % виявили сонливість, що перевищує норму, що може вказувати на більш серйозну проблему зі сном або на інші фактори, які впливають на якість сну. Також показано, що більшість жінок (68%) вказували на «не задоволеність» якістю сну. Усі досліджені вважають фізичну і психологічну перевтому однією з головних причин проблем зі сном. Також серед наявних скарг щодо порушення сну жінки вказують на труднощі з засинанням (32%), пробудження серед ночі (44%), розбитість вранці (23%). Серед можливих чинників, що впливають на розвиток порушень сну, у жінок превалюють вживання чаю (48%), кави (40%) та тютюнопаління (36%). Порівняльна оцінка

кількості сну за добу може допомогти визначити можливу різницю у тривалості сну і зв'язку з функціональним станом організму взагалі. Зазвичай, рекомендується, щоб дорослі люди спали від 7 до 9 годин на ніч для забезпечення відповідного відновлення та функціонування організму. Наші дослідження показали, що більша кількість досліджених жінок сплять 5 (36%) та 6 (36%) годин. Наші дослідження показують, що порушення сну негативно впливають на якість життя та працездатність, спричиняючи втому, зниження енергії та концентрації, що погіршує фізичне й психічне здоров'я. В умовах воєнних дій в Україні стрес і тривожні стани посилюють ці проблеми, що підвищує ризик розвитку соматичних захворювань. Це вимагає особливої уваги до підтримки здоров'я населення.

**Ключові слова:** сон, жінки, середній вік, стрес, воєнні дії, психоемоційне здоров'я.

## **АКТИВНІСТЬ nNOS В МІОЦИТАХ СЕРЦЯ ТА СУДИН**

**Скубицька Л.Д. Каплунов З.К.**

*Дніпровський державний медичний університет, кафедра фізіології; luda.scubitskaya@gmail.com  
zakhkharkaplunov@gmail.com*

Молекула оксиду азоту продовжує бути в фокусі уваги науковців. На сьогодні відкрито багато ефектів активності NO в органах і системах, залученість цього газу в безліч фізіологічних процесів та патологічних станів. NO не може зберігатися в вільній формі і синтезується за допомогою різних ізоформ NOS (дві кальцій залежні nNOS, eNOS та кальцій- незалежна iNOS) в відповідності з потребами певних біологічних ефектів. Науковці відмічають значення кофакторів (L- аргінін, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФН), O<sub>2</sub>) і п'яти субстратів (флавінаденіндинуклеотид (ФАД), флавінмононуклеотид (ФМН), кальмодулін, тетрагідробіоптерин і гем) в функціонуванні ізоформ NOS, повноцінна активність яких впливає на біохімічні перетворення, швидкість утворення і вивільнення NO. Традиційно вважалося, що nNOS є нейронально- специфічною ізоформою, що локалізується в нервовій тканині, але недавні дослідження продемонстрували її експресію і в судинних гладком'язових клітинах, а також в органелах, мембрані кардіоміоцитах серця. nNOS є білком в складі якого наявні 1434 амінокислоти з молекулярною масою 161 кДа, що кодується геном NOS1 та присутній на ділянці 12q24.2 12ї хромосоми у людини. Дана ізоформа відрізняється від інших NOS наявністю домена PDZ (postsynaptic density protein/Discs large protein/Zonula occludens-1) на її N- аміно-закінченні. На сьогодні відомі чотири варіанти nNOS, які представлені як в нервовій системі так і в міоцитах: nNOS $\alpha$ , nNOS $\beta$ , nNOS $\mu$ , nNOS $\gamma$ . Домен PDZ мають тільки nNOS $\alpha$  і nNOS $\mu$  завдяки чому взаємодіють з іншими білками на плазматичній мембрані, наприклад, через  $\alpha$ -синтрофін в міоцитах. nNOS $\beta$  і nNOS $\gamma$  не мають домена PDZ і є присутніми в цитозолі. В залежності від закріплення nNOS на мембрані або на цитозольних білках фізіологічна активність NO варіюється. В науковій літературі описані декілька механізмів фосфорилування nNOS. Фосфорилування амінокислотних залишків серину 852, що залежить від кальцій/кальмодулін-залежної протеїнкінази типу II (CaMKII) знижує активність nNOS, блокуючи зв'язування кальцію-кальмодуліна. Фосфорилування серину 1417, що є залежним від серин/треонін протеїнкінази (АКТ), навпаки, підвищує функцію nNOS в кардіоміоцитах і гладеньких м'язах судинної стінки. Фосфорилування серину 1412 з допомогою 5'-AMP-активуючої протеїнкінази (АМПК) сприяло виникненню окислювального стресу в експерименті на мишиних кардіоміоцитах HL-1, що є проявом не фізіологічного ефекту NO. В серці nNOS локалізується в мітохондріях, мембрані, саркоплазматичному ретикулумі кардіоміоцитів, внутрішніх нейронах та коронарних артеріях на відміну від знаходження eNOS і в основному це кавеоли кардіоміоцитів. Ефекти сигналізації оксиду азоту на серцеву



функцію складні і залежать від балансу активності eNOS, nNOS, а також впливів АНС. Оксид азоту nNOS- походження має гемодинамічні ефекти в серцево-судинній системі, коли eNOS-відіграє важливу роль в механорегуляції. nNOS локалізований в кардіоміоцитах впливає на іотропію серця, підвищуючи обернений захват кальцію  $Ca^{2+}$ -АТФазою саркоплазматичного ретикулула і модулюючи активність кальцієвих каналів L-типу, що в цілому знижує скоротливість кардіоміоцитів. В самому кардіоміоциті nNOS впливає на мітохондріальні білки шляхом пригнічення мітохондріального дихального ланцюга. Нейрональна ізоформа також виявлена в ряді крупних судин: аорта, сонна артерія, коронарні судини та впливає на регуляцію базального кровотоку, судинний тонус, системний судинний опір та артеріальний тиск. В судинах головного мозку оксид азоту підтримує мозковий кровотік, підвищуючи його через цГМФ механізм, завдяки нейроваскулярній взаємодії. Але кількість NO від обох ізоформ обумовлює їх статус в клітині - анти- /оксидант. Багато дослідників виявили ефективну роль NO при різних патологічних станах, що пов'язано з біологічним введенням цієї молекули. На сьогодні увага науковців прикута до проектування та розробки донорів/ носіїв NO, регулювання рівнів вивільнення і контролю доставки оксиду азоту в цільові місця для різних біомедичних, терапевтичних застосувань.

### **ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЕФЕКТ НАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПОСОМ З КУРКУМІНОМ І МІКРОРНК-101 НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У ЩУРІВ**

**В. В. Соколік<sup>1</sup>, О. Г. Берченко<sup>1</sup>, Н. О. Левічева<sup>1</sup>, Ю. Г. Кот<sup>2</sup>, К. В. Кот<sup>2</sup>, С. М. Шульга<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина НАМНУ», м. Харків;

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків;

<sup>3</sup> ДУ «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАНУ», м. Київ; v.sokolik67@gmail.com

Хвороба Альцгеймера (ХА) це невиліковне прогресуюче нейродегенеративне захворювання, якому властиві незворотна руйнація нейрональної мережі, втрата пам'яті, депресія, амілоїдоз, нейрозапалення, оксидативний стрес. Незалежними дослідженнями показана антизапальна неспецифічна дія куркуміну та специфічний антиамілоїдогенний ефект окремих мікроРНК. Ліпосомальна упаковка цих чинників забезпечувала збереження їх активності на шляху до цільових відділів головного мозку (неокортекс і гіпокамп), які найбільш потерпають від амілоїдозу. Метою дослідження було з'ясувати терапевтичний ефект назального застосування ліпосомальної форми комплексу куркуміну (Cur) і мікроРНК-101 (miR-101) на експериментальній моделі хвороби Альцгеймера у щурів та визначити ефективну тривалість терапії. Експериментальну ХА у щурів самців 14 міс. віку моделювали шляхом лівобічного інтрагіпокампального введення суспензії агрегатів  $\beta$ -амілоїдного пептиду 42 ( $A\beta$  Human 1-42) в дозі 15 нМ на тварину під тіопенталовим наркозом в стереотаксисі. Через 5 діб після створення моделі ХА щурам дослідних груп назально вводили суспензію ліпосом по 40 мкл на тварину з Cur (0,55 мМ) і miR-101 (1,25 нМ) протягом 5, 15 і 25 діб перед декапітацією. Групами порівняння слугували щури з моделлю ХА без терапії, яких декапітували на 10, 20 і 30 добу захворювання, відповідно. До групи контролю увійшли інтактні тварини, репрезентативні за віком і статтю. В гомогенатах неокортексу і гіпокампу головного мозку щурів усіх груп вимірювали концентрацію ендogenousного Rat  $A\beta$  1-40, ендотеліальної NO синтази (eNOS) та цитокинів: інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) і інтерлейкіну-6 (IL-6) імуноферментним методом за допомогою відповідних ELISA Kit від Elabscience Biotechnology Inc. Встановили, що у гіпокампі головного мозку тварин з ХА без лікування концентрація ендogenousного Rat  $A\beta$  1-40 була збільшена на всі терміни розвитку захворювання: 10, 20 та 30

доба, в неокортексі – лише на 30 добу. Назальна терапія ліпосомами з Cur + miR-101 виявила антиамілоїдогенний ефект починаючи з 5 доби лікування в обох відділах головного мозку щурів: концентрація Rat\_Аβ 1-40 була меншою за відповідні показники груп порівняння і навіть контролю, що свідчить про ретельне пригнічення miR-101 трансляції попередника β-амілоїдного пептиду в нейронах. У тварин з моделлю ХА без лікування динаміка накопичення цитокінів в неокортексі і гіпокампі виявилася дещо різною. Проте антизапальний ефект назальної терапії ліпосомами з Cur + miR-101 був впевнено зафіксований з 15 доби лікування для IL-1β, TNFα і IL-6 завдяки властивості куркуміну пригнічувати транскрипцію їх генів. Антиоксидантну дію ліпосом з Cur + miR-101 спостерігали на всі терміни лікування в неокортексі і гіпокампі щурів з моделлю ХА на тлі збільшення eNOS на 10, 20 і 30 добу захворювання в гіпокампі та 30 добу – в неокортексі без лікування.

**Висновок.** Показали антиамілоїдогенну, протизапальну та антиоксидантну дію терапії ліпосомальним препаратом з куркуміном і мікроРНК-101 у гіпокампі та неокортексі головного мозку при ХА. Встановили, що ефективна тривалість лікування має бути не менше 15 діб.

**Ключові слова:** куркумін, miR-101, ліпосоми, хвороба Альцгеймера, щури

Дослідження виконане при грантовій підтримці Національний фонд досліджень України в межах проєкту «Створення аерозолію ліпосомальної форми комплексу куркуміноїдів і мікроРНК для терапії ранньої стадії хвороби Альцгеймера».

## **ДВА ВИДИ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ МОЗКУ: ІНФОРМАЦІЙНІ ФУНКЦІЇ, ЕВОЛЮЦІЙНІ ПЕРЕВАГИ ТА НЕДОЛКИ**

**Соловійов О., Літвінова О.**

*Кременчуцький національний університет ім. М. Остроградського, oleg@iws.com.ua*

Безліч фізіологічних (фізичних) фактів активності нейронних мереж мозку, отриманих за останнє століття, які у конкретних випадках постають перед нами в формі біоелектричних, структурно-мережевих, молекулярних, біохімічних і таке ін. досліджень, так і не змогли стати фактологічною основою для формування загальних уявлень про те, як мозок переробляє інформацію. Віддаючи належне практичній значущості такого знання, передусім, у сфері фармакології, тим не менш, можна говорити про те, що Brain Science потрапила у парадигмальний тупик, з якого вона не може вибратись вже майже сторіччя. Тож, у цьому дослідженні ми намагаємося знайти шлях вирішення цієї проблеми через функціональне (причинне) включення психічних явищ у інформаційну активність нейронних мереж мозку. Ми можемо виділити в людському мозку два, функціонально кардинально різні види нейронних мереж (далі НМ), перші з яких є безумовно-рефлекторними, або функціонуючими за принципом «стимул-реакція». Ці НМ розташовані переважно у найбільш «архаїчних» областях мозку – спинному і довгастому. Їх безперечною перевагою є те, що вони найбільш точно та швидко можуть реалізовувати поведінку живих істот, але реагуючи тільки на подразники, що є врахованими генетичним досвідом. Інформаційні функції тут виконуються простим, фізично здійснюваним біоелектричним механізмом, який з'єднує сенсорний вхід з моторним виходом під час дії стимулу. Такий механізм можна назвати фізично діючим, адже він був створений в організмах через еволюційний відбір та закріплення біологічно доцільних, але таких, що фізично здійснюються, процесів, які, функціонуючи в організмі, набули статусу фізіологічних. Але такі НМ-і є геть неспроможними накопичувати новий досвід і реагувати на нові подразники. Інший вид НМ-ж тут називається НМ-ми, що реалізують психічні явища. На відміну від стимул-реактивних НМ, ці НМ, саме через реалізацію ними психічних явищ (Soloviov, 2023), є здатними накопичувати за життя живої істоти інформацію (власний досвід), зберігати та

інтегрувати її. Тож, за рахунок інтегрованої інформації вони є здатними відповідати на нові подразники своєю біологічно (а пізніше в еволюції і соціально) доцільною поведінковою новизною, що робить психічно активні живі істоти пристосованими до виживання і адаптації в умовах постійного тиску новизни та невизначеності (Clark, 2015). З іншого боку, нейрофізіолог чи нейрохірург, оснащений найсучаснішим обладнанням, не бачать у мозку самої інформації, хоча вони обидва не дуже сперечаються з тим, що мозок є інформаційним органом. То де ж тоді ми можемо побачити у мозку саму інформацію чи інформаційний процес, спрямований на отримання нової інформації, що елімінує невизначеність у взаємодіях живої істоти із своїм середовищем? Відповідь на це питання, що наближає нас до створення загальної теорії інформаційної активності мозку, є такою: той «потік» думок та емоційних оцінок, який функціонує на базисі фіксованої в мозку пам'яті, і який кожного дня супроводжує нашу інтелектуальну активність, і є «потокотом переробки інформації», що розгортається на НМ-і мозку. Адже, думка – це послідовність операцій обробки інформації, які, через здатність людини суб'єктивно оцінювати біологічну (чи соціальну) цінність інформації про них інтегрує цю інформацію заради елімінації дефіциту інформації. Інтеграція інформації – це психічний процес, в якому декілька фрагментів минулого досвіду об'єднуються у більш складний узагальнюючий інформаційний конструкт, чого не може відбутись у самих по собі НМ-ах, які забезпечують цей процес.

**Ключові слова:** Нейронні мережі, що реалізують психічні явища; інтеграція інформації.

Clark A. (2015). *Surfing uncertainty: Prediction, Action, and the Embodied Mind*. Oxford University Press. 2. Soloviov O. (2023) *Neuronal Cells Spontaneous Activity is One of the Key Functional Aspects of Brain Informational Processing: Neurosurgical Case Analysis*. *Mathews Journal of Case Report*, 8 (6), 1-5. <https://doi.org/10.30654/MJCR.10112>

## **INFORMATION ACTIVITY OF A BRAIN IS IMPOSSIBLE WITHOUT MENTAL PHENOMENA: THE MECHANISM OF BOTTOM-UP AND TOP-DOWN INFORMATION FLOWS IN A BRAIN**

**Soloviov O., Litvinova O.**

*Kremenchuk National University named after Mychailo Ostrohradskii, oleg@iws.com.ua*

The causality associated with the phenomenon of information, despite its intuitive obviousness, unlike the well-known physical causality, has not yet been conceptually and, even with simple examples, described. So, in this paper, an attempt is made, based on the functional possibilities of mental phenomena described in (Soloviov, 2024), to explain the mechanism of information integration in the brain, which demonstrates the causal capacity of the phenomenon of information. (Information integration here, following Gi.Tononi, interpreted as the process of combining of experience fragments into more complex, more generalizing information constructs, which provide formation of new information based on already fixed in the brain information). The research is based on the question “Why does the physically existing and physically functioning brain “paradoxically” process information biologically or socially expediently?” After all, we know that no physical laws supports this. The answer to this question is next: it happens because certain structures of the limbic region (hypothalamus, cingulate and frontal cortex) realize the ability of living beings subjectively evaluate the biological/social value of environment objects and phenomena, as well as the results of information processing, providing in the brain. However, if so, we should consider that despite its non-physical, namely mental essence, subjective assessment somehow “must orchestrate” (that is, cause) all physical processes in the brain that realize its informational activity. Indeed, subjective assessment is a phenomenon that usually addresses only the biological or social value of the world's objects and phenomena. Motivation works in the brain also through subjective evaluation.

Because what is not evaluated cannot motivate. It is argued that this causal “paradox” is resolved within the framework of hierarchical relationships of neural networks of the brain, where neural networks of specific brain structures perform a managerial functions through implementation of managerial mental phenomena (such as subjective evaluation through pain, hunger, thirsty, body experience of pleasure and displeasure, sexual desire, fear, decision-making). Therefore, we insist that functions (and, hence, causal informational abilities) of neuronal networks is determined by mental phenomena, which are ensured by these neuronal networks.

