

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

# Фізіологічний журнал

ТОМ 68 № 3, додаток, 2022

---

Науково-теоретичний журнал • Заснований у січні 1955 р.

---

Виходить 1 раз на 2 місяці

---

Тези доповідей Всеукраїнської конференції з нейронаук  
25-27 липня 2022 р., м. Київ, присвяченої 90-річчю від дня народження  
академіка Володимира Скока

Abstracts of the Ukrainian conference on Neuroscience,  
July 25-27, 2022, Kyiv dedicated to the 90th birthday  
of academician Vladimir Skok



## ANTIBIOTICS ADMINISTRATION DURING GESTATION MAY AFFECT MEMORY AND BRAIN STRUCTURE IN YOUNG OFFSPRING MICE

D. Shepilov<sup>1</sup>, I. Osadchenko<sup>1</sup>, D. Iliencko<sup>2</sup>, A. Chereszynska<sup>2</sup>, V. Hryb<sup>2</sup>, T. Kovalenko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> *Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine, shepilov@biph.kiev.ua*

**Aim.** The present study aimed to evaluate whether antibiotic treatment during gestation can trigger memory decline and brain structural alterations in mouse offspring. **Methods.** C57BL/6J female mice were divided into two groups (n=3/group): 1) *Control* – drank sterile water over the entire gestation, and 2) *Antibiotics* – consumed amoxicillin (205 mg/kg bw/day) and azithromycin (51 mg/kg bw/day) in sterile water during the 3<sup>rd</sup> week of gestation. Behavioral tests, immunohistochemistry of the hippocampus, and electron microscopy of the corpus callosum were conducted on 4-week-old mice born from those dams (n=13-16/group). **Results.** We revealed that, in Morris water maze, the Antibiotics group had significantly higher latency to find a hidden platform on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days of acquisition and spent less time in the target quadrant during the probe test. T-maze spontaneous alternation test, in turn, did not show a significant difference in spatial working memory between groups. At the morphological level, mice from the Antibiotics group were characterized by a decrease in density of CA1 pyramidal neurons in the hippocampus, depletion of both DCX immunoreactivity and BrdU/DCX ratio in the dentate gyrus, as well as thinning of myelin sheaths and tendency to reduce the number of myelinated axons in the corpus callosum, compared to the control animals. **Conclusions.** Antibiotic treatment during gestation was demonstrated to impact the developing brain, resulting in spatial reference memory impairments, altered hippocampal cellular structure, reduced neurogenesis in the dentate gyrus, and signs of demyelination in young offspring mice.

**Keywords:** antibiotics, hippocampus, spatial memory, neurons, neurogenesis, myelin.

## HSP70 – ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ЕНДОГЕННОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ. НОВІ МІШЕНІ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

I.Ф. Бєленічев, О.Г. Алієва, О.О. Попова

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, aliyeva1eg@gmail.com*

Пренатальна гіпоксія (ПГ) викликає патологічні зміни в головному мозку і може призводити до незворотних тривалих порушень його розвитку та виникнення нервово-психічних патологій у дітей. Фармакологічна корекція постгіпоксичних порушень ЦНС є пріоритетною проблемою сучасної медицини. Метою цього дослідження було вивчення нейропротекторної дії препаратів з доказовим впливом на експресію ендогенних факторів нейропротекції для подальшого обґрунтування їх застосування у лікуванні пренатального ураження ЦНС на моделі хронічної гемічної ПГ.

Моделювання гемічної хронічної ПГ проводили шляхом щоденного внутрішньочеревного введення розчину нітриту натрію вагітним самкам щурів з 16-го по 21-й день вагітності у дозі 50 мг/кг. Контрольні вагітні тварини отримували фізіологічний розчин у тому ж режимі. Тварини після ПГ отримували препарати щодня з 1-ої по 30-ту добу життя (L-аргінін (200 мг/кг); тамоксифен (0,1 мг/кг); цереброкурін (150 мкл/кг); пірацетам (500 мг/кг); ангіолін (50 мг/кг); глуторедоксин (200 мкг/кг); тіотриазолін (50 мг/кг); мексідол (100 мг/кг). Методами ПЛР у реальному часі та імуноферментного аналізу визначали рівень експресії мРНК HSP70, HIF-1 $\alpha$ , c-fos та вміст HSP70 у цитоплазматичній та мітохондріальній фракціях головного мозку щурів на 60-ту добу життя.

Встановлено, що у щурів після ПГ відбувається зниження експресії мРНК HIF-1 $\alpha$ , мРНК HSP70 та c-fos (на 57%, 69% і 72% відповідно) та зниження концентрації HSP70 у мітохондріях та цитозолі головного мозку (на 97% і 26% відповідно), що свідчать про гальмування транскрипційних процесів у нейронах та пригнічення HSP70-залежних механізмів ендогенної нейропротекції. Курс лікування обраними препаратами призводив до різного впливу на експресію мРНК HIF-1 $\alpha$ , HSP70 і c-fos, а також на концентрацію HSP70 в мозку щурів, що зазнали дію ПГ. Найбільш високі достовірні (p<0,05) значення експресії мРНК HIF-1 $\alpha$  та мРНК HSP70 спостерігалися у тварин після введення цереброкуруину та ангіоліну (HIF-1 $\alpha$  у 15,8 разів та 13,9 разів відповідно, HSP70 у 17,4 разів та 12,7 разів). Досліджувані препарати, крім L-аргініну та пірацетаму, призводили до підвищення рівня

експресії мРНК c-fos. Концентрація HSP70 у цитозольній фракції гомогенату мозку у дослідних групах загалом корелювала зі значеннями експресії його мРНК. Зміни концентрації HSP70 у мітохондріальній фракції у групах тварин після ПГ, які отримували лікування досліджуваними препаратами, продемонстрували різноспрямованість їхнього впливу (відсутність змін після введення L-аргініну та тіотриазоліну, зниження після курсів пірацетаму та мексидолу, збільшення після лікування іншими препаратами з максимальним ефектом ангіоліну). Отже, хронічна пренатальна гіпоксія пригнічує транскрипційні процеси в нейронах та знижує рівень синтезу HIF1 $\alpha$ , HSP70 та c-fos. Досліджувані препарати здатні модулювати HSP70-опосередковані механізми ендогенної нейропротекції. Серед модюляторів HSP70 за умов моделювання хронічної ПГ найбільш активними є цереброкурин (150 мкл/кг) та ангіолін (50 мг/кг), які перевершують інші досліджені препарати за рівнем підвищення експресії мРНК HSP70, мРНК HIF-1 $\alpha$  та концентрації білка HSP70 в мозку експериментальних тварин і можуть розглядатися як перспективні нейропротектори в комплексній терапії після внутрішньоутробної гіпоксії.

**Ключові слова:** ЦНС, пренатальна гіпоксія, ендогенна нейропротекція, HSP70, мРНК c-fos, мРНК HSP70, мРНК HIF-1 $\alpha$ , модюлятори HSP70.

## **mTOR/ $\alpha$ -КЕТОГЛУТАРАТ-ОПОСЕРЕДКОВАНІ СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ В КОНТЕКСТІ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ УШКОДЖЕННІ МОЗКУ**

**О. А. Костюченко, Г. Г. Скибо, І. В. Лушнікова**

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, м. Київ, kostiuchenko.olha@biph.kiev.ua*

Ішемічне ушкодження мозку супроводжується метаболічними змінами, спричиненими недостатністю кровообігу, порушеннями механізмів синтезу/деградації білків та дисрегуляцією сигнальних шляхів. Патогенез включає глутаматну ексайтотоксичність, іонний дисбаланс, окислювальний стрес, порушення гематоенцефалічного бар'єру, запалення, дисрегуляцію аутофагії та апоптозу. У контексті нейродегенеративних/нейропротективних механізмів при ішемії роль сигнального шляху, опосередкованого mTOR (mTOR – мішень рапаміцину у ссавців), що є ключовим регулятором клітинного метаболізму, і особливо mTOR-модульованої аутофагії стала предметом зацікавленості багатьох дослідників. Одним із перспективних нейропротективних агентів при ішемічному ушкодженні є багатофункціональна молекула  $\alpha$ -кетоглутарат ( $\alpha$ КГ), яка є важливим компонентом клітинного метаболізму. Передбачається взаємозв'язок між mTOR і  $\alpha$ КГ опосередкованими сигнальними шляхами у процесі фізіологічної та спричиненої ішемією аутофагії, проте багато аспектів цієї взаємодії ще не з'ясовані. У даній роботі представлено результати дослідження нейропротекторних механізмів, що опосередковані mTOR/ $\alpha$ КГ сигналізацією на моделі ішемічного ушкодження *in vitro* з використанням довгострокової культури дисоційованих клітин гіпокампу, а також тимчасової киснево-глюкозної депривації (КГД) або глутаматної ексайтотоксичності (ГЕ). Морфологічна оцінка до експериментальних впливів засвідчила, що на 12 добу культивування спостерігалось відновлення відростків і міжклітинних контактів, а культура складалася виключно з клітин, що мали структурні ознаки, характерні для нейронів. Для оцінки життєздатності клітин та мітохондріальної активності проводили ЛДГ- і МТС-тести, відповідно. Також, за умов нашої експериментальної моделі, виявляли рівень експресії постсинаптичного маркера PSD95 та маркера аутофагії LC3, використовуючи імуногістохімію та конфокальну мікроскопію. Було проаналізовано ефекти впливу  $\alpha$ КГ і рапаміцину (інгібітора mTOR) на гіпокампульні культури. Встановлено, що КГД і ГЕ справляли аналогічний ушкоджуючий вплив на життєздатність нейронів у культурі. Присутність у культуральному середовищі  $\alpha$ КГ і рапаміцину, як окремо, так і сумісно, сприяла підвищенню життєздатності клітин та запобігала зниженню мітохондріальної активності, спричинених КГД/ГЕ. Показано, що на ранній стадії дослідження (1 год після КГД/ГЕ) це супроводжувалося збільшенням імунореактивності постсинаптичного маркера PSD95, що може свідчити про активацію синаптогенезу у цей період. В подальшому (через 4 год) було виявлено підвищення імунореактивності LC3 у сомі нейронів, на відміну від відростків, де цей показник знижувався. У даній експериментальній моделі  $\alpha$ КГ і рапаміцин проявляли односпрямовані нейропротекторні ефекти, причому дія  $\alpha$ КГ була порівнянна з блокуванням mTOR. Збільшення експресії згаданих білків можна віднести до захисних реакцій, спрямованих на підтримку/відновлення клітинного гомеостазу. Отже, використання  $\alpha$ КГ і рапаміцину мало нейропротекторний ефект на нервові клітини за даних експериментальних умов. Отримані результати вказують на