

АНОТАЦІЯ

Горбаченко В.А. Розробка та використання автоматизованої системи для дослідження умовного харчового рефлексу та вивчення впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – біологія та біохімія. – Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, 2024.

Дисертація присвячена дослідженням хвороби Альцгеймера (ХА), яка стає все більшою проблемою сучасної медицини і суспільства в цілому. Підвищений інтерес до цієї теми пояснюється не лише зростанням кількості пацієнтів з ХА, а й поглибленим розумінням механізмів розвитку цього нейродегенеративного захворювання. Дисертаційна робота становить значний внесок у наукове дослідження хвороби Альцгеймера (ХА) та розробку нових методів вивчення та можливого лікування і діагностики цього захворювання.

Дослідження зосереджене на розробці та апробації автоматизованої системи для реєстрації поведінкових реакцій щурів, спрямованої на оцінку умовного рефлексу та впливу фармакологічних агентів на ці реакції. Система включає програмне забезпечення для мікроконтролера годинниці, програмне забезпечення для комп'ютера, а також можливість відеореєстрації поведінкових реакцій щурів. Реєстрація умовнорефлекторної діяльності та відеореєстрація поведінкових реакцій під час міжстимульних періодів є важливою складовою розробленої системи. Апробація системи показала її працездатність та ефективність використання в автоматизованій кількісній оцінці поведінкових реакцій щурів. Часові параметри умовного рефлексу можуть слугувати прямою оцінкою пам'яті. У контексті експерименту, де досліджуються реакції щурів на умовний рефлекс, часові показники відображають не лише швидкість виконання рефлексу, а й стійкість цієї реакції у пам'яті тварини. Наприклад, збільшення тривалості часу реакції може свідчити про погіршення пам'яті або затримки в переробці інформації. З іншого боку, скорочення часу реакції може індикувати поліпшення пам'яті або підвищення швидкості переробки інформації. Таким чином, аналіз часових параметрів умовного рефлексу дозволяє отримати пряму оцінку функції пам'яті тварини. Тому, вивчаючи зміни часових параметрів рефлексу під впливом біологічно-активних агентів, можна вивчати їх ефективність впливу на пам'ять і її порушення, які можуть спостерігатися при нейродегенеративних захворюваннях. Аналіз змін у часових показниках рефлексу під впливом різних фармакологічних засобів дозволяє оцінити їхню здатність впливати на процеси пам'яті та когнітивні функції організму. Це має важливе значення для розробки та вдосконалення методів лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, де порушення пам'яті є одним з основних симптомів. Розуміння впливу біологічно-активних агентів на часові параметри рефлексу допомагає виявляти потенційно ефективні препарати та розробляти нові методи лікування для

покращення когнітивних функцій у хворих на нейродегенеративні захворювання.

У проведених експериментах для моделювання хвороби Альцгеймера використовувалися старі тварини. Використання старих тварин у моделях нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, має велике значення, оскільки старість є одним із головних факторів ризику для розвитку цих захворювань у людей. Старі тварини відтворюють патологічні процеси, які спостерігаються в хронічних нейродегенеративних захворюваннях, таких як погіршення пам'яті, порушення когнітивних функцій та зміни в моторних реакціях. Такий підхід дозволяє досліджувати ефективність біологічно-активних речовин у відновленні функцій мозку та покращенні когнітивних показників в умовах, що максимально наближені до клінічної ситуації. Результати таких експериментів мають важливе значення для розробки та вдосконалення методів лікування хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних захворювань. Основні результати досліджень демонструють, що розроблена система дозволила отримати числові параметри оцінки харчового умовного рефлексу щурів, що становить важливий внесок у розуміння їхньої поведінки та реакцій на різні стимули. Досліджено вплив мемантину на моторні поведінкові явища у щурів різного віку, а також реакції активного та пасивного уникнення під впливом даного фармакологічного агента. Виявлено, що мемантин має позитивний ефект на моторну активність щурів та може покращувати їхні харчові та навчальні реакції. Також розглянуті ефекти впливу мемантину на різноманітні аспекти поведінки щурів у віці та за умов навчання, що є важливими для розуміння його можливого застосування у клінічній практиці.

У деяких наукових дослідженнях і літературі зазначається, що хвороба Альцгеймера може розглядатися як "діабет мозку" або "діабет третього типу". Це означає, що порушення обробки глюкози або інсулінорезистентність можуть впливати на розвиток цієї нейродегенеративної хвороби. Іншими словами, аномалії, які спостерігаються в метаболізмі глюкози та рівні інсуліну в організмі, можуть мати прямий вплив на функціонування мозку та сприяти розвитку патологічних процесів, характерних для хвороби Альцгеймера. Це дає підстави для вивчення препаратів та стратегій лікування, спрямованих на покращення обробки глюкози та рівня інсуліну в мозку з метою зменшення ризику або сповільнення прогресу хвороби Альцгеймера.

Тому, в дисертації було досліджено також вплив препарату авандамету на умовний харчовий рефлекс у щурів, зокрема, зосереджено увагу на взаємозв'язку між цим препаратом та розвитком хвороби Альцгеймера. Авандамет - це комбінований препарат, який містить дві діючі речовини: метформін та розиглітазон. Метформін відноситься до групи препаратів, які застосовуються для лікування цукрового діабету типу 2, зменшуючи рівень цукру в крові. Розиглітазон є лікарським засобом, що належить до класу тіазолідіндіонів, і використовується для зниження рівня цукру в крові шляхом підвищення чутливості тканин до інсуліну. Комбінований прийом цих препаратів може сприяти кращому контролю рівня цукру в крові у пацієнтів з

цукровим діабетом типу 2. У вищезгаданому контексті, застосування авандамету досліджувалося з метою вивчення його впливу на пам'ять та інші когнітивні функції в експериментальних моделях хвороби Альцгеймера.