The hierarchical organization of the brain functions through the management functioning of neural networks that form management mental phenomena and which collect information from controlled networks to integrate it for the purpose of “competent” management of them. That is why, we called this mechanism (using the terms of M. Gazzaniga and G. Tononi) “Mechanism of Bottom-Up & Top-Down flows of information for Integration Information by means of Mental Phenomena”. It is suggested that control networks (Top) integrate information through managerial mental “tools” and basing on integrated information manage (orchestrate, determine) controlled, executive networks (Bottom) for arbitrary regulation of sensory and memory processes, motor acts. It allows to changes the surrounding world from a state of “undesirable present” to a state of “desirable future” by means of information about the past. Through this mechanism physical (physiological) processes in controlled networks “obey” the integrated information fixed in mental phenomena’s structure by means of an ability of living beings to reveal the subjective (biological or social) value of information. Thus, through the psyche, the brain forms new information for the sake of new biologically (socially) expedient behavioral acts to change the surrounding world to a “wished” direction.

Key words: mental phenomena, Bottom-Up and Top-Down flows of information, causality.

Reference: 1. Soloviov O. (2024) Towards a General Brain Theory: How does physically active neuronal networks “paradoxically” process information in biologically or socially appropriate way? Materials of Congress of FENS-2024, Wien, 25-29 June. <https://www.world-wide.org/fens-24/towards-general-brain-theory-does-physically-6d4666e3/poster.png>

## **NEW ANIMAL MODELS FOR THE STUDY OF PREMATURE OVARIAN FAILURE**

**V.Sribna**

*Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine. Kyiv, Ukraine; valia-z@ukr.net*

Research over the past decades has produced a large body of knowledge about premature ovarian failure (POF). We established the involvement of single-strand DNA breaks in cells of the follicular environment of oocytes in the development of ovarian function disorder in the conditions of experimental immune complex damage, and also proposed a new experimentally based method of correction of POF. Also, literature data together with our own research, provide grounds for asserting the primary importance of single-strand DNA breaks repair of oocyte nuclei and cells of follicular environment of oocytes in ensuring ovarian function. To date, a significant number of experimental models are described in the literature, with the help of which studies of POF are conducted. However, due to the polymorphism of the clinical manifestations of ovarian dysfunction of autoimmune etiology, on the one hand, and the difficulty of reproducing it in animals, on the other, there are currently no available experimental models that fully reproduce the pathogenesis and course of the disease in women. It becomes necessary to search for new experimental models in which certain aspects of this disorder would be reflected, which would allow to find out new effective options for the prevention and treatment of POF. A close relationship between the clinical realities of POF as ovarian aging (premenopausal and menopausal) and the limits of prognostic validity for each laboratory model

of POF should provide progress in the development of existing and future models of POF. Through the strategic use of advances in genetics and epigenetics, existing and emerging animal models of human POF have the potential to establish new directions in clinical care for women.

Modifications of existing animal models to more accurately reflect human POF and clinical interventions to predict outcomes regarding unsolved clinical issues affecting menopausal women's health are becoming urgent. New animal models of human POF have the potential to set new directions for clinical menopausal care for women worldwide.

**Keywords:** animal models, premature ovarian failure.

## **OVARIAN FUNCTION UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERGLYCEMIA**

**Valentina Sribna<sup>1</sup>, Olena Vynogradova-Anik<sup>2</sup>, Kateryna Tarasova<sup>2</sup>, Ihor Karvatskyi<sup>2</sup>, Taras Blashkiv<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;*

<sup>2</sup> *O.O.Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; tblashkiv@gmail.com*

Reproductive function in women is carried out thanks to the activity of the ovaries and uterus. In the ovaries, the female germ cell, the ovum, matures. During folliculogenesis, the oocyte undergoes a number of changes - genetic, epigenetic and cytoplasmic - aimed at the development of full competence for fertilization and production of normal offspring. This process involves a continuous exchange between oocytes and granulosa cells, which ensure the coordination of all events in the ovary under the influence of paracrine and endocrine factors. During the period of a woman's reproductive life, the ovarian reserve of the ovary gradually decreases. During puberty, the ovary has 300,000 primary follicles containing oocytes suspended in the prophase of the first division of meiosis, which are periodically involved in the phase of growth and differentiation. The aim of the work is to establish the features of ovarian function under conditions of experimental hyperglycemia (EH). Experimental hyperglycemia (EH) in mice was induced by the administration of streptozotocin three times intraperitoneally with an interval of 7 days. The glucose level in animals in the group with EH rose on the 5th day after the last administration of streptozotocin and by the end of the 3rd-4th week reached  $9.7 \pm 2.4$  mmol/l (normal  $5.3 \pm 0.5$  mmol/l), then it was noted further increase in glucose level. Apoptotic and necrotic cell death was assessed by morphological features using intravital double staining with fluorescent nucleic acid dyes Hoechst 33342 and propidium iodide. The ratio number of live and apoptotic cells, as well as cells with signs of necrosis in samples  $\geq 200$  cells, was determined in (%). Significant disorder to the ovaries of mice was established: in the animals, a probable decrease in the number of mature follicles that were isolated from the ovary (large follicles with an egg cell with a pronounced transparent membrane and surrounded by many layers of follicular cells) was found. An increase (compared to the control) in the number of oocytes with atypical morphology (unevenly granular cytoplasm, signs of cytoplasm fragmentation) was noted; animals showed a significant ( $P < 0.01$ ) decrease in the number of oocytes that were isolated from the ovary ( $10.1 \pm 0.4$  compared to  $16.1 \pm 0.4$  in the control). It was shown that, under experimental conditions, the percentage of cells dissolving the germinal vesicle (metaphase I) and capable of forming the first polar body (metaphase II) significantly decreased during cultivation. Namely, at the stage of metaphase I up to  $47.2 \pm 1.7\%$  (in the control  $73.8 \pm 1.2\%$ ;  $P < 0.01$ ) and up to  $31.2 \pm 1.2\%$  (in the control  $51.7 \pm 0.8\%$ ;  $P < 0.01$ ) at the stage of metaphase II. It was established that under conditions of EH, the number of live cumulus cells decreases ( $P < 0.01$ ) and the number of cells with morphological signs of apoptosis increases ( $P < 0.01$ ). Namely, under experimental conditions, the number of living cells decreased to  $43.6 \pm 0.4\%$ , and the number of apoptotic and necrotic

cells increased ( $44.8 \pm 1.2\%$  and  $11.6 \pm 0.14\%$ , respectively) compared to the control (respectively,  $70.5 \pm 1.4\%$ ,  $18.6 \pm 1.1\%$  and  $9.8 \pm 0.5\%$ ). Thus, under conditions of experimental hyperglycemia, the following occurs: a decrease in the number of oocytes released from one ovary, the percentage of oocytes that dissolved the germinal vesicle (metaphase I), as well as those that formed the first polar body (metaphase II) in vitro; a decrease in the number of living cumulus cells and an increase in cells with morphological signs of apoptosis. The obtained data can form an experimental rationale for the creation of new test systems for predicting the quality of the embryo and the outcome of pregnancy in women, in particular, with autoimmune diabetes and the introduction of the latest techniques in assisted reproductive technologies.

**Keywords:** experimental hyperglycemia, ovary, oocyte, cumulus cells.

## **CORRELATIONS BETWEEN PER CAPITA GREEN TEA CONSUMPTION AND COVID-19 MORBIDITY/MORTALITY: COMPARING THE STRENGTH IN YEARS 2021-2024**

**M.V. Storozhuk**

*Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
maksim@biph.kiev.ua*

In spite of the development of numerous vaccines for the prevention of COVID-19, there is still a great need for effective and inexpensive therapy of this disease. Additionally, it should be mentioned that initial expectations regarding efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccines were, probably, exaggerated [1]. In this overall context, green tea catechins are considered as promising based on results of pharmacological and epidemiological studies. In particular, it has been shown in 2020 that: (i) green tea catechins inhibit 3CL-protease [2], enzyme essential for coronavirus replication; (ii) COVID-19 morbidity and mortality are lower in countries with higher per capita green tea consumption [3]. These findings were later confirmed in relation to SARS-CoV-2 variants causing the disease in years 2021-2022 [4]. However, it is not known whether more recent variants are still sensitive to green tea constituents. Here correlations between per capita green tea consumption and COVID-19 morbidity/mortality were calculated using multiple regression models in a subset ( $n=84$ ) of countries/territories worldwide with HDI above 0.55. Strength of these correlations was compared for several dates during 2021-2024 period. Statistically significant correlations were observed in 2021-2024. As compared to 2021, the strength of both correlations was decreased during 2022-2024 period: On average, normalized to 2021 strength of correlation between per capita green tea consumption and COVID-19 morbidity decreased to 0.60, while normalized strength of correlation between per capita green tea consumption and COVID-19 mortality decreased to 0.83. This differential decrease, at the epidemiological level, suggests that green tea consumption may affect more than one molecular target. This is in line with in vitro pharmacological evidence showing that green tea catechins affect separate molecular targets responsible for entry of the virus and its replication. (More details DOI: 10.1101/2023.12.18.23300136)

[1] Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J ‘Spikeopathy’: COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines*. 2023 Aug 17;11(8):2287. DOI: 10.3390/biomedicines11082287

[2] Jang, M.; Park, Y.I.; Cha, Y.E.; Park, R.; Namkoong, S.; Lee, J.I.; Park, J. Tea Polyphenols EGCG and Theaflavin Inhibit the Activity of SARS-CoV-2 3CL-Protease In Vitro. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020, 2020, 5630838, DOI: 10.1155/2020/5630838

[3] Storozhuk MV. COVID -19: could green tea catechins reduce the risks? *MedRxiv* 2020. DOI: 10.2174/2666796703666220124103039

[4] Storozhuk M, Lee S, Lee JI, Park J. Green Tea Consumption and the COVID-19 Omicron Pandemic Era: *Pharmacology and Epidemiology. Life (Basel)*. 2023 Mar 22;13(3):852. DOI: 10.3390/life13030852

Key words: catechins; SARS-CoV-2; (-)-epigallocatechin (EGC); (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG).

## **CYCLOPHILIN D DOWNEXPRESSION AS A SIGNIFICANT MECHANISM OF MITOPROTECTIVE EFFECTS OF HYDROGEN SULFIDE IN OLD RAT HEARTS**

**N. Strutynska, L. Mys, Yu. Korkach, R. Strutynskiy, V. Sagach**

*Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
e-mail: na-strutynska@biph.kiev.ua*

Cyclophilin D (CypD) is an important regulator of the multiprotein complex, the non-specific calcium-induced mitochondrial pore (mPTP), as well as the metabolic function of mitochondria in general [Haleckova A, 2022]. High-conductance mPTP function is one of the causes of mitochondrial dysfunction as a universal mechanism for the development of a number of diseases and a central factor in pathophysiological processes in the cardiovascular and nervous systems. We have previously found that ageing is associated with increased sensitivity of mPTP to inducers of its opening, insufficient synthesis of the hydrogen sulphide (H<sub>2</sub>S) gas transmitter, and loss of resistance to oxidative stress [Strutynska N, 2022]. CypD, as an important regulatory component of mPTP, is involved in the development of ischaemia-reperfusion injury, neurodegenerative disorders, inflammation, etc. Reducing CypD expression can prevent mMPTP opening as well as free radical processes and apoptosis [Hong K, 2023]. Thus, CypD may serve as a potential therapeutic target to regulate mMPTP opening and prevent mitochondrial dysfunction in ageing. The aim of the study was to investigate the expression levels of the gene Ppif, which encodes CypD protein synthesis, and the sensitivity of mPTP to Ca<sup>2+</sup> as an inducer in the heart of old rats under the influence of H<sub>2</sub>S-synthesising enzyme modulators. Materials and methods. Experiments were performed in rats aged 21-22 months. Modulators of H<sub>2</sub>S synthesis were sequentially administered to old rats at 11.3 mg/kg DL-propargylglycine (PG) and 10 min later L-cysteine (L-cys) at a concentration of 121 mg/kg. Animals were sacrificed 30 min after drug administration. Ppif gene (CypD) expression in heart tissue was assessed by real-time PCR. Markers of oxidative stress and hydrogen sulphide levels were measured spectrophotometrically. The study of mPTP opening was performed by spectrophotometric registration of mitochondrial swelling at  $\lambda = 520$  nm. Results. It has been shown that the H<sub>2</sub>S content in the heart mitochondria of old rats was reduced by half (2.35±0.25 nmol/mg protein) compared to the control (4.48±0.44 nmol/mg). Under the influence of PG+L-cys on old animals, the concentration of this gas mediator in the organelles increased significantly (5.06±0.96 nmol/mg protein). At the same time, under the conditions of restoration of H<sub>2</sub>S synthesis in the heart mitochondria of old animals, a decrease in oxidative stress markers, such as superoxide radical and hydrogen peroxide, which increased with aging, was observed. An important result of this study is the detection of a 2.22-fold increase in the expression of the Ppif gene in the heart tissues of old rats and its normalisation under the influence of PG+L-cys (2.86-fold decrease compared to the old rats). We observed pathological mMPTP opening in the mitochondria of old rat hearts, which usually leads to mitochondrial dysfunction, uncoupling of oxidative phosphorylation, and cell death. The action of PG+L-cys reduced both the amplitude of spontaneous and Ca<sup>2+</sup>-induced swelling, and the sensitivity of mMPTP to inducers, thereby increasing mitochondrial integrity and promoting cardiomyocyte survival. Conclusions. The mitoprotective effects of PG+L-cys were manifested in the restoration of mitochondrial H<sub>2</sub>S concentration, the mitigation of free radical processes and the reduction of CypD expression, which contributed to the inhibition of mPTP opening during ageing. These results suggest the existence of new mechanisms of H<sub>2</sub>S action, providing insight into its physiological function in mitochondria and CypD-dependent regulation of mPTP. In our opinion,

inhibition of CypD expression, a regulator of mitochondrial membrane permeability (mPTP), is an important mechanism by which H<sub>2</sub>S, as an important signalling molecule, exerts cardioprotective effects.

**Key words:** cyclophilin D, mPTP, hydrogen sulphide, oxidative stress, mitoprotection, heart, ageing. This research was performed with the financial support of the National Research Foundation of Ukraine [grant № 2021.01/0210, The role of mitochondrial mechanisms in the development and prevention of cardiovascular dysfunctions in aging].

## **ВПЛИВ АКТИВАЦІЇ $K_{ATP}$ КАНАЛІВ НА ОКСИТОЦИНІНДУКОВАНУ СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ МІОМЕТРІЯ МАТКИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ЕНДОТОКСЕМІЄЮ**

**В. Р. Струтинський, Р. Б. Струтинський, Р. І. Янчій**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; e-mail: strutvlad@gmail.com*

Скоротлива функція гладеньких м'язів міометрія матки ссавців є однією із необхідних умов для фізіологічного забезпечення репродуктивної здатності організму. Відомо, що серед ендогенних регуляторних фізіологічних механізмів чинна роль належить функціонуванню АТФ-чутливих калієвих ( $K_{ATP}$ ) каналів клітинних мембран. Останні своєю дією здатні запобігати небажаному під час вагітності посиленню скоротливої активності міометрія, яке може мати патологічні наслідки: зокрема, порушення нідациї зиготи та перебігу вагітності. Як стримуючий механізм цих порушень, під час вагітності відбувається збільшення експресії  $K_{ATP}$  каналів. З іншого боку, у тканині матки під час пологів значно зменшується експресія цих каналів, що зменшує стримуючий потенціал дії стимуляторів скоротливої активності міометрія, зокрема окситоцину. Одним із індукторів порушень функції матки є запальні процеси, що спричиняються здебільшого бактеріями та ендотоксинами - ліпополісахаридами. Метою роботи було дослідження ефектів активації  $K_{ATP}$  каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність ізольованих препаратів міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією. Досліди проводили на ізольованих, перфузованих при 37<sup>0</sup>C оксигенованим розчином Кребса, повздожних смужках рiг матки довжиною 5-7 мм і шириною 2-3 мм статевозрілих естрогенізованих самиць щурів лінії Wistar. Усі тестування здійснювали в ізометричному режимі при початковій заданій напруженості 3 мН. Експериментальну ендотоксемію відтворювали внутрішньоочеревинним введенням ліпополісахариду у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту. Окситоцин вводили в перфузійний розчин в межах концентрацій 10 нмоль/л – 10 мкмоль/л, флокалін – в концентраціях 10, 1 і 0,1 мкмоль/л на тлі дії окситоцину (10 мкмоль/л). Показано, що окситоцин підвищував скоротливу активність ізольованих препаратів міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією. Зокрема, амплітуда скорочень збільшувалася на 10,7, 47,4 і 88,4% при дії окситоцину в концентраціях 1, 0,1 і 0,01 нмоль/л відповідно. Водночас введення цього гормону дозозалежно підвищувало частоту скорочень, а саме на 17,1, 45,5 і 76,4% за тих самих умов. При активації  $K_{ATP}$  каналів флокаліном дозозалежно зменшувалася скоротлива активність ізольованих препаратів міометрія матки щурів. Зокрема, амплітуда окситоциніндукованих скорочень зменшувалася на 21,6, 71,9 і 84,4% при дії флокаліну в концентраціях 10, 1 і 0,1 мкмоль/л відповідно. В умовах впливу 0,1 мкмоль/л флокаліну практично повністю нівелювалися скоротливі ефекти окситоцину. Значним чином активація  $K_{ATP}$  каналів знижувала і окситоциніндуковане збільшення частоти скорочень, а саме, на 30,4, 34,9 і 61,2% при введенні флокаліну в концентраціях 10, 1 і 0,1 мкмоль/л відповідно. Таким чином, окситоцин значно підвищував скоротливу активність міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією, що може бути причиною порушення репродуктивної функції самиць. Водночас при активації флокаліном  $K_{ATP}$



каналів зменшувалася окситоциніндукована скоротлива активність міометрія матки. Флокалін (0,1 мкмоль) ефективно скасовував дію окситоцину на скоротливість міометрія. Вірогідно, що активація  $K_{ATP}$  каналів в майбутньому може мати терапевтичну цінність щодо забезпечення нормалізації скоротливої функції матки при запальних процесах.

**Ключові слова:** міометрій матки, окситоцин,  $K_{ATP}$  канали, скоротлива активність, ліпополісахарид

## **МОДЕЛЮВАННЯ СИМПАТО-ЗАЛЕЖНОЇ МОДУЛЯЦІЇ ПРОВІДНИХ ШЛЯХІВ ГАНГЛІЯ ТРІЙЧАСТОГО НЕРВА**

**М.В. Телька, В.Ю. Маслов, М.С. Веселовський, С.А. Федуллова**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; masl@biph.kiev.ua*

Фундаментальне та практичне значення досліджень симпато-сенсорної взаємодії полягають у розширенні знань про механізми взаємодії різних відділів периферичної нервової системи та зумовлені їй важливою роллю у розвитку невропатичних та невралгічних станів. Норадреналін (НА), який виділяється з постгангліонарних симпатичних волокон, внаслідок взаємодії з адренорецепторами та подальшою активацією G-білків модулює потенціал-залежні провідності мембрани сенсорного нейрона. Такий вплив норадреналіну достатньо добре описано на спінальних гангліях, тоді як нейрони ганглія трійчастого нерва (ГТН) залишаються в цьому аспекті досліджені недостатньо. Симпато-сенсорну взаємодію на рівні змін клітинних електрофізіологічних характеристик нами було промодельовано на культивованих нейронах ГТН з використанням методів фіксації потенціалу/струму в конфігурації «ціла клітина» та швидкої локальної суперфузії НА. Електрофізіологічне відведення проводили від нейронів, діаметр яких не перевищував 25 мкм. Аплікація НА призводила часткової втрати здатності до тонічної імпульсації, зменшення амплітуди, тривалості фази спаду та слідової гіперполяризації окремого потенціалу дії. Також внаслідок дії НА було зареєстровано зменшення ефекту вхідного випрямлення. Ці дані свідчать, що адренергічний вплив на характеристики нейронів ГТН здійснюється внаслідок впливу адренергічних рецепторів на потенціалкеровані високопорогові кальцієві канали та канали, що активуються гіперполяризацією. У окремій серії експериментів було досліджено дію НА на кальцієві струми, виділені з використанням фармакологічної блокади натрієвої та калієвої провідностей мембрани. Встановлено, що нейрони ГТН відрізняються за механізмом модуляторного впливу адренорецепторів на кальцієві канали: протеїнкіназа-С залежний та викликаний прямим впливом  $\beta\gamma$  субодиниці G-білка на канал. Таким чином, отримані результати характеризують клітинні механізми адренергічної модуляції нейронів ГТН та свідчать про можливість диференціації симпато-сенсорного впливу на передачу сенсорної інформації у провідних шляхах трійчастого нерва.

**Ключові слова:** ганглії трійчастого нерва, електрофізіологічні характеристики, норадреналін.

## **STEROID HORMONE POOL IN SERUM AND CSF OF COMBATANTS AT DIFFERENT TIMES AFTER COMBAT TRAUMATIC BRAIN INJURY**

**A.M. Titkova, Z.M. Lemondzhava, N.O. Levicheva, M.F. Posokhov**

*State Institution "P.V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; annatitkova2@ukr.net*

Under the conditions of stress caused by the hostilities in Ukraine, steroid hormones play a leading role in regulating the body's adaptive functions. Combat traumatic brain injury (TBI) creates an additional burden on the system of neurosteroid epigenetic regulation, the reaction of which is

transformed internally systemically during the development of the consequences of trauma. This transformation over time requires serious study, as it should be taken into account when choosing tactics for effective treatment of patients. The aim of the study was to investigate changes in the concentration of progesterone, cortisol and testosterone in the blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) of combatants with mild combat TBI in the acute and intermediate periods after contusion or concussion. In 65 patients with combat TBI: 15 - in the acute and 16 - in the intermediate period after brain contusion; 16 - in the acute and 18 - in the intermediate period after concussion, as well as in 7 conditionally healthy male subjects, the levels of progesterone, cortisol and testosterone in the blood serum (in patients with combat TBI - also in CSF) were studied by ELISA upon admission to the hospital. Studies have shown that serum progesterone levels significantly decrease in patients with contusions (by about 40%) in the acute period after TBI and do not recover in the future. Concussion causes a 30% decrease in serum levels of the hormone in the intermediate period after the injury. In CSF during the intermediate period, the concentration of the hormone significantly decreases by 20-25% compared to the acute period in both groups of combatants. Serum cortisol tends to increase significantly after combat TBI both in the acute and intermediate periods. In CSF during the intermediate period, the concentration of the hormone increases by 1.5-2.0 times compared to the acute period in both groups of combatants. Serum testosterone has a decreased level in the acute period after brain contusion with a tendency to recover in the future. In CSF during the intermediate period, the concentration of the hormone decreases by 3.5-4.0 times compared to the acute period in both groups of combatants. The ratio of cortisol/testosterone in the blood serum practically does not change over time, but the effects of cortisol over testosterone after brain contusion are much more prevalent. In CSF, the ratio of hormones increases in favor of cortisol by 6-8 times in the intermediate period after injury in both groups of combatants. The ratio of cortisol/progesterone in the blood serum of combatants also has a significant advantage in favor of cortisol, especially in the intermediate period after brain contusion. In CSF, the ratio of hormones increases in favor of cortisol by 2.0-2.5 times in the intermediate period after injury in both groups of combatants. Thus, cortisol levels increase after combat TBI. The level of testosterone, which was reduced in the blood serum in the acute period after brain contusion, is somewhat restored, but in the CSF in the intermediate period after the injury, the hormone content is sharply limited in both groups of combatants. In both serum and CSF, with the most pronounced increase in CSF in the intermediate period. The level of progesterone, a precursor of cortisol and testosterone, is significantly reduced in both serum and CSF, especially in the intermediate period after trauma. Changes in the ratio of cortisol/testosterone and cortisol/progesterone in favor of cortisol indicate the dominance and intensification of stress and catabolic effects of cortisol, especially at the brain level, in combatants of both groups, most of all in the intermediate period after trauma. The obtained data demonstrate an increase in the deficit of compensatory and restorative capabilities of the neurosteroidal regulation in the dynamics of time after combat TBI. This fact requires special attention to the choice of the temporal strategy for the treatment of combatants with TBI.

**Key words:** combat TBI, progesterone, cortisol, testosterone, serum, CSF.

## **МОДИФІКАЦІЯ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕФЕРЕНТНИХ ВОЛОКОН СІДНИЧНОГО НЕРВУ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ГІПОАНДРОГЕНЕМІЇ**

**Родинський О.Г., Ткаченко С.С.**

*Дніпровський державний медичний університет; dr.tkachenkoss@gmail.com*

Дефіцит тестостерону може призводити до різних форм дегенерації нервів, що може в кінцевому результаті призводити навіть до анатомічних змін. Якісно спостерігаються ознаки

дегенерації нервів, особливо мієліну, дегенерація оболонки, що безперечно тягне за собою порушення провідної функції. Метою даного дослідження було вивчити зміни збудливості рухових нервових волокон в умовах тривалого дефіциту андрогенів та модифікацію параметрів викликаної відповіді. Експериментальну модель було створено шляхом хірургічної кастрації статевозрілих самців білих шурів. Через 120 діб тварин брали у гострий експеримент. Відведення викликаної активності проводили від сідничного нерва при стимуляції проксимальної ділянки іпсилатерального вентрального корінця імпульсами тривалістю 0,3 мс та силою від 1 до 5 порогів. Аналізували поріг, хронаксію, латентний період, амплітуду та тривалість викликаних потенціалів, а також досліджували явище рефрактерності за допомогою нанесення парних стимулів з інтервалом від 2 до 20 мс. Поріг виникнення сумарної відповіді еферентних нервових волокон в порівнянні з контрольною групою зріс на  $564,29 \pm 0,75\%$  ( $p < 0,001$ ), хронаксія зменшилась на  $28,1 \pm 1,94\%$ , латентний період подовжився на  $72,73 \pm 2,63\%$ , а загальна тривалість - на  $25,53 \pm 1,13\%$  у порівнянні з контрольною групою. Амплітуда відповіді збільшилась на  $76,42 \pm 5,88\%$  ( $p < 0,001$ ). При застосуванні парних стимулів амплітуди відповідей на кондиціонуючий та тестуючий стимули у тварин з орхектомією зрівнялись при інтервалах від 3 мс, тоді як в контрольній групі воно відбувалось лише починаючи з 20 мс. Вищесказане може бути слідством суттєвого вкорочення рефрактерного періоду нейритів за умов гіпоандрогенемії. З метою дослідження динаміки рекрутингу різнопорогових нервових волокон використовувався метод нанесення на сідничний нерв поодиноких стимулів зростаючої інтенсивності від 1 до 2 реобаз з кратністю 1/10 з аналізом амплітуди інтегральної відповіді, що для тварин з піддослідної групи демонструвала більш швидке зростання. Достовірні ( $p < 0,001$ ) зміни спостерігалися при подразненні силою від 1,1 до 1,6 П, що ймовірно демонструє підвищення збудливості середньо- та високопорогових нервових волокон. Ймовірно, ці відхилення були викликані зміною ультраструктури аксонів мотонейронів переднього рогу спинного мозку – складових елементів вентрального корінця, та демієлінізуючими процесами, характерними для тривалого дефіциту андрогенів, та, як результат, ефаптичним розповсюдженням збудження. Зниження збудливості нервових волокон разом із подовженням латентного періоду в експериментальній групі може бути пояснене посиленням впливу вільних радикалів на нейрити та зниженням ефективності дії нейротрофічних факторів, що має місце за відсутності нейропротекторного ефекту андрогенів. Суттєве збільшення лабільності нервових волокон у тварин з дефіцитом тестостерону, вірогідно, пов'язане зі зниженням концентрації іонів кальцію в цитоплазмі нейронів, а, отже, збільшенням значення потенціалу спокою. Таким чином, тривало існуюча гіпоандрогенемія здійснює досить значний хоч і парадоксальний вплив на функціонування еферентних соматичних нервових волокон, викликаючи зниження їх збудливості на фоні значного підвищення лабільності, а також збільшення амплітуди та тривалості викликаної відповіді.

**Ключові слова:** нерве волокно, вентральний корінець, андрогени, збудливість

### **АНТАГОНІСТ TRPV1 РЕЦЕПТОРА AMG-517 ІНГІБУЄ ВИКЛЮЧНО КАПСАЙЦИН-ІНДУКОВАНЕ ЗБУДЖЕННЯ ЧУТЛИВИХ ЗАКІНЧЕНЬ НОЦИЦЕПТИВНИХ АФЕРЕНТІВ ШКІРИ МИШІ**

**Ю.М. Ткаченко, В.В. Хмиз, О.В. Єгорова, О.П. Максимюк, Д.С. Ісась, О.О. Кришталь**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; tkachenko@biph.kiev.ua*

Локальний ацидоз тканин збуджує ноцицептори без ознак десенсibiliзації чи адаптації. Нервові закінчення первинних ноцицепторів експресують рецепторно-каналні комплекси, які у відповідь на закислення деполяризують нервові закінчення, що призводить до різкого

зростання електричної збудливості волокна та спонтанної генерації серій потенціалів дії. Протон-чутливі іонні канали (ASICs) і ванілоїдні рецептори перехідного потенціалу першого типу (TRPV1) вважаються основними сенсорами протонів у позаклітинному середовищі. Доведено, що ацидоз є одним із основних больових факторів при запаленні, а пригнічення як TRPV1, так і ASIC каналів полегшує біль та зменшує гіпералгізію. Тому ASIC і TRPV1 вважаються одними з найбільш перспективних фармакологічних мішеней у терапії болю запальної етіології. У нашому дослідженні використано методику реєстрації активності поодиноких С-волокон миші *ex vivo* на препараті «шкіра-нерв» для визначення механізмів збудження сенсорних нервових закінчень шкіри в умовах локального експериментального ацидозу. Експериментальний ацидоз викликався аплікацією розчину з рН 6,7 на рецептивне поле. У відповідь на заміну розчину з рН 7,45 на розчин з рН 6,7 спостерігалася збільшення частоти спонтанної активності С-волокон в  $\approx 5$  разів, котре як і в попередніх наших дослідженнях [1] було нечутливим до впливу блокатора ASIC каналів диміназону у концентрації 25  $\mu\text{M}$ . Аналогічна ситуація спостерігалася з блокатором TRPV1 рецептора AMG-517: у концентрації 1.3  $\mu\text{M}$  AMG-517 не виказував жодного впливу на ацидоз-викликане збільшення частоти активності нервових волокон. Так само AMG-517 жодним чином не впливав на активацію чутливих нервових закінчень шкіри у відповідь на підвищення температури до 50 °C, при цьому практично повністю блокуючи відповідь нервових волокон на 20  $\mu\text{M}$  селективного агоніста TRPV1 рецепторів капсаїцину. Одночасне прикладання AMG-517 та диміназону також не впливало на протон-викликане збудження аферентів шкіри. Показано, що селективний антагоніст TRPV1 рецептора AMG-517 блокує протон-, капсаїцин- та термо-викликані струми в культурах клітин у наномолярних концентраціях [2]. Диміназен також показав ефективне пригнічення протон-викликаних струмів у культурі клітин DRG [1]. Розбіжність між результатами *in vitro* та *in vivo* є вельми серйозною проблемою у медико-біологічних дослідженнях, адже занадто багато факторів можуть бути причиною цього. Відсутність блокування протон-викликаної відповіді аферентів шкіри при застосуванні антагоністів TRPV1 і ASICs рецепторів може вказувати як на інші механізми протонної чутливості на сенсорних закінченнях нейронів так і на можливу різну посттрансляційну модифікацію TRPV1 та ASICs у сомах нейронів та на сенсорних закінченнях. Наші дослідження вказують на нагальну потребу порівняльних досліджень фармакологічних характеристик закінчень первинних ноцицепторів.

**Ключові слова:** ASICs, TRPV1, диміназен, AMG-517, ноцицепція, препарат шкіра-нерв.

1. Tkachenko, Y., et al., Acid-sensing ion channel blocker diminazene facilitates proton-induced excitation of afferent nerves in a similar manner that Na(+)/H(+) exchanger blockers do. *Front Cell Neurosci*, 2023. 17: p. 1131661.

2. Doherty, E.M., et al., Novel vanilloid receptor-1 antagonists: 2. Structure-activity relationships of 4-oxopyrimidines leading to the selection of a clinical candidate. *J Med Chem*, 2007. 50(15): p. 3515-27.

## MECHANISMS UNDERLYING THE BENEFICIAL EFFECTS OF VAGUS NERVE STIMULATION

S. Tukaiev<sup>1,2,8,\*</sup>, N. Vysokov<sup>2</sup>, Y. Gachshenko<sup>2</sup>, D. Toleukhanov<sup>2</sup>, I. Brak<sup>3</sup>, G. Datkhabayeva<sup>4</sup>, J.M.A. Ferreira<sup>5</sup>, O. Korbush<sup>6</sup>, S. Danylov<sup>7</sup>, V. Komarenko<sup>7</sup>, M. Makarchuk<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Università della Svizzera italiana, Lugano, Switzerland;

<sup>2</sup>BrainPatch Ltd, Dublin, Ireland;

<sup>3</sup>Cognitech Ltd, Astana, Kazakhstan;

<sup>4</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan;

<sup>5</sup>Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>6</sup>National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Ukraine;

<sup>7</sup>Beehiveor Academy and R&D Labs, Kyiv, Ukraine;

<sup>8</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; serhii.tukaiev@usi.ch, sergii@brainpatch.ai

Neuromodulation is becoming the safe and effective alternative for improving emotional and physiological states. The current evidence from the up-to-date state of vagus nerve stimulation application in studies of emotional state modulation demonstrates a strong impact of vagus stimulation on the state of patients with a range of psychiatric and neurological disorders due to normalizing effects on the abnormal sympathetic nerve activity. The hypothesis of emotional burnout development as a result (manifestation) decreasing of vagus-mediated heart rate variability (HRV) under everyday stress is discussed. Heart Rate Variability is a promising strong indicator of capacity to adapt and recover from stress. In the same time the absence of sufficiently convincing evidence of vagus nerve stimulation's effects on brain functioning. Considering all of the above, we aimed to explore the influence of a novel VNS stimulation protocol on emotional state, psychological well-being at job conditions, to highlight specific features of the neurodynamics related to the vagus nerve stimulation, to determine the effects on HRV time, frequency and non-linear metrics. 11 right-handed male volunteers aged 18-22 years participated in the 1st (EEG) study (6 persons - taVNS group and 5 - SHAM group). 62 healthy volunteers 18-49 years old were recruited for the 2nd (HRV) study (26 - VNS group and 22 – Sham, 14 persons were excluded for different reasons). The combination of pleasant meditative classical music and a slow bi-polar wave of electrical non-invasive transcutaneous stimulation of the auricular area (BrainPatch platform for non-invasive stimulation, <https://brainpatch.ai/>) were used. Psychological testing (State Anxiety, STAI; psychological stress level, PSM-25; severity of emotional burnout, MBI; depression, IDS) and EEG registration (3 min of the rest state, closed eyes condition) were carried out before and after the VNS set. HR was measured during each stage of both studies. Non-invasive stimulation was rated by the participants as a positive experience. We detected beneficial changes in the psychoemotional state of the respondents (improvement of mood, reduction of job related stress – emotional burnout). The increase of vagally mediated parameter RMSSD and decrease of LF/HF ratio has reflected the activation of parasympathetic nervous system (PNS) during stimulation. HRV effects of VNS turned out to be short-term, which was manifested in a drop in the value immediately after the stimulation. EEG analysis indicated a prolonged effect of VNS. Increased alpha and beta rhythms (generalized growth in the frontal and posterior cortex) and gamma activity (frontal region) after a series of 4 VNS sessions may indicate the improvement of mental processes and creative thinking (attention, information processing and memory storage). Enhanced activation level was mirrored in an increased beta/alpha ratio. Our data suggests that VNS has a normalizing effect on the psychoemotional state shifting “sympatho-vagal balance” to the functional optimum. EEG data showed the prolonged stimulating effect on the brain processes related to the cognitive functioning while attenuating the stress impacts at the same time.

**Keywords:** vagus nerve stimulation (VNS), Heart Rate Variability (HRV), EEG, emotional burnout/stress.

## **S-100B PROTEIN AS A DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC TOOL IN INTRACRANIAL HEMORRHAGE**

**G. O. Ushakova<sup>1</sup>, I. V. Lushnikova<sup>2</sup>, G. G. Skybo<sup>2</sup>, A. E. Lievikh<sup>3</sup>, V. I. Zhilyuk<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine;

<sup>2</sup> Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

<sup>3</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; ushakova\_g@ukr.net

As of today, molecular and genetic tools that manipulate specific astrocyte proteins to understand their individual contributions to synaptic plasticity and related neurological disorders are highly relevant. Understanding how the dysregulation of astrocyte-specific proteins contributes to conditions like Alzheimer's disease, autism, and schizophrenia can provide insights into potential therapeutic targets. However, diagnostic and prognostic tools for risk stratification of long-term complications in patients with traumatic brain injury and intracranial hemorrhage are limited in both the early and late stages following injury. Unlike diseases affecting other organs and tissues, where rapid diagnosis is feasible based on the determination of tissue biomarkers in the blood, there are currently no rapid, definitive diagnostic blood tests designed to predict post-traumatic neurological diseases. Many studies have been conducted to identify and evaluate the diagnostic value of various neuromarkers, among which is the S100B protein. In this study, an in vivo model of experimental intracranial hemorrhage was applied to adult Wistar rats via microinjection of a collagenase solution, in compliance with ethical norms of working with laboratory animals. To detect cytological changes in the brain, histochemical and immunohistochemical staining of brain sections from two experimental groups (control and hemorrhage, n=8 for each) was performed. Histochemical/immunohistochemical staining was executed to detect S100B-positive astroglia. The following brain areas were analyzed: the area close to the collagenase injection point and distal regions of the cortex and hippocampus. The corresponding regions of control animals served as controls. Cell density after thionin staining and immunoreactivity to S100B (a calcium-binding protein and marker of astroglia) were assessed using appropriate primary and secondary antibodies. Analysis was performed using a FluoView™ FV1000 confocal microscope (Olympus Inc., USA). Quantification of protein levels in the brain and blood plasma was conducted using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The most pronounced destructive changes in brain tissue were noted at the site of collagenase injection. Significant tissue degradation was observed in the areas adjacent to the injection site. In remote regions (the cortex of the large hemispheres and the hippocampus), the condition of brain cells was deemed satisfactory, but signs of general vascular element destruction were noted. Immunohistochemical staining showed an increase in S100B-positive astrocytes in all regions of the rat's brain (injection site, cortex, hippocampus) under hemorrhage conditions. The levels of S100B were increased to 1.5 and 1.63 times in protein extracts obtained from the left and right brain hemispheres of animals with experimental hemorrhage, as determined by ELISA. The amount of S100B in the blood plasma of these animals was slightly elevated, with a wide variation within the animals studied. Conclusions. Experimental intracranial hemorrhage resulted in pronounced morphological signs of astrogliosis development, both at the epicenter of the hemorrhage and in remote areas of the brain, which is accompanied by the presence of S100B protein in the blood plasma.

**Keywords:** calcium-binding protein, S100b, brain injury, diagnostic marker

## **ФОРМАЛЬНО-ДИНАМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ІНДИВІДУАЛЬНОСТІ ВЕТЕРАНІВ ВІЙНИ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ ПРОЯВУ СЕНСОМОТОРНИХ РЕАКЦІЙ**

**С. В. Федорчук<sup>1</sup>, О. І. Корбуш<sup>1</sup>, Я. В. Субін<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ;

<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ; [lanasvet778899@gmail.com](mailto:lanasvet778899@gmail.com)

Умови військової діяльності мають, крім загальних для діяльності більшості людей, низку специфічних (професійних) особливостей, пов'язаних з впливом значного фізичного та психічного навантаження, високої відповідальності та екстремальності характеру діяльності [1, 2]. Метою дослідження було вивчення функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) та формально-динамічних властивостей індивідуальності ветеранів війни з урахуванням

рівня прояву сенсомоторних реакцій. У дослідженні як обстежувані брали участь 10 ветеранів війни – учасників бойових дій, віком 26-54 роки. Для вивчення зорово-моторних реакцій різного ступеня складності та формально-динамічних властивостей індивідуальності ветеранів за тестом В. М. Русалова використовували діагностичний комплекс «БОС-тест професійний» [3]. Проста зорово-моторна реакція певною мірою відображала рівень активації ЦНС [4], в той же час показники сенсомоторної реакції вибору віддзеркалювали стресостійкість респондентів [3]. Для статистичної обробки результатів дослідження використовували методи непараметричної статистики. Загалом у більшості обстежуваних психомоторна активність та загальна активність у всіх трьох сферах (психомоторній, інтелектуальній, комунікативній) досягли високого рівня; інтелектуальна та комунікативна активність, загальна емоційність і загальна адаптивність – досягли середнього рівня. Вищий рівень активації ЦНС ветеранів асоціювався зі зниженим рівнем інтелектуальної емоційності, виявлена тенденція до взаємозв'язку стресостійкості зі зниженим рівнем емоційності (а саме психомоторної та загальної). В той же час всі інші виявлені кореляційні зв'язки свідчили про відповідність вищого рівня активації ЦНС та стресостійкості за вимірюваними показниками сенсомоторних реакцій з вищим рівнем формально-динамічних властивостей індивідуальності (ергічності, пластичності, швидкості) та вимірюваних індексів активності (інтелектуальної, комунікативної, загальної) і загальної адаптивності. Рівень активації ЦНС асоціювався з ергічністю, пластичністю і швидкістю в комунікативній сфері та інтелектуальною емоційністю, а також з комунікативною та загальною активністю респондентів. Натомість, стресостійкість обстежених ветеранів була обумовлена психомоторною та інтелектуальною швидкістю, ергічністю і пластичністю в інтелектуальній сфері, загальною інтелектуальною активністю та рівнем загальної адаптивності.

**Ключові слова:** ветерани війни, функціональний стан центральної нервової системи, сенсомоторні реакції.

1. Haydabrus A, Santana-Santana M, Lazarenko Y, Giménez-Llort L. Current war in Ukraine: Lessons from the impact of war on combatants' mental health during the last decade. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(17):10536.

2. Tait JL, Aisbett B, Corrigan SL, Drain JR, Main LC. Recovery of cognitive performance following multi-stressor military training. *Human Factors*. 2024;66(2):389-403.

3. Комплекс для психологічного тестування «БОС-тест». Компанія «Сіата»: Медична техніка та обладнання. URL: <http://www.siata.net.ua/index.php/kompleks-dlya-psiologicheskogo-testirovaniya-bos-test/>

4. Кліщ МІ, Вадзюк СН. Особливості сенсомоторних реакцій у школярів зі слуховою депривацією. *Вісник наукових досліджень*. 2016;1. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6115>

## **METABOLIC AND IMMUNE ACCOMPANIMENTS OF ELECTROCARDIOGRAPHIC AND MORPHOLOGIC GASTRIC MUCOSA PARAMETERS IN NAÏVE AND STRESSED RATS**

**Fihura O.A.<sup>1,2,5</sup>, Korda M.M.<sup>2</sup>, Klishch I.M.<sup>2</sup>, Ruzhylo S.V.<sup>1</sup>, Melnyk O.I.<sup>3</sup>, Zukow W<sup>4</sup>, Yanchij R.I.<sup>5</sup>, Vorobienko A.A.<sup>5,6</sup>, Plyska O.I.<sup>6</sup>, Popovych I.L.<sup>5</sup>**

*1Ivan Franko State Pedagogical University, Drohobych, Ukraine oksanafigura08@gmail.com;*

*2IY Horbachevskyi National Medical University, Ternopil, Ukraine;*

*cordamm@yahoo.com; klishch@tdmu.edu.ua;*

*3Danylo Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine omelnyk7@gmail.com;*

*4Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland w.zukow@wp.pl;*

*5Bohomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences, Kyiv, Ukraine tas@biph.kiev.ua;*

*6Mykhajlo Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine; a.a.vorobiinko@npu.edu.ua;*

*plys2005@ukr.net*

Introduction and aim. Earlier, by applying the water-immersion and restraint stress (WIRS) model, we reproduced primary attributes of stress and found that the severity of the damage to the gastric mucosa correlates with changes in ECG parameters, which indicate myocardial dystrophy. Further, it was found that such a connection is caused by the damaging effect on both targets of increasing the level of parathyroid hormone, as well as the production of aldosterone and catecholamines by enlarged adrenal glands. In addition, an increase in the level of corticosterone and sympathetic tone with a simultaneous decrease in vagal tone as well as serum calcitonin and testosterone cause damage to the gastric mucosa, but not to the myocardium. Such a constellation of neuro-endocrine reactions to stressors determines the severity of damage to the gastric mucosa and myocardium by 73% [Fihura OI et al., 2023]. The purpose of this study is to find out metabolic and immune accompaniments of electrocardiogram and gastric mucosa parameters in naïve and stressed rats.

Material and methods. The experiment is at 18 male and 20 female Wistar rats. Over the 10 days, one animal remained intact and 3 other rats were exposed to WIRS. The next day after stressing, immune and metabolic parameters as well as ECG and gastric mucosa injuries was recorded.

Results. Serum levels of Phosphates, Catalase and  $\alpha$ -LP Cholesterol as well as erythrocyte level of Potassium and Na,K-ATPase activity of the erythrocyte are positively correlated with ECG markers of myocardial damage, and negatively correlated with visual markers of damage to the gastric mucosa. Erythrocyte level of Sodium and serum levels of Potassium and Alkaline Phosphatase reflect the intactness of the gastric mucosa only. While serum level of Calcium reflects damage to the gastric mucosa. Taken together, the listed metabolic factors determine the morpho-functional state of the gastric mucosa and myocardium by 72% ( $R=0.851$ ). Damage to the gastric mucosa and myocardium is more severe, the lower the bactericidal activity of blood neutrophils, and the greater the mass of the thymus. The spleen mass and the content of fibroblasts in the thymus are negatively correlated only with the severity of damage to the gastric mucosa, while the percentages of reticulocytes and lymphoblasts in the spleen are positively correlated with it. Finally, the higher the percentage of macrophages in the thymus, the deeper the damage to the myocardium. The canonical correlation between the listed immune parameters and markers of the two targets of stressors is very strong ( $R=0.809$ ). Conclusion. Water-immersion and restraint stress causes changes in the neuro-endocrine-immune complex, which lead to changes in the metabolome and damage to the gastric mucosa and myocardium.

**Keywords:** acute water-immersion and restraint stress, damage to the ECG and gastric mucosa, immunity, metabolome, relationships, rats.

Fihura OA, Melnyk OI, Ruzhylo SV, et al. Relationships between neuro-endocrine, electrocardiogram, and gastric mucosal damage parameters in naive and stressed rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 18(1): 162-190.

## THE INFLUENCE OF THE UKRAINIAN PHYTOCOMPOSITION «BALM TRUSKAVETS'» ON PARAMETERS OF NEURO-ENDOCRINE-IMMUNE COMPLEX AND BIOPHOTONICS IN HUMANS WITH MALADAPTATION

Fihura O.A.<sup>1,2</sup>, Ruzhylo S.V.<sup>1</sup>, Korda M.M.<sup>2</sup>, Klishch I.M.<sup>2</sup>, Żukow X.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ivan Franko State Pedagogical University, Drohobych, Ukraine oksanafigura08@gmail.com;

<sup>2</sup>IY Horbachevs'kyi National Medical University, Ternopil', Ukraine; cordamm@yahoo.com; klishch@tdmu.edu.ua;

<sup>3</sup>Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland xaweryzukow@gmail.com

**Background.** Earlier we showed that the Ukrainian phytocomposition “Balm Truskavets’” exerts immediate modulating effects on parameters of EEG and HRV as well as biophotonics [Ruzhylo



SV et al., 2015; Fihura O.A. et al., 2021]. In a pilot study on 10 volunteers, we found that the use of the phytocomposition for 11 dais causes changes in EEGs parameters accompanied by a sympatho(adreno)mimetic effect. The modulating effects on the EEG&HRV parameters are combined with the changes in biophotonics parameters [Fihura O.A. et al., 2021]. This study was conducted on a four times larger cohort and with a wider range of methods. Materials and Methods. The object of observation were 16 women  $46 \pm 15$  ys and 24 men  $50 \pm 11$  ys. The volunteers were practically healthy, but the initial testing revealed deviations from the norm in a number of parameters of the neuro-endocrine-immune complex as a manifestation of maladaptation. In the morning in basal condition we registered kirlianogram (“GDV Chamber” from “Biotechprogress”). Then recorded simultaneously electrocardiogram (ECG) and quantitative electroencephalogram (qEEG). Used Ukrainian hardware-software complexes «CardioLab+HRV» “NeuroCom Standard”. In addition, we determined plasma levels of major hormones of adaptation: Cortisol, Testosterone, Aldosterone, Triiodothyronine and Calcitonin by the ELISA with the use of analyzer “RT-2100C” and corresponding sets of reagents. Parameters of phagocytic function of neutrophils estimated as described by Kovbasnyuk M.M. [Kul’chyns’kyi A.B. et al., 2016]. After the initial testing patients used 5 ml of Phytocomposition, pre-diluted in 45 ml of boiled tap water, half an hour before meals three times a day for 9 days. The next morning after completing the treatment, retesting was performed. Results. A noticeable effect of the phytocomposition on 38 parameters was revealed, grouped into 6 clusters, of which 4 are enhancing and 2 are reducing. In particular, the reduced levels of the adaptation index and phagocytosis parameters increase significantly, instead, the increased levels of the leukocytary strain index, testosterone, triiodothyronine, LF band HRV as well as two biophotonics parameters decrease, that is, there is a normalizing/beneficial effect. At the same time, normal levels of HRV-markers of vagal tone decrease, and cortisol and circulating catecholamines as well as the activity of  $\beta$ - and  $\alpha$ -rhythm generating neurons increase, but within the normal range. Finally, there is a further increase in the upper limit levels of activity of  $\delta$ -rhythm generating neurons. Therefore, the phytocomposition «Balm Truskavets’» increases the resistance of the observed cohort to bacterial infection, i.e. corresponds to one of the attributes of adaptogens: the ability to cause a state of non-specifically increased resistance of the body to the influence of adverse environmental factors of a physical, chemical and biological nature. An even stronger proof of the adaptogenic ability of the phytocomposition is an increase in the leukocytary Popovych’s adaptation index, which reflects the quantitative assessment of qualitative changes in the body’s general adaptive reactions, namely, a decrease in the share of pathological and premorbid (disharmonious) reactions and an increase in the share of normal (harmonious) reactions. **Conclusion.** Ukrainian phytocomposition “Balm Truskavets’” exerts classical adaptogenic effects on parameters of neuro-endocrine-immune complex as well as biophotonics in humans with maladaptation.

**Keywords:** phytocomposition “Balm Truskavets’”, neuro-endocrine-immune complex, biophotonics, maladaptation.

## ОЦІНКА РІВНЯ ТРИВОЖНОСТІ ВНУТРІШНЬО-ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ ЗА ДОПОМОГОЮ ВІДСТЕЖЕННЯ РУХУ ОЧЕЙ

С.Є. Хрупович, Т.М. Борисова

Західноукраїнський національний університет, м. Тернопіль; [skhrupovych@gmail.com](mailto:skhrupovych@gmail.com)

Проведено експериментальне дослідження рівня тривожності, яка пов’язана із когнітивними процесами, у людей з досвідом проживання у різних безпекових умовах. Компаративний аналіз результатів нейродослідження з використанням платформи Аніма в умовах імерсивного мультифункціонального хабу Західноукраїнського національного університету дозволив встановити

наявність кореляції між рівнем тривожності та досвідом проживання у безпечних або небезпечних умовах. Дослідження проведені в експерименті із залученням 40 осіб, з них порівну чоловіків і жінок, які були поділені на 2 групи – дослідну (внутрішньо-переміщені особи) та контрольну (місцеві жителі з відносно безпечного регіону). Для експерименту обрано метод айтрекінгу за допомогою відеокамерина платформі Anima. Технологія відстеження погляду (айтрекінг) забезпечила отримання даних про специфіку візуальної обробки та характер когнітивних процесів, асоційованих із тривожністю, серед досліджуваних з досвідом проживання у різних безпекових умовах. Дослідження було спрямоване на підтвердження або спростування гіпотези «рівень тривожності ВПО є вищим порівняно з місцевими жителями», порівняння показників, які відображають рівень тривожності людини, таких як гіперпильність під час перегляду зображень, тенденція довше затримувати погляд на зображеннях, які викликають тривогу, та уникати небезпечних сигналів, якщо такі є, підсумковий показник тривожності за методикою Anima. Під час експерименту респонденти здійснили візуальну оцінку серії зображень із варіативним емоційним забарвленням. В ході експерименту отримано результати, які опрацьовані за допомогою статистичного аналізу. По-перше, 70% ВПО (14 осіб) показали високі рівні тривожності, ймовірно через вплив постійного стресу, адаптаційних проблем і травматичного досвіду; 30% місцевих жителів (6 осіб) також мали підвищений рівень тривожності, але ймовірно через інші, менш інтенсивні фактори. По-друге, 20% ВПО (4 осіб) мали середній рівень тривожності, показуючи адаптацію або наявність підтримки, яка допомагає впоратися зі стресом; 50% місцевих жителів (10 осіб) мали середній рівень тривожності, який є більш типовим для людей, що не переживають екстремальних змін у житті. По-третє, 10% ВПО (2 особи) мали низький рівень тривожності, що є рідкісним через постійний вплив стресу; 20% місцевих жителів (4 осіб) мали низький рівень тривожності ймовірно завдяки стабільним умовам життя. Отже, встановлено, що рівень тривожності у людей, котрі мають досвід проживання у різних безпекових умовах, можна відстежити за допомогою айтрекінгу, і він різниться. У групи ВПО вищий середній показник тривожності, ймовірно через травматичний досвід, який міг спричинити емоційне напруження і підвищену чутливість до тривожних стимулів. У місцевих жителів з безпечних регіонів рівень тривожності помірний або низький. У ВПО виявлено значно вищі показники в напрямку гіперпильності як прояву сильної реакції на потенційні загрози та уникнення ризикованих ситуацій. У місцевих жителів ці показники залишалися в нормі. У ВПО проявилась тенденція довше затримувати погляд на зображеннях, які викликають тривогу, та уникати небезпечних сигналів, що може свідчити теж про підвищену тривожність. Учасники експерименту з контрольної групи (місцеві жителі) демонстрували більш збалансовані результати без чітких викривлень уваги.

**Ключові слова:** рівень тривожності, айтрекінг, нейродослідження

## **ДИНАМІКА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ, СТРУКТУРНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВИСОКОКАЛОРИЙНИХ ДІЄТ**

**Е. М. Цимбала**

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна;  
e-mail: etsymbala@ifnmu.edu.ua*

Актуальність дослідження: Надмірна маса тіла є тригером численних патологічних станів, що пов'язані з порушенням обміну речовин. Серед населення всього світу доволі поширеними є метаболічні захворювання, зокрема, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння, а також хвороби гепатопанкреатобіліарної системи, що

формують глобальну соціальну й медичну проблему. Відомо також, що надлишкова маса тіла є важливим фактором у виникненні жирового гепатозу та стеатозу підшлункової залози. Мета дослідження: вивчити зміни вмісту гормонів-антагоністів енергетичного обміну греліну і лептину, маркерів вуглеводного обміну (інсуліну та глюкози) у сироватці крові, структурні особливості печінки та підшлункової залози щурів у динаміці за умов перебування на висококалорійних дістах. Матеріал і методи. Дослідження проводили на білих безпородних щурах, які були поділені на такі групи: 1-ша (n=10) – контрольна (інтактні тварини, перебували на стандартному харчовому раціоні); 2-га (n=10) – тварини, які перебували на високовуглеводній дієті (отримували замість питної води 10 % розчин фруктози); 3-тя (n=10) – тварини, які перебували на високожировій дієті (з надмірним вмістом жирів та холестерину). Тварин виводили з експерименту на 21-шу, 35-ту, 46-ту та 56-ту доби вигодовування. Результати дослідження. На 35-ту добу експерименту у сироватці крові щурів 2-ї та 3-ї дослідних груп знизився вміст греліну на 24,04 % ( $P_{1-2} < 0,05$ ) та 28,85 % ( $P_{1-3} < 0,05$ ) на тлі підвищення рівня лептину на 23,34 % ( $P_{1-2} < 0,05$ ) та 30,56 % ( $P_{1-3} < 0,05$ ) відповідно порівняно з даними у тварин контрольної групи. При цьому у щурів 2-ї групи підвищився вміст глюкози у сироватці крові на 29,53 % ( $P_{1-2} < 0,05$ ) щодо контролю. На 46-ту добу у тварин дослідних груп рівень греліну у сироватці крові зменшився на 30,77 % ( $P_{1-2} < 0,05$ ) та 42,31 % ( $P_{1-3} < 0,01$ ) з одночасним підвищенням вмісту лептину на 41,78 % ( $P_{1-2} < 0,01$ ) та 48,84 % ( $P_{1-3} < 0,01$ ) щодо значень контролю. Також встановили збільшення у сироватці крові щурів 2-ї групи вмісту інсуліну (на 34,98 %,  $P_{1-2} < 0,05$ ), 2-ї та 3-ї – глюкози (на 58,45 %,  $P_{1-2} < 0,001$  та 21,38 %,  $P_{1-3} < 0,05$  відповідно) щодо показників у тварин контрольної групи. Таку ж тенденцію змін досліджуваних показників спостерігали на 56-ту добу експерименту. Зокрема, у щурів 2-ї та 3-ї груп спостерігали зниження рівня греліну на 35,58 % ( $P_{1-2} < 0,05$ ) та 48,08 % ( $P_{1-3} < 0,01$ ) на тлі підвищення вмісту лептину на 52,38 % ( $P_{1-2} < 0,01$ ) та 68,62 % ( $P_{1-3} < 0,01$ ), зростання вмісту інсуліну у сироватці крові на 47,95 % ( $P_{1-2} < 0,05$ ) та 38,47 % ( $P_{1-3} < 0,05$ ), глюкози – на 76,57 % ( $P_{1-2} < 0,001$ ) та 27,69 % ( $P_{1-3} < 0,05$ ) відповідно щодо контролю. За таких умов у тварин 2-ї дослідної групи з 35-ї доби спостерігали дистрофічно змінені гепатоцити із розширенням перисинусоїдальних і міжчасточкових просторів, структурні прояви холестазу, що посилюються до 56-ї доби дослідження. У той час як у тварин 3-ї дослідної групи виражена тотально жирова інфільтрація, з 21-ї доби виявляються ознаки холестазу, порушення трабекулярності в гістоструктурі печінки та множинні ліпідні інфільтрати. На 56-ту добу дослідження зміни в печінці яскраво виражені, однак, у тварин 2-ї дослідної групи часто виявляються двоядерні гепатоцити, що свідчить про можливість регресу та регенераторні можливості. У підшлунковій залозі тварин 2-ї та 3-ї дослідних груп морфологічні зміни маніфестують набряковими процесами та порушенням вазального компоненту із більшим домінуванням при високожировій дієті.

**Висновок.** Надмірне споживання вуглеводів та жирів супроводжується розвитком інсулінорезистентності та ожиріння. Виявлені структурні зміни гепатопанкреатобіліарної системи можуть являтися предикторами розвитку фіброзу, цирозу а також жирового переродження печінки та підшлункової залози.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, ожиріння, гормональний профіль, структурні зміни, печінка, підшлункова залоза.

## **АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗНИХ НЕЙРОНІВ У ЛАТЕРАЛЬНОМУ ЯДРІ ГІПОТАЛАМУСА ВНАСЛІДОК ДОВГОТРИВАЛОГО ВЖИВАННЯ ЕТАНОЛУ**

**Довгань О.В. Чайковська В.Р.**

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (Україна). [dovgan@vntu.edu.ua](mailto:dovgan@vntu.edu.ua), [viktroriacajkovska@gmail.com](mailto:viktroriacajkovska@gmail.com)*

**Актуальність теми:** Відомо, що латеральне ядро гіпоталамусу (ЛН) часто асоціюється з харчовою поведінкою та її мотиваційними циклами, але також має вплив на поведінкові реакції, які пов'язані з отриманням винагороди, та може бути причетне до розвитку формування алкогольної залежності (Torruella-Suárez M. L., 2020). Алкоголь стимулює вивільнення дофаміну через ЛН, що, у свою чергу, впливає на систему винагороди, а також й на секрецію NO, і може мати безпосередній вплив на нейрони, так і опосередкований через метаболічні процеси. Все це здатне призвести до адаптивних змін у нейронних мережах, сприяючи та підтримуючи алкогольну залежність (Morganstern I., 2020). Тому виникла гіпотеза про можливу участь NO-синтазної системи ЛН, зокрема зміни активності в нейронах при тривалому споживанні алкоголю. **Мета:** Встановити особливості змін активації NO-синтазних нейронів в ядрі латерального гіпоталамусу при формуванні алкогольної залежності. **Матеріали та методи :** В нашому експериментальному дослідженні були використані щурі лінії Wistar. Тварин ділили на три експериментальні групи по чотири щури у клітці. Група 1-контрольна група, тварини отримували ін'єкції фіз. розчину інтраперитонеально (і/п) (n=4); група 2-гостра алкогольна інтоксикація (n=4), які отримували ін'єкції і/п етанолу у дозі 2 г/кг 15% р-ну; група 3-хронічна алкогольна залежність (n=4), яка отримувала 20% р-н етанолу у вільному доступі 30 діб. Методика гістохімічного аналізу синтази NO за допомогою фарбування NADPH діафрази. Кількісний аналіз NOSp нейронів проводили за допомогою мікроскопа. Межі аналізованих структур визначалися відповідно до атласу мозку щура. **Результати:** В групі 1-середня щільність NOSp кл. (30-50 кл/зріз) на різних рівнях від -1,3 до -2,8 mm від брегми зі зростанням середньої щільності в каудальному напрямку. В групі 2- значне підвищення активації NOS, в цитоплазмі мілких (до 5 мкм), та середнього діаметру (12-15 мкм) нейронів порівняно з контролем, що може бути свідченням вищої активності та/або концентрації NO-синтази. Також збільшення щільності NOS більш ніж на 30% (55-73 кл/зріз). Це може пояснюватися тим, що відбувається стимуляція системи винагороди спричинюючи вивільнення дофаміну (Torruella-Suárez M. L., 2020), або ж активації ГАМК-ергічної системи мозку (Fernando Valenzuela C., 1997). Група 3-відмічали відносно зниження такої активності приблизно на 17% (16-33 кл/зріз) в порівнянні з контролем. **Висновки:** Результати нашого дослідження показують, що NO-синтазні нейрони ЛН реагують як під час гострої алкогольної інтоксикації, так і при формуванні алкогольної залежності. Хоча роль ЛН у вживанні алкоголю не до кінця зрозуміла і потребує подальшого вивчення, можна припустити, що ЛН маючи зв'язки з нейронами, що залучені до мотивації та винагороди підвищують активність нейронів NO (при гострій алкогольній інтоксикації), тим самим стимулюють місцевий кровотік через вазодилатацію, що стимулює формування алкогольної залежності через закріплення мотивацій значущості алкоголю. А при хронічному вживанні алкоголю призводить до зниження активації NO-синтазної системи. Можливо пов'язане з виснаженням рецепторів до NO під дією нейротоксичного впливу ацетальдегіду, що у свою чергу порушує баланс в циклі винагороди.

**Ключові слова:** латеральний гіпоталамус, синтаза оксиду азоту, етанол, дофамін, винагорода.

## **НАУКОВА СПАДЩИНА П.Г. КОСТЮКА: ВІДДІЛ, ЩО СТАВ ОСНОВОЮ УКРАЇНСЬКОЇ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЇ**

**І.І. Ченцова, О.О. Лук'янець**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; ilona@biph.kiev.ua*

Історія відділу загальної фізіології нервової системи Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України почалась в 1957 році. Спочатку, Постановою Президії Академії наук Української РСР від 15.11.1957 р. протокол №72 та Наказом директора Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР академіка Макарченко О.Ф., була створена лабораторія до складу якої входило два молодших наукових співробітники, лаборант, препаративний і завідувачий. Завданням лабораторії загальної фізіології було дослідження загальних властивостей живої речовини і загальних закономірностей діяльності клітин нервової, мускульної, секреторної та інших тканин, а також порівняльно-еволюційне вивчення загальних основ окремих фізіологічних процесів. Лабораторію очолив д.б.н. Костюк Платон Григорович. П.Г. Костюк, учень академіка Данила Семеновича Воронцова, який займався вивченням електрофізіологічних процесів збудження та гальмування в нервовій тканині, з часом перетворив лабораторію у відділ, в якому стрімко розвивались нові напрямки в області фізіології нервової системи. Відділ, заснований П.Г. Костюком, став кошиком для численних наукових напрямків, з яких згодом сформувалися нові відділи. Керівництво цими новоствореними підрозділами брали на себе учні та послідовники Костюка, кожен з яких продовжував розвивати та примножувати наукові здобутки свого вчителя. Завдяки цьому відділ Костюка не лише розширював горизонти власних досліджень, але й заклав основу для розвитку окремих напрямків нейрофізіології та молекулярної біофізики в рамках нових лабораторій та відділів. В 1972 р. було створено лабораторію біохімії нервової клітини, реорганізовану в 1990 р. у відділ нейрохімії, потім в лабораторію біології стовбурових клітин, в 1978 р. створено лабораторію ультраструктурного аналізу, реорганізовану в 1995 р. у відділ нейроцитології, а в 1996 у відділ цитології, в 1982 р. відділ фізико-хімічної біології клітинних мембран, в 1994 р. відділ фізіології рухів які й по сьогоднішній день є одними з провідних наукових відділів Інституту. Довгі роки успішно функціонували і лабораторія моделювання фізіологічних процесів (з 1970), і лабораторія фізіології довгастого мозку (з 1979), і відділ фізіології спинного мозку (з 1982). З часом ці структури реорганізовувались створювались нові відділи, так в 2003 році був утворений відділ фізіології нейронних мереж і вже третє-четверте покоління учнів П.Г. Костюка плідно працює і розвиває започатковані напрямки досліджень. Головний напрям досліджень стосується досліджень в області нейрофізіології та молекулярних і клітинних механізмів патологій мозку. Згодом, після смерті П.Г. Костюка відділ очолив його учень академік О.О. Кришталь і у складі відділу було створено три лабораторії: біофізики іонних каналів, молекулярної біофізики та відділ сенсорної сигналізації. У 2017 році ці лабораторії стали відділами. Загальний науковий доробок Платона Григоровича та співробітників відділу увійшов до низки монографій, підручників, сотен наукових статей опублікованих в найпрестижніших міжнародних наукових виданнях. За роки існування, співробітниками відділу були зроблені відкриття які увійшли в історію фізіологічної науки і по сьогоднішній день є фундаментом для розвитку найпрогресивніших наукових досліджень в галузі нейрофізіології, молекулярної фізіології та клітинної біофізики. Послідовники Костюка продовжують його справу, працюючи в інших відділах. Величезна кількість колишніх співробітників відділу успішно працюють за кордоном в провідних лабораторіях або очолюють їх. Під керівництвом Платона Григоровича Костюка здобутки співробітників відділу були відзначені Державними нагородами та преміями СРСР і України,

преміями імені О.О. Богомольця, І.М. Сеченова, І.П. Павлова, В.Ю. Чаговця за неоціненний внесок в розвиток нейрофізіологічної науки не тільки в Україні, але й далеко за її межами. Таким чином, відділ загальної фізіології нервової системи, заснований Платоном Григоровичем Костюком, став не лише колискою української нейрофізіології, але й джерелом неперервного наукового розвитку і відкриттів, які мають глобальне значення. Завдяки таланту, працелюбству і відданості справі Костюка та його учнів, відділ зробив неоціненний внесок у світову науку про мозок, дослідження клітинної біофізики та нейрофізіології. Наукова школа, закладена П.Г. Костюком, продовжує жити у досягненнях його послідовників як в Україні, так і за її кордонами, надихаючи нові покоління дослідників на нові відкриття.

## **CORTICAL DYNAMICS UNDER COGNITIVE LOAD BEFORE AND DURING THE FULL-SCALE RUSSIAN INVASION OF UKRAINE**

**Mariia Chernykh, Victoriia Kravchenko, Yevdokiia Reshetnik, Ihor Zyma**

*Department of Physiology and Anatomy, ESC "Institute of Biology and Medicine," Taras Shevchenko National University of Kyiv; E-mail: mariia.chernykh@knu.ua*

Living in war-affected areas significantly impacts the cognitive functions, mental health, and overall well-being of children, adolescents, and adults. Electroencephalographic (EEG) data reflect the neurodynamics associated with managing cognitive workload and stress, showing that chronic exposure to stress significantly affects cognitive performance. Therefore, we aimed to compare coherence in  $\theta$  and  $\beta$  EEG bands during mental mathematical computations under normal conditions and during the full-scale russian invasion of Ukraine, with a specific focus on sex differences. The study subjects were volunteer students of Taras Shevchenko National University of Kyiv,  $n_{\text{tot}}=57$ , aged 18 to 24. Twenty-eight participants were enrolled in the years 2010-2012 ( $n_{\text{fem}}=15$ ,  $n_{\text{m}}=13$ , "control" group), and twenty-nine subjects were involved during the full-scale invasion ( $n_{\text{fem}}=18$ ,  $n_{\text{m}}=11$ , "war" group). The subjects were instructed to perform sequential subtraction (4-digit (minuend) and 2-digit (subtrahend) numbers) with their eyes closed while the EEG was recorded. The obtained data were subdivided into subbands ( $\theta_1$  [4.1, 5.8] Hz,  $\theta_2$  [5.9, 7.4] Hz,  $\beta_1$  [13, 19.9] Hz,  $\beta_2$  [20, 25] Hz) and further processed using the EEGLAB toolbox. It was discovered that within the  $\beta_1$  subband, both "war" groups demonstrated a significant decrease in strong coherent connections in the occipital and lateral parietal cortical areas. Thus, the main hub of connections was located in the precentral regions. In the  $\beta_2$  subband of activity, the distribution of connections in female "control" and "war" groups was identical. At the same time, a shift in the network of connections to the posterior frontal and temporal areas of the left hemisphere was observed in the male "war" group. The dynamics of the  $\beta$  EEG band generally reflected the tonic alterations in cortical arousal that correlate with perceived mental effort. We assume that such evidence generally depicts impaired cognitive control and emotional regulation in both female and male groups during the war. In the  $\theta_1$  subband, a significant extension of the connection network was observed in the female "war" group, with a predominance of parietal-temporal areas of the right hemisphere. The male "war" group demonstrated the same phenomenon but with predominantly left lateralization. In the  $\theta_2$  subband, the female group demonstrated increased connections during the war, and the emerging network covered both hemispheres and united the central and occipital areas. There was also an increase in connections in the male group, but they were all predominantly located in the left hemisphere. Thus, we can presume that chronic stress conditions intensified the calculation-induced stress expressed in the boost of coherent connections within the theta band in both "war" groups. However, the male "war" demonstrated the overload of working memory and enhancement of analytical processes. In contrast, aggravated verbal memory-related and top-down control processes were observed in

the female group. Overall, both “war” groups exhibited impaired cognitive control and emotional regulation during mental computation, reflecting the detrimental impact of long-term stress on the cognitive capacities of the civilian population in Ukraine. The results obtained may form the foundation for developing novel therapeutic strategies.

Keywords: electroencephalography (EEG); mental calculation; magnitude-squared coherence (MSC); chronic stress.

## **ПРОСТИЙ ТА ШВИДКИЙ СПОСІБ КЛАСИФІКАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТАНІВ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН НА ОСНОВІ ЕЕГ-СИГНАЛІВ ТА РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ**

**А. Чернінський, О. Єгорова, О. Максимюк**

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ; andrii.cherninskyi@biph.kiev.ua*

Повноцінний сон є критично важливим для фізичного, психічного та емоційного здоров'я людини. Нажаль, поширеним явищем у сучасному суспільстві є різноманітні розлади сну, одним із найпоширеніших з яких є інсомнія (безсоння), що вражає приблизно 10-30% дорослих людей. Вона проявляється у вигляді труднощів із засинанням, частих пробуджень вночі та недостатнього відновлення після сну. Одним з факторів ініціації інсомнії є стрес, якого у житті сучасної людини, а особливо українців під час війни більш, ніж достатньо. Дослідження механізмів розвитку інсомнії та пошук шляхів її корекції є важливим напрямком сучасної нейробиології. Для цього розроблені різноманітні тваринні моделі формування інсомнії. При цьому важливе значення мають способи оцінки функціонального стану, і не лише «спить — не спить», а й визначення стадій сну. Найнадійніші результати дає аналіз електричної активності головного мозку. Зокрема, у гризунів REM стадія сну характеризується вираженим тета-ритмом, натомість, non-REM сон супроводжується високоамплітудною низькочастотною активністю. Такий аналіз вимагає опрацювання чималих обсягів даних, адже для розуміння структури циклу «сон-неспання» необхідно класифікувати стан тварин щонайменше протягом доби. «Ручний» аналіз ЕЕГ досвідченими експертами є вкрай часозатратним, тому важливе значення мають алгоритми автоматичної класифікації. Наявні на даний момент підходи, навіть з використанням машинного навчання, дають трохи більше 90% точності порівняно із класифікацією людиною. Ми модифікували один з таких підходів, запропонувавши двокомпонентний простір. Перший параметр це дані з датчика руху, вбудованого в мініатюрний реєструючий прилад Neurologger (TSE Systems, Germany). На його основі можна виокремити періоди активних рухів та практично повного знерухомлення тварини. Другий параметр — це десятковий логарифм співвідношення високочастотної (гама-діапазон) та низькочастотної (дельта) частин спектру ЕЕГ. За ним масив 10-секундних епох аналізу поділяється на «активний» та «неактивний» кластери. Комбінації зазначених параметрів дозволяють виокремити періоди поведінкової активності (неспання), парадоксального сну («активна» ЕЕГ та відсутня рухова активність) та повільнохвильового сну (низька рухова активність, ЕЕГ з переважанням дельта-хвиль). При цьому необхідні обчислення здійснюються дуже швидко, а точність у порівнянні із «ручним» аналізом становить більше 80%. Експертної уваги потребує лише до 20% тривалості добового запису активності тварин. Таким чином, такий простий підхід забезпечує суттєву економію необхідного для аналізу часу.

**Ключові слова:** сон, ЕЕГ, Neurologger

Робота виконана за підтримки гранту 2023.03/0181 від Національного Фонду Досліджень України.

## **GRP78 EXPRESSION IN THE SPINAL CORD: A BIOMARKER FOR DISTANT NEURONAL RESPONSES BEYOND INTRACEREBRAL HEMORRHAGE**

**A.I. Shevchenko, S.I. Savosko**

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; s.i.savosko@gmail.com*

Many researchers refer to stroke as a catastrophe for the brain. Animal models have demonstrated the sequential events in the brain during acute ischemia and intracerebral hemorrhage: necrosis, neuronal loss, inflammation, scarring, vasculogenesis, and even certain manifestations of brain plasticity, as well as the positive effects of various compounds as neuroprotectors. Changes in the brain develop according to a specific pathophysiological scenario, which has been extensively studied, leading to an increased interest in examining long-term changes in the nervous system that are distant both in time from the stroke episode and in distance from the stroke core. We hypothesized that neuronal loss in the brain could affect spinal cord neurons, particularly when the motor cortex and internal capsule are damaged, as the neurons in these regions contribute to the pyramidal tract. The neuronal response to brain injury may manifest through altered expression of various proteins, and searching for such changes may be a lengthy and highly anticipated process. The expression of proteins that characterize the overall neuronal response to injury could be used as a model object to assess the neuronal reaction, even if it is non-specific. In our study, we aimed to evaluate the expression of GRP78 in the L3-L5 segments of the spinal cord. To achieve this, we modeled intracerebral hemorrhage in rats by injecting autologous blood into the internal capsule of the right hemisphere. On days 1, 3, 10, 30, and 60, we examined the L3-L5 segments of the spinal cord, performing densitometry of the immunohistochemical reaction for GRP78 in the neurons of the anterior horns. Routine histological staining did not reveal a significant loss of neurons in the spinal cord; however, the level of immunohistochemical detection of GRP78 significantly changed over the course of the study. We observed a significantly higher immunopositive response for GRP78 in the neurons of rats with intracerebral hemorrhage compared to the sham-operated group on day 3 of the experiment, followed by a decrease on days 30 and 60. Overall, changes in GRP78 synthesis levels were characterized by a curve where synthesis peaks occurred between days 3 and 10, whereas in the sham-operated rats, the peaks were observed between days 10 and 30. GRP78 expression in the spinal cord significantly increased during the acute phase of brain injury compared to the sham-operated group, which only modeled penetrating brain trauma without the injection of autologous blood. Penetrating trauma also triggered an increase in GRP78 synthesis, but the peak expression occurred later, and the synthesis level was significantly lower by day 60. In conclusion, GRP78, as a consistent agent of synthetic processes associated with the endoplasmic reticulum, proved to be a reliable marker of the overall neuronal response in the spinal cord to intracerebral hemorrhage. Given that GRP78 expression increases under conditions of endoplasmic reticulum stress, is involved in the processing of misfolded proteins, and plays an anti-apoptotic role, we concluded that the increase in GRP78 synthesis in the spinal cord represents a distant neuronal response to brain injury.

**Keywords:** intracerebral hemorrhage, spinal cord, neuronal reaction, GRP78.

## **СТРУКТУРНІ ЗМІНИ У СТОВБУРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ КОРОТКОЧАСНОМУ ПЕРЕРИВЧАСТОМУ ХОЛОДОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ**

**О. В. Шило, В. В. Ломако**

*Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; e-mail @gmail.com*

Вплив холоду сприяє розвитку специфічних та скоординованих терморегуляторних реакцій організму, при цьому активуються численні ділянки головного мозку, зокрема у неокортексі,



гіпоталамусі та стовбурі, що може бути визначено за структурними змінами. Нейрони стовбура утворюють ядра, які формують найважливіші нервові центри життєзабезпечення організму – дихальний, серцево-судинний, травний, а також центри регуляції м'язового тону, рефлексу утримання і відновлення пози, орієнтованого рефлексу на зорові та слухові подразники. Стовбур головного мозку бере участь у забезпеченні гомеостазу, певних поведінкових реакцій, необхідних для виживання, а також забезпечує передачу інформації до та від вищих відділів мозку. Вивчали структурні зміни у стовбурі головного мозку 6-місячних щурів після короткочасних переривчастих холодових впливів за температури  $-12$  (moderate thermal stress) та  $10^{\circ}\text{C}$  (no thermal stress) у холодівій камері, які здійснювали протягом 15 хвилин кожної години, потім 45 хвилин тварини знаходилися поза холодовою камерою при  $22-24^{\circ}\text{C}$ . Таким чином охолодження проводили дев'ять раз протягом світлої частини доби два дні поспіль. Гістологічне дослідження стовбура головного мозку виконували за стандартною методикою: вилучені фрагменти тканини фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну протягом 24 годин. Після відмивання фіксований матеріал обезводнювали у спиртах зростаючої концентрації і заливали у парафін. Отримані зрізи завтовшки 6–8 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Препарати вивчали, фотографували і оцифровували за допомогою світлового мікроскопа «AmScope IN300T-FL» (Amscope, США) і фотокамери «Tucsen TCC-50ICE» (Tucsen, Велика Британія). Параметри діафрагми відеокамери, освітлення та збільшення мікроскопа були постійними  $\frac{3}{4} \times 160$ . Для візуального і фрактального аналізу було записано 100 зображень. Фрактальну розмірність (FD) зрізів мозку розраховували за допомогою пакета Fractal Box Counting для ImageJ 1.53t [1]. Встановлено, що у тканині стовбуру головного мозку 6-місячних щурів після впливу обох режимів охолодження, як і у корі головного мозку [2], відзначали локальний помірний периваскулярний та перицелюлярний набряк, мали місце поодинокі маленькі осередки некрозу та заміщення гліальними клітинами (гліоз), у мікросудинах виявлялися локалізовані по периферії або поза осередків некрозу проліферативні мезо- і периваскуліти, зустрічалися подекуди тромби та тромбоваскуліти. Також виявлялися ознаки формування «пористого» нейропіля, темні нейрони (dark neurons), і нейрони на різних стадіях некробіозу, тобто нейрони з ядрами на стадії каріопікнозу та каріорексису, дистрофічно змінені нейрони. Інколи у гістологічних препаратах виявлялися ознаки дистрофій (зернистої або помірної гідропічної дистрофії), тобто було видно білі зернисті включення, глибокі та краплі. Для оцінки структурної складності стовбуру головного мозку щурів за умов холодових впливів була розрахована FD зрізів тканини, яка є більш чутливою до структурної мінливості будови мозку, ніж інші морфологічні показники. Значущих змін FD виявлено не було, але при  $10^{\circ}\text{C}$  вона мала тенденцію до зниження, а при  $-12^{\circ}\text{C}$  – до збільшення.

**Ключові слова:** стовбур головного мозку, структура, охолодження

1. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012; 9: 676-82.
2. Lomako VV, Shylo OV, Pirozhenko LN. Brain Cortex Morphology in Rats After Cold Exposures. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2023; 33(3): 193-200.

## **ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ КВАЛІФІКОВАНИХ СПОРТСМЕНОК У ЧЕРЛІДЕНГУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ РЕАКЦІЇ НА РУХОМИЙ ОБ'ЄКТ**

**О. А. Шинкарук, Г. С. Андрієнко, С. В. Федорчук**

*Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ; lanasvet778899@gmail.com*

Спортивний результат залежить від низки складових підготовки спортсмена, серед яких значущими є моніторинг стану психофізіологічних функцій та психологічна підготовка в

процесі тренувальної та змагальної діяльності [1, 2]. Встановлено, що в черліденгу при виконанні складної змагальної програми важливими виступають емоційна стійкість, вміння протистояти стресу, швидко реагувати на зміни ситуації змагальної діяльності [2]. Метою роботи була оцінка впливу рівня психоемоційної напруги, ефективності психічної саморегуляції та стратегій подолання стресу на функціональний стан центральної нервової системи (ФС ЦНС) за показниками реакції на рухомий об'єкт (РРО) кваліфікованих спортсменок, що спеціалізуються в черліденгу. Для моніторингу та прогнозування ФС ЦНС, оцінки швидкості та точності реагування, співвідношення процесів збудження і гальмування використовували реакцію на рухомий об'єкт, яку вимірювали за допомогою діагностичного комплексу «Діагност-1» (М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб) [3]. У відповідності до мети роботи у спортсменок за результатами трьох спроб в РРО досліджувалися наступні показники: точність РРО, кількість реакцій випередження і запізнювання, сумарне і середнє відхилення в РРО та співвідношення вимірюваних показників [3]. Для визначення наявного психічного стану спортсменок (а саме рівня існуючого стресу), емоційної стійкості та ефективності психічної саморегуляції й адаптивності використовували тест М. Люшера, для вивчення стратегій подолання стресу (копінг-стратегій) – «Опитувальник способів психологічного подолання» R. Lazarus і S. Folkman. Спортсменки проходили тестування при підготовці до головних змагань. В дослідженнях брали участь 4 спортсменки високого класу, віком 14-19 років, які на момент обстеження знаходилися на етапі безпосередньої підготовки до міжнародних змагань з черліденгу. Спортсменки продемонстрували переважання активації симпатичної нервової системи, низький рівень стресу та середній рівень ефективності психічної саморегуляції та адаптивності, недостатню емоційну стійкість, а також середній рівень точності в реакції на рухомий об'єкт, превалювання реакцій запізнювання над реакціями випередження. За результатами дослідження рівень стресу, рівень ефективності психічної саморегуляції та адаптивності, а також рівень напруження за шкалою «Дистанціювання» асоціювались з показниками РРО за результатами трьох спроб, а саме з точністю реакції, кількістю і часом реакцій випередження, часом реакцій запізнювання, коефіцієнтом балансу нервових процесів ( $p < 0,05$ ). Кореляційних взаємозв'язків між показниками РРО та рівнем емоційної стійкості, а також іншими вимірюваними показниками копінг-стратегій обстежених спортсменок не виявлено.

**Ключові слова:** черліденг, стан психофізіологічних функцій, психодіагностика

1. Shynkaruk O, et al. Stress and its impact on competitive and training activities of athletes. *Physical culture, sports and health of the nation*. 2017;3(22):469-76. <http://93.183.203.244:8080/xmlui/handle/123456789/646>
2. Shynkaruk OA, et al. Psychological and psychophysiological monitoring of the condition of qualified female athletes in cheerleading. *Ukrainian conference on Neuroscience '22: Physiological Journal*. 2022;68(3S):30.
3. Makarenko MV, Lizohub VS, Bezcopylnyi OP. Methodical instructions to the practical workshop on differential psychophysiology and physiology of higher human nervous activity. Kyiv-Cherkasy; 2014.

## **PRESYNAPTIC LTD EXPRESSION AT GLUTAMATERGIC NOCICEPTIVE SYNAPSES DEPENDS ON THE LOW-FREQUENCY STIMULATION DURATION OF SINGLE DRG NEURONS**

**M.S. Shypshyna, K.I. Kuznetsov, S.A. Fedulova, M.S. Veselovsky**

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv; e-mail: shypshyna.mariia@gmail.com*

Nociceptors are a heterogeneous group of sensory neurons specialized in the detection of potentially tissue-damaging stimuli that contribute to acute and chronic pain. Most nociceptors transmit infor-

mation to their 2nd-order neurons in the spinal dorsal horn (DH) via monosynaptic glutamatergic contacts. It was shown that long-term changes in synaptic efficacy, i.e. long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) can be induced in sensory synapses by stimulation of dorsal roots. But information on the presynaptic LTD induced by low-frequency stimulation (LFS) of single nociceptive DRG neurons remains limited, and the understanding of LTD expression locus is unclear. Here we used the paired-recording technique in the rat DRG and DH neurons co-culture to obtain monosynaptic evoked glutamatergic postsynaptic currents (eEPSCs) at nociceptive synapses, and LFS of single nociceptive DRG neurons with a frequency of 5 Hz during 1-6 min for LTD studying. After LTD induction the changes in EPSCs coefficients of variation (CV) and paired-pulse ratio (PPR) were analyzed. The probability of glutamate release  $p$ , quantal content  $m$  and  $n$  were calculated according to the binomial law. LFS for 1 min led to insignificant reduction of EPSCs amplitude by  $5.6 \pm 1.4\%$  ( $n = 5$ ;  $P = 0.06$ ), but increased CV value (by  $56.8 \pm 11.5\%$ ;  $n = 5$ ,  $P < 0.001$ ) and the PPR (by  $37.8 \pm 11.4\%$ ;  $n = 5$ ,  $P < 0.05$ ). However, the calculated parameters  $p$  and  $n$  did not change significantly. Obviously, the trend of EPSCs amplitude reduction is associated with the involvement of presynaptic mechanisms in the LTD process. LFS for 2 min reduced the EPSCs amplitudes by  $20.5 \pm 5.5\%$  ( $n = 10$ ;  $P < 0.005$ ), did not change CV, PPR and  $p$  values ( $n = 13$ ), but significantly decreased the number of calculated glutamate release sites ( $n$ ). LTD under LFS for 4 min and 6 min was associated with the decrease of EPSCs by  $47.5 \pm 6.0\%$  ( $n = 8$ ;  $< 0.001$ ) and  $55.3 \pm 3.9\%$  ( $n = 9$ ;  $P < 0.001$ ) and the increase of CV by  $37.7 \pm 12.8\%$  ( $n = 7$ ;  $P < 0.001$ ) and  $38.1 \pm 9.3$  ( $n = 8$ ;  $P < 0.001$ ) respectively. The changes in  $p$  and PPR were not significant. However, the number of glutamate release sites reduced to  $46.1 \pm 4.4\%$  ( $n = 7$ ;  $P < 0.001$ ) and  $54.3 \pm 10.4\%$ , respectively ( $n = 8$ ;  $P < 0.01$ ). The increase in CV values during LTD indicates presynaptic expression. In addition, the invariance of  $p$  and PPR, as well as the increase in  $n$ , indicates a possible reduction in the number of active synapses that contribute the integrative EPSC, i.e. 'synaptic silencing'. To verify the presynaptic LTD expression, we applied 5 Hz LFS protocol under 10 mM BAPTA into the postsynaptic DH neuron: LTD arose with initial intensity. Thus, in our experiments the level of presynaptic LTD expression at nociceptive synapses depends on the duration of 5 Hz stimulation of DRG neurons. Understanding of such LTD properties at nociceptive synapses may be useful for achieving the therapeutic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in symptomatic relief of acute and chronic pain.

**Keywords:** nociceptive synapses, evoked glutamatergic postsynaptic currents, long-term depression, glutamate release, low-frequency stimulation

## ІНСУЛІН-ІНДУКОВАНІ ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ КОРОТКОЧАСНОЇ ПЛАСТИЧНОСТІ ГЛУТАМАТЕРГІЧНОЇ НЕЙРОПЕРЕДАЧІ В КУЛЬТИВОВАНИХ НЕЙРОНІВ ГІПОКАМПУ ПРИ ГІПОІНСУЛІНЕМІЇ.

М. С. Шипшина<sup>1</sup>, С. А. Федулова<sup>1</sup>, М.С. Веселовський<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; [shypshyna.mariia@gmail.com](mailto:shypshyna.mariia@gmail.com)

Гіпоінсулінемія є синдромом цукрового діабету, який реалізується при зменшенні продукції інсуліну при діабеті 1-го типу та при діабеті 2-го типу внаслідок виснаження нейрогуморальних механізмів з компенсації гіперглікемії. Відомо, що пацієнти з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу мають нижчі концентрації інсуліну в спинномозковій рідині. Ожиріння та запалення можуть погіршити транспорт інсуліну в мозок. Асоційоване з гіпоінсулінемією пригнічення інсулін-залежних сигнальних каскадів сприяє розвитку нейродегенеративних процесів в головному мозку і підвищує ризики розвитку деменції. Наші попередні результати показали, що гіпоінсулінемія послаблює синаптичну активність в нейронних мережах культивованих

нейронів гіпокампа. При нормоінсулінемії додатковий інсулін посилює короточасну пластичність у гіпокампальних синапсах, стимулюючи вивільнення в них глутамату. Отже, з'ясування впливу інсуліну на модуляцію синаптичної пластичності при гіпоінсулінемії залишаються актуальним та перспективним. Ми використовували метод петч-клемп у конфігурації «ціла клітина» та метод локальної позаклітинної електричної стимуляції пресинаптичного аксона при реєстрації викликаних глутаматергічних постсинаптичних струмів (eEPSC), щоб дослідити вплив інсуліну (100 нМ) на пластичність при парній стимуляції в синапсах культивованих нейронах гіпокампа при гіпоінсулінемії (4 доби інсулінової деривації). Аналізували значення коефіцієнтів парної стимуляції (PPR), коефіцієнтів варіації амплітуд eEPSC (CV); ймовірність вивільнення глутамату ( $p$ ) і значення квантового вмісту ( $m$ ) розраховували з використанням простої біноміальної моделі. При гіпоінсулінемії додатковий інсулін не впливав на пластичність в синапсах з полегшенням при парній стимуляції (PPF;  $n=17$ ): PPR, CV2/CV1, біноміальні параметри  $p$  та  $m$  не змінювалися. Однак, у синапсах з депресією при парній стимуляції (PPD;  $n=16$ ) інсулін підвищував PPR (з  $0,77 \pm 0,005$  до  $0,97 \pm 0,006$ ;  $P < 0,005$ ) і знижував CV2/CV1 (з  $1,67 \pm 0,02$  до  $1,3 \pm 0,01$ ;  $P < 0,05$ ), що може свідчити про збільшення ймовірності синаптичного вивільнення, оскільки значення  $p$  збільшилося в 1,3 рази, а  $m$  не змінилося. Паралельно ми порівнювали 1-й eEPSC у групах PPF та PPD: середні значення не відрізнялися [ $M$  (PPF) =  $-131,5 \pm 32,2$  пА;  $M$  (PPD) =  $-100,1 \pm 48,0$  пА;  $p = 0,6$ , непарний  $t$ -критерій Стьюдента]. Після аплікації інсуліну в групі PPD при гіпоінсулінемії значення PPR не відрізнялися від таких, виміряних в умовах нормоінсулінемії ( $p > 0,05$ ; двосторонній ANOVA), тоді як початкові значення PPR у нормоінсулінемії та в підгрупі PPD гіпоінсулінемії були різними ( $p < 0,05$ ; двосторонній ANOVA). Наші результати показали різноспрямований вплив інсуліну на короточасну пластичність в синапсах гіпокампу в залежності від базової ймовірності вивільнення в них глутамату. При гіпоінсулінемії доданий інсулін відновлював деякі параметри пластичності в синапсах з PPD до нормоінсулінемічного рівня (в тому числі за рахунок збільшення ймовірності вивільнення глутамату), але не впливає на синапси з PPF через їхню ймовірну інсулінорезистентність. Отримані дані вказують на неоднорідність синапсів гіпокампу за їх чутливістю до дефіциту інсуліну.

**Ключові слова:** гіпоінсулінемія, синаптична пластичність, інсулін, постсинаптичні струми. Робота була виконана за підтримки гранту Національного фонду досліджень України №2023.05/0023.

### **ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ днкРНК H19 ТА GAS5 ЗА АКТИВАЦІЇ PPARS ПРИ РЕМОДЕЛЮВАННІ СЕРЦЯ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

**А.М. Шиш, М. Хецуріані, Т.І. Лагута**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; [angela@biph.kiev.ua](mailto:angela@biph.kiev.ua)*

Цукровий діабет є одним із найбільш розповсюджених захворювань у світі, а ускладнення цієї хронічної хвороби часто супроводжуються підвищеними ризиками розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Модуляція експресії PPARs значно впливає на метаболізм глюкози та ліпідів у міокарді, що може призводити до нормалізації функціонування міокарду при ССЗ. Протягом тривалого часу в ролі кардіопротекторів застосовують препарати  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК), які запобігають розвитку захворювань серцево-судинної системи. Відомо, що  $\omega$ -3 ПНЖК є агоністами та модуляторами PPARs, які відіграють провідну роль при ССЗ. **Методи дослідження.** В експериментах використовували щурів ліній Wistar, яким попередньо вводили  $\omega$ -3 ПНЖК (0,1 мг/кг 4 тиж). Експериментальний цукровий діабет

бет моделювали одноразовим введенням стрептозотоцину із розрахунку 55 мг/кг маси тіла. Експресію мембранних білків визначали методом Western-blotting аналізу. Рівень експресії довгих некодуючих РНК визначали у міокарді тварин за допомогою ПЛР у реальному часі. Результати. Результати кількісної оцінки експресії генів-мішеней PPAR в тканинах серця показали, що експресія мРНК FАТР та мРНК ІL-1ra є зменшеною у щурів за умов ЦД. Наші наступні дані свідчать про односпрямований стимулюючий вплив  $\omega$ -3 ПНЖК, зокрема експресія мРНК FАТР та експресія мРНК ІL-1ra зростає в серцях щурів. Отримані результати роботи свідчать, що при розвитку цукрового діабету вміст довгих некодуючих РНК GAS5 підвищується більше ніж у півтора рази та lncRNA H19 підвищується у 1,8 рази порівняно з контролем. За умов модуляції експресії PPAR-рецепторів та при розвитку цукрового діабету рівень GAS5 значно знижується, майже в 3 рази, порівняно з рівнем при цукровому діабеті без застосування активатора PPAR-рецепторів. Що стосується довгої некодуючої РНК H19, то її вміст в серцях щурів за активації PPAR-рецепторів та розвитку цукрового діабету знижується в 1,6 рази порівняно з рівнем при цукровому діабеті без застосування активатора PPAR-рецепторів. Виявлено, що за умов експериментального ЦД рівень експресії фосфорильованого білка Сх-43 зменшується у порівнянні з контролем. Застосування  $\omega$ -3 ПНЖК за цих умов статистично значимо збільшує рівень білка. Поряд з цим було виявлено за умов ЦД зниження білка протеїнкінази С-epsilon, яка, як вважають, володіє кардіопротекторними властивостями та необхідна для фосфорильовання білка Сх-43. Так, застосування  $\omega$ -3 ПНЖК призводить до підвищення рівню білка протеїнкінази С-epsilon в серцях щурів за умов ЦД. Виявлено, що  $\omega$ -3 ПНЖК підсилюють активність ферментів антиоксидантного захисту, що свідчить про зменшення окисного стресу у діабетичних щурів. Активність глутатіонпероксидази значно знижувалася за умов цукрового діабету та лишалася стабільною при застосуванні  $\omega$ -3 ПНЖК. Також за цих же умов відновлюється вміст відновленого глутатіону. Висновок. Таким чином, при цукровому діабеті застосування препаратів  $\omega$ -3 ПНЖК відновлює рівень експресії фосфорильованого білка Сх-43 та протеїнкінази С-epsilon, та призводить до зменшення ознак оксидативного стресу. За умов цукрового діабету зміни експресії lncRNA при модуляції експресії PPAR-таргетних генів може бути новим аспектом механізму регуляції ремоделювання серця.

**Ключові слова:** цукровий діабет,  $\omega$ -3 ПНЖК, серце.

## EFFECTS OF MAGNESIUM ON INTRACELLULAR CALCIUM CONCENTRATION IN HIPPOCAMPAL CULTURED NEURONS OF RATS

V. M. Shkryl, V. V. Ganzha, E.A. Lukyanetz

*Department of Biophysics of Ion Channels, Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; slava@biph.kiev.ua*

Magnesium ( $Mg^{2+}$ ) plays a central role in neurons, influencing several biochemical processes. Imbalances in  $Mg^{2+}$  levels, such as hypomagnesemia or hypermagnesemia, have been implicated in the pathophysiology of many diseases and can directly affect intracellular calcium ( $Ca^{2+}$ ) homeostasis. Low magnesium levels disrupt the regulation of  $Ca^{2+}$  channels, including inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and ryanodine receptors, leading to excessive intracellular  $Ca^{2+}$  accumulation, particularly in neurons and muscle cells. Conversely, hypermagnesemia suppresses  $Ca^{2+}$  influx by stabilizing the plasma membrane and reducing cell excitability, potentially resulting in muscle weakness, hypotension, and impaired neuronal signaling. In cultured hippocampal neurons, elevated extracellular magnesium concentration (5.0 mM  $MgCl_2$ ) resulted in a 6% reduction in basal intracellular  $Ca^{2+}$  levels compared to control conditions (2 mM  $MgCl_2$ ). In addition, the amplitude of calcium responses to depolarization (50 mM KCl, 5 seconds) was reduced by 8%. Conversely,

decreasing the extracellular magnesium concentration to 0.5 mM resulted in a 12% increase in basal intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  levels relative to control, along with a 13% increase in the amplitude of calcium responses to depolarization. These results demonstrate that extracellular magnesium exerts a regulatory effect on intracellular calcium dynamics. The present study underscores that alterations in extracellular magnesium significantly influence intracellular calcium concentration, potentially affecting neuronal function not only under normal conditions but also in neurodegenerative diseases associated with chronic  $\text{Mg}^{2+}$  imbalance. Such imbalances exacerbate  $\text{Ca}^{2+}$  signaling dysfunction, potentially leading to cellular pathology.

**Keywords:** hippocampal neuronal culture, calcium homeostasis, magnesium.

## **РОЛЬ ЖАР/КАПСАЦИНОВОГО РЕЦЕПТОРА TRPV1 У ХОЛІНЕРГІЧНОМУ ЗБУДЖЕНІ ГЛАДКИХ М'ЯЗІВ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРА Шаропов Б.Р., Філіппов І.Б., Єльяшов С.І., Соткіс Г.В., Шуба Я.М.**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна; yshuba@biph.kiev.ua*

TRPV1 – це мембранний катіонний канал, проникний для  $\text{Ca}^{2+}$ , що активується пекучою складовою перцю чилі – капсаїцином та спорідненими хімічними сполуками із групи ванілоїдів, а також термічним жаром. TRPV1 переважно локалізується у плазматичній мембрані сенсорних нейронів, де забезпечує перетворення больового стимулу, викликаного високими температурами і хімічними подразниками, у електрохімічну форму, придатну для передачі у ЦНС. Експресія та функція TRPV1 поза сенсорною нервовою системою, включно з гладким м'язом детрузора (ГМД) сечового міхура, залишаються суперечливими. В даній роботі з використанням флуоресцентної мікроскопії на ізольованих клітинах ГМД щурів, навантажених  $\text{Ca}^{2+}$ -чутливим барвником, та реєстрації трансмембранних струмів методом patch-clamp у відповідь на прикладання агоніста TRPV1 капсаїцину (100 мкмоль/л) ми виявили, що TRPV1 функціонально експресувався лише у 40% досліджених клітин, у яких капсаїцин був здатний викликати транзиторне підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ), але не генерацію трансмембранного струму. Це дозволило зробити висновок, що TRPV1 у капсаїцин-позитивних клітинах ГМД локалізується не у плазматичній мембрані, а у мембрані ендоплазматичного ретикулула, де він функціонує як канал вивільнення депонованого  $\text{Ca}^{2+}$ . Скорочення смужок ГМД у відповідь на прикладання м-холіноміметика карбахолу (10 мкмоль/л) містило TRPV1-залежний компонент. Останній виявився незначним у смужках, що переважно склалися із кільцевого шару ГМД, але сягав 50% у смужках поздовжнього шару ГМД. Одним із наслідків агоніст-опосередкованої активації мускаринових ацетилхолінових рецепторів ГМД є збільшення каталізованого фосфоліпазою A2 (PLA2) вивільнення арахідонової кислоти (AA), метаболічні похідні якої, що утворюються ліпоксигеназами, – ейкозаноїди, відомі як ендогенні агоністи TRPV1. Експерименти по перехресному впливу на карбахол-викликане скорочення блокаторів TRPV1 та інгібіторів 5-ліпоксигенази показали, що активація TRPV1 у ГМД щурів під час м-холінергічної стимуляції дійсно забезпечується ейкозаноїдами. Імунохімічна детекція TRPV1 на ізольованих клітинах ГМД та поперечних зрізах сечового міхура підтвердила експресію білка TRPV1 у ендоплазматичному ретикулумі частини клітин та у м'язових волокнах, що утворюють поздовжні шари ГМД. Зроблено висновок, що TRPV1 робить істотний внесок у холінергічні скорочення поздовжнього шару ГМД сечового міхура, що може бути важливим у створенні анізотропії деформації різних частин стінки сечового міхура під час парасимпатичної стимуляції. Отримані результати встановлюють TRPV1 як можливу мішень лікування синдрому гіперактивного сечового міхура та нетримання сечі нейрогенної природи.

**Ключові слова:** TRPV1, гладкі м'язи сечового міхура, ендоплазматичний ретикулум, м-холінергічне збудження, еікозаноїди.

Робота виконана за підтримки гранту 2020.02/0189 від Національного Фонду Досліджень України. Ця робота присвячена нашому другу і колезі, Герою України Шаропову Б.Р., який загинув смертю хоробрих відбиваючи російську навалу.

## **MODELING THE IMPACT OF HYPOXIA ON NEURONAL IMPULSE ACTIVITY USING THE HODGKIN-HUXLEY COMPUTATIONAL MODEL**

**V.A. Yavorsky<sup>1</sup>, I.O. Lukyanets<sup>1</sup>, M.V. Yavorsky<sup>2</sup>, O.O. Lukyanets<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;*

<sup>2</sup> *Swiss Federal Institute of Technology Zurich, Zurich, Switzerland; jva@biph.kiev.ua*

Based on experimental data on the effects of hypoxia on sodium, potassium, and calcium conductance, as well as intracellular free calcium dynamics, we developed a Python-based computational model of action potential generation in neurons. The model captures qualitative and quantitative changes in neuronal excitability in response to input current. Following the Hodgkin-Huxley formalism, we examined shifts in activation and rhythmicity of the model neuron under hypoxia-induced modifications to ionic conductances, as independent components of the computational model, informed by relevant literature and research findings from our department. A rapid effect of hypoxia/ischemia in neurons of the CA1 region of the hippocampus, as the primary mechanism, involves inhibition of transient sodium channels within 1-3 minutes, which is typically considered a cellular protective response during early hypoxia. Simultaneously, acute or chronic hypoxia may double the persistent sodium currents, which constitute 1-5% of the transient currents, leading to neuronal hyperexcitability. Our model demonstrated that the neuron's capacity for action potential generation critically depends on the reduction in transient sodium conductance density, which can ultimately halt generation due to significant accommodation of action potential peak amplitudes. An increase in persistent sodium current density from 0.2 to 0.4 mS/cm<sup>2</sup> did not cause significant disruptions in generation rhythmicity, but effectively added a 10 pA load to the input stimulation current, reducing the action potential peak amplitude by 5-10 mV and increasing generation frequency. Hypoxic reduction of potassium conductance (up to a 30% decrease in delayed rectifier potassium current) was found to enhance excitability under low stimulation conditions and even induced burst firing in the absence of stimulation. The reduction in K<sub>v</sub>1.2 currents specifically increased impulse generation. However, under strong stimulation above 70 pA, modification of potassium conductances led to suppressed impulse generation, with reduced peak and rapid accommodation of action potential amplitudes to a steady potential level around -35 mV. Aperiodic dynamics in neuronal impulse generation were observed when calcium dynamics slowed, coupled with an increased calcium current. Interaction between the model's calcium component and the small-conductance calcium-dependent potassium current induced arrhythmic impulse generation, resulting in burst or single action potentials firing. A similar effect is also seen in biological neurons during prolonged recordings, when impulse activity degrades, possibly due to disrupted calcium binding and accumulation mechanisms during external current stimulation or membrane damage during neuron isolation. Hypoxic modifications to the sodium, potassium, and calcium components of the neuron model alter the stimulation range for stable impulse generation: promotes increased generation with repetitive discharges under low stimulation, while excessive stimulation rapidly halts membrane potential oscillations, leading to neuronal inactivity in an "overload" state. The model replicates key phenomena observed in real biological neurons: irregular impulse generation, shifts in the action potential threshold, and suppression of generation with excessive input current stimulation. The computational model also

confirms the potential of neurons to restore rhythmic activity under conditions of blocked calcium input currents, such as under the influence of lanthanum or cadmium cations.

**Keywords:** neurons, impulse activity, hypoxia, membrane potentials, intrinsic discharges, computer simulation, Hodgkin-Huxley formalism.

## **TRYPTOPHAN ACCELERATES RESTORATION OF WHITE ADIPOSE TISSUE STRUCTURE IN RATS AFTER EXPOSURE TO HIGH-CALORIE DIET**

**R. V. Yanko, M. I. Levashov**

*Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine; e-mail: biolag@ukr.net*

**Introduction.** Dietary obesity is one of the most common chronic diseases in the world, not only in adults but also in children. As early as 1997, the WHO declared this pathology to be a global epidemic, and it remains one of the most pressing problems of modern medicine. The significant prevalence of this pathology is associated with the influence of a number of factors, the most important of which is a change in diet, namely the consumption of calorie-dense foods with an increased content of fats and easily digestible carbohydrates and a low content of vitamins, minerals and trace elements. In obesity, there are often changes in the structure of white adipose tissue (WAT), in particular adipocyte hypertrophy. It is therefore appropriate to find ways of reducing the negative effects of obesity on the body, including WAT. One possibility is the use of the essential amino acid tryptophan. The aim was to investigate the effect of oral tryptophan administration on the state of visceral WAT in rats exposed to a long-term high-calorie diet and to evaluate the possibility of its use to accelerate the reduction of visceral obesity.

**Materials and methods.** The study was performed on 40 male Wistar rats, aged 3 months at the beginning of the experiment. The rats were divided into 4 groups. Control rats (group I) received a standard diet with a daily caloric content of 66 kcal. Experimental rats (group II) received a high calorie diet (HCD) for 12 weeks, with a caloric content of 116 kcal per day. After 12 weeks on the HCD, animals in groups III and IV were transferred to a standard diet for 4 weeks. At the same time, rats in group IV were given an additional 80 mg/kg of oral L-tryptophan. For histomorphometric studies, samples of visceral WAT were randomly selected for histological preparation according to the standard method. Digital images of the micropreparations were subjected to morphometry using the «ImageJ» computer program.

**Results and discussion.** Group II rats on HCD showed clear signs of visceral obesity: the weight of visceral WAT and indicators of lipid metabolism in blood serum (total lipids, triglycerides and cholesterol) doubled. Structural changes occurred in WAT: the area of adipocytes increased significantly (by 50%), the thickness of their walls decreased (by 17%), the relative area of connective tissue increased (by 27%) and the area of blood vessels decreased. When the adipocytes were distributed according to size, the number of cells with a diameter of  $<50 \mu\text{m}$  was 28% lower, the number of adipocytes with a diameter of  $50\text{-}100 \mu\text{m}$  was 30% higher and the number of adipocytes with a diameter of  $>100 \mu\text{m}$  was 690% higher than in the control group. This means that obesity is of the hypertrophic type. After the rats were transferred to a standard diet, a decrease in visceral obesity was observed and the WAT structure showed signs of recovery. However, the recovery of WAT structure was more pronounced in the group IV rats that received L-tryptophan. In these rats, the area of the adipocytes was significantly smaller by 54% and the area of their nuclei was larger by 30% than in the group II animals. An increase in the number of small adipocytes ( $<50 \mu\text{m}$ ) by 44%, a decrease in the number of medium ( $50\text{-}100 \mu\text{m}$ ) and large ( $>100 \mu\text{m}$ ) cells by 34% and 59% respectively was observed compared to rats in group II. These rats also had a greater relative area of blood vessels (by 19%) and a higher trophic index (by 22%), indicating better perfusion of WAT.

**Conclusions.** Supplementation of a balanced diet with L-tryptophan accelerates the restoration of visceral WAT structure in rats fed a high calorie diet and reduces the signs of visceral obesity. This has medical implications for the use of tryptophan in the complex treatment of obesity.

**Key words:** tryptophan, visceral obesity, white adipose tissue.



## ДУАЛЬНИЙ ПОГЛЯД НА ЕКСПРЕСІЮ ВІМЕНТИНУ У ПЕРИГЕМАТОМНІЙ ДІЛЯНЦІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТІ

О.М. Грабовий, Т.С. Мервінський, С.І. Савосько, Н.В. Ритікова, Л.М. Яременко

Національний медичний університет імені Богомольця, м. Київ, Україна; [s.i.savosko@gmail.com](mailto:s.i.savosko@gmail.com)

Віментин (Vim) – проміжний філамент цитоскелету, що залучений у реалізацію широкого кола функцій, спрямованих на стабілізацію цитоскелету, клітинну сигналізацію, адгезію і міграцію. Традиційно Vim розглядається як маркер мезенхімальних клітин, але він також вибірково експресується клітинами нервової системи. В ембріогенезі клітини радіальної глії активно експресують Vim, а з диференціацією ця риса втрачається. У мозку дорослих ссавців реактивні астроцити активно експресують Vim на рівні з гліальним кислим фібрилярним білком (GFAP) [1]. Розглядається залучення Vim у спрямуванні клітин-попередників уздовж гліального рубця. У нашій роботі гіпотеза полягала у тому, що Vim допоможе виявити мезенхімальні стромальні клітини у рубцях, які формуються у ділянці інсульту. Для цього ми моделювали односторонній геморагічний інсульт у дорослих щурів шляхом введення аутологічної крові і на 1, 3, 10, 30 і 60 добу досліджували зміни експресії GFAP та Vim у перигематомній ділянці. Встановлено, що активна експресія Vim спостерігалася у ізольованих клітинах на 3 і 10 добу і була асоційована з рясною появою Vim-позитивних клітин у гематомі та перигематомній ділянці. На 30 і 60 добу експресія Vim стала суттєво меншою і обмежувалася ділянкою рубця, який формувалася навколо елімінованого крововиливу, псевдокисти. Натомість експресія GFAP різко збільшилася у реактивних астроцитах. Якщо GFAP експресували інтактні астроцити у віддалених ділянках мозку, то експресія Vim відбувалася тільки за пошкодження мозку. У цьому дослідженні ми не змогли достовірно диференціювати астроцити та мезенхімальні стовбурові клітини у перигематомній ділянці за характеристикою експресії GFAP та Vim, так як локалізація та морфологія імунопозитивних клітин була подібною. Разом з тим, рясна поява клітин незірчастої морфології у самому крововиливі та за гіпотетичними межами гліального рубця дала нам підстави розглядати ймовірну рівну участі як GFAP- та Vim-позитивних астроцитів, так і Vim-позитивних мезенхімальних клітин у формуванні гліального рубця навколо ділянки інсульту.

**Ключові слова:** інсульт, рубець, мезенхімальні стовбурові клітини, віментин.

1. Potokar M, Morita M, Wiche G, Jorgačevski J. The Diversity of Intermediate Filaments in Astrocytes. *Cells*. 2020; 9(7):1604. <https://doi.org/10.3390/cells9071604>

## МЕТОДИКА ЗАПИСУ АКТИВНОСТІ АФЕРЕНТНИХ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН ШКІРИ МИШІ EX VIVO ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕНСОРНОЇ ЧУТЛИВОСТІ

Ю.М. Ткаченко, О.П. Максимюк, Єгорова О.В., Д.С. Ісаєв, О.О. Кришталь

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; [tkachenko@biph.kiev.ua](mailto:tkachenko@biph.kiev.ua)

Шкіра ссавців щільно пронизана чутливими закінченнями сенсорних нейронів, які формують так зване рецепторне поле поверхневої чутливості. Загальновідомо, що ці нервові закінчення є унікальним об'єктом для електрофізіологічних та фармакологічних досліджень молекулярних механізмів первинної перцепції як *in vivo*, так і *ex vivo*. З метою оптимізації експериментального часу для проведення фармакологічних досліджень, ми модифікували методику реєстрації активності окремих аферентних нервових волокон шкіри *ex vivo* [1], яка дозволяє здійснювати контрольовану стимуляцію чутливих закінчень нервових волокон, визначати їхній тип за модальністю та швидкістю проведення, а також досліджувати їхні фармакологічні характеристики. Підготовлений препарат складається з фрагменту шкіри з дорсальної частини стопи, вирізаного разом із основними гілками підшкірного сенсорного нерву *n. saphenous*, що іннервує цю ділянку шкіри. Препарат поміщують в однокамерну ванну, де внутрішня поверхня шкіри постійно перфузується насиченим киснем багатокомпонентним фізіологічним розчином. Під мікроскопічним контролем

з однієї з нервових гілок знімають оболонки та поділяють на дрібні пучки для виділення поодиноких нервових волокон, з яких за допомогою всмоктувального скляного мікроелектрода здійснюється зовнішньоклітинний запис спонтанної та стимульованої активності. Постійна перфузія поверхні шкіри забезпечує контрольовану хімічну стимуляцію й можливість аплікації речовин, задля вивчення їхнього впливу на активність нервових закінчень шкіри. Система для перфузії та хімічної аплікації препарату, у якій розчин між вихідним отвором канюлі та поверхнею шкіри утримується завдяки поверхневому натягу, забезпечує як швидку заміну розчину, що омиває рецепторне поле, так і економне використання активних речовин. Можливість реєстрації сигналу від окремих гілок підшкірного нерва значно полегшує та скорочує час пошуку рецептивного поля нервових аферентів. Реєстрація змін у активності аферентів шкіри є унікальною методикою для дослідження дії біологічно активних речовин на рецептор-каналні комплекси чутливих закінчень сенсорних нейронів шкіри та вивчення механізмів периферичної чутливості. Наведено детальний покроковий опис експериментального протоколу запису активності окремих аферентів шкіри *ex vivo*, а також перелік необхідних матеріалів та обладнання з метою покращення відтворюваності цього експериментального підходу.

**Ключові слова:** препарат шкіра-нерв миші, зовнішньоклітинна реєстрація активності аферентів, n. Saphenous, периферійна чутливість.

1. Zimmermann, K., et al., Phenotyping sensory nerve endings *in vitro* in the mouse. *Nat Protoc*, 2009. 4(2): p. 174-96.

## **ВПЛИВ КОРОТКОЧАСНОЇ ВАСКУЛЯРНОЇ ІШЕМІЇ НА РЕАЛІЗАЦІЮ СКОРОЧЕНЬ MUSCULUS GASTROCNEMIUS**

**Н. С. Семенюк, О. В. Легедза, Д. О. Заводовський**

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ; e-mail: zavodovskiy@biph.kiev.ua*

Дослідження м'язових патологій є надзвичайно актуальним у сучасній фізіології та медицині, зокрема через зростання числа випадків захворювань, що впливають на м'язову функцію. Тензометрія - метод вимірювання сили м'язів, є важливим інструментом у цьому контексті. Її використання дозволяє не лише оцінити м'язову силу, але й динаміку змін у процесі лікування або реабілітації. Актуальність застосування тензометрії зумовлена її можливістю надати кількісні та об'єктивні дані про стан м'язів, що є критично важливим для точної діагностики та ефективного лікування м'язових патологій. Тензометрія має перевага відносно широковідомих і застосованих методів оцінки стану м'язів. Так електроміографія (ЕМГ) вимірює електричну активність м'язів, що дозволяє оцінити їхню функціональну активність та виявити нейром'язові розлади, однак, ЕМГ не надає прямої оцінки сили м'язів, як це робить тензометрія. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) забезпечує детальне зображення м'язів та може виявити структурні аномалії, проте, цей метод є дорогим і не підходить для регулярного моніторингу динаміки змін м'язової сили. Ультразвукова діагностика (УЗД) дозволяє оцінити структуру м'язів і їхню здатність до скорочення, але УЗД є менш точним методом для прогнозування а не виміру зміни сили, порівняно з тензометрією. Гістологічні дослідження дозволяють точно описати морфологічні зміни м'язової тканини, однак метод є значно триваліший у реалізації ніж тензометрія, та дає не узагальнену, а локальну оцінку, що може значно відрізнятись у сусідніх фасціальних сумках м'язу. Таким чином, тензометрія пропонує поєднання об'єктивності та кількісних даних та дозволяє більш точно діагностувати та лікувати м'язові розлади. В минулих дослідженнях, нами було показано необхідність пошуку параметру, що допоміг би оцінювати патологічні зміни у м'язах на перших годинах травматичного патогенезу, шляхом оцінки виконання основної функції м'язу – скорочення, будучи більш універсальним ніж вимірювання максимального рівня генерації сили. Таким параметром на нашу думку є автоматизоване вимірювання і оцінка змін нормованих площ кривих під механограмами силових відповідей на субтетанічну електростимуляцію травмованих м'язів. Для підтвердження

---

свого припущення на модельній групі тварин за 3 години до експерименту здійснювали хірургічне накладення нерозтяжних лігатур на *arteria femoralis*. Далі, програмованим стимулятором подавали електричний сигнал на *nervus medianus* імпульсами тривалістю 1 мс. Стимуляційний патерн складався з поодинокого імпульсу через 500мс після якого слідував пул імпульсів тривалістю 5000 мс з частотою 40 Гц, після якого через 500мс слідував поодинокий імпульс. Наші попередні дослідження вказували особливу складність ідентифікації ефектів ішемії у перші години розвитку патологій, особливо за значеннями максимальної силової відповіді. Проте при запропонованому порівнянні механограм контролю та 3-годинної ішемії, різниця нормованих площ під силовими кривими складала, за перших пробігів, біля 5 та 8 %, а за десятих, 35% та 75% за контролю та ішемії відповідно. Особливістю продемонстрованих змін було те, що оцінка та порівняння площ під механограмами було виконано з використання вільної бібліотеки `numpy` мови Python, а саме функції `trapz` (що використовує правило трапеції з кроком 0,001), що дозволяє подальше використання запропонованого підходу в оцінці ішемічного пошкодження, та, надалі його терапії, шляхом автоматизації оцінки динаміки стану патогенезу патологій.

**Ключові слова:** ішемія, травматизм, скелетні м'язи, тензометрія.