Аналіз показав, що авандамет сприяє збільшенню моторної активності та успішності виконання умовних рефлексів у щурів, що може мати важливе значення для подальших досліджень у галузі лікування нейродегенеративних захворювань. Отже, ці дослідження мають велике значення для розвитку методів оцінки поведінкових реакцій тварин, а також для вивчення можливостей фармакологічного впливу на ці реакції у контексті різних патологічних станів, зокрема хвороби Альцгеймера.

В цілому, результати дослідження відкривають нові перспективи для подальшої розробки методів лікування та діагностики хвороби Альцгеймера. Вони підкреслюють важливість подальших наукових зусиль у цій області і наголошують на необхідності пошуку нових терапевтичних підходів для боротьби з цією нейродегенеративною хворобою.

Gorbachenko V.A. Development and use of an automated system for studying conditioned food reflex and investigating the influence of pharmacological agents on the behavioral reactions of rats - Manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Biology and Biochemistry. Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2024. The dissertation is devoted to the study of Alzheimer's disease (XA), which is becoming an increasingly significant problem in modern medicine and society as a whole. The increased interest in this topic is explained not only by the growing number of XA patients but also by a deepened understanding of the mechanisms underlying the development of this neurodegenerative disease. The dissertation represents a significant contribution to the scientific research of Alzheimer's disease (XA) and the development of new methods for studying and potential treatment and diagnosis of this condition.

The research focuses on the development and testing of an automated system for recording the behavioral reactions of rats aimed at assessing conditioned reflex and the influence of pharmacological agents on these reactions. The system includes software for the feeder microcontroller, computer software, and the ability to video record the behavioral reactions of rats. Registration of conditioned reflex activity and video recording of behavioral reactions during interstimulus periods are important components of the developed system. The system's validation demonstrated its functionality and effectiveness in the automated quantitative assessment of rat behavioral reactions.

The temporal parameters of the conditioned reflex can serve as a direct assessment of memory. In the context of an experiment where rat reactions to a conditioned reflex are studied, temporal indicators reflect not only the speed of reflex execution but also the stability of this reaction in the animal's memory. For example, an increase in the reaction time may indicate impaired memory or delays in information processing. On the other hand, a decrease in reaction time may indicate improved memory or increased information processing speed. Thus, analyzing the temporal parameters of the conditioned reflex allows for a direct assessment of the

animal's memory function. Therefore, by studying changes in the temporal parameters of the reflex under the influence of biologically active agents, their effectiveness in influencing memory and its impairments, which may be observed in neurodegenerative diseases, can be investigated.

Analyzing changes in temporal reflex parameters under the influence of various pharmacological agents allows for an assessment of their ability to affect memory processes and cognitive functions in the body. This is crucial for the development and improvement of treatment methods for neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, where memory impairment is one of the main symptoms. Understanding the impact of biologically active agents on reflex temporal parameters helps identify potentially effective drugs and develop new treatment methods to improve cognitive functions in patients with neurodegenerative diseases.

In experiments aimed at modeling Alzheimer's disease, old animals were used. The use of aged animals in models of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, is of great significance, as aging is one of the main risk factors for the development of these diseases in humans. Aged animals reproduce pathological processes observed in chronic neurodegenerative diseases, such as memory impairment, cognitive dysfunction, and changes in motor reactions. This approach allows for studying the effectiveness of biologically active substances in restoring brain function and improving cognitive performance under conditions that closely resemble the clinical situation. The results of such experiments are of paramount importance for the development and improvement of treatment methods for Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders.

The main results of the research demonstrate that the developed system allowed obtaining numerical parameters for assessing the food conditioned reflex of rats, which constitutes an important contribution to understanding their behavior and reactions to various stimuli. The impact of memantine on motor behavioral phenomena in rats of different ages was investigated, as well as active and passive avoidance reactions under the influence of this pharmacological agent. It was found that memantine has a positive effect on the motor activity of rats and can improve their feeding and learning reactions. Also discussed are the effects of memantine on various aspects of rat behavior at different ages and under learning conditions, which are important for understanding its potential application in clinical practice.

Some scientific studies and literature suggest that Alzheimer's disease can be considered as "brain diabetes" or "type 3 diabetes." This means that abnormalities in glucose processing or insulin resistance may affect the development of this neurodegenerative disease. In other words, anomalies observed in glucose metabolism and insulin levels in the body may directly influence brain function and contribute to the development of pathological processes characteristic of Alzheimer's disease. This provides grounds for studying drugs and treatment strategies aimed at improving glucose processing and insulin levels in the brain to reduce the risk or slow the progression of Alzheimer's disease.

Therefore, the dissertation also investigated the effect of the drug Avandamet on the conditioned food reflex in rats, focusing on the relationship between this drug and the development of Alzheimer's disease. Avandamet is a combination drug that

contains two active ingredients: metformin and rosiglitazone. Metformin belongs to the group of drugs used to treat type 2 diabetes by reducing blood sugar levels. Rosiglitazone is a medication belonging to the thiazolidinedione class and is used to lower blood sugar levels by increasing tissue sensitivity to insulin. Combined administration of these drugs may contribute to better control of blood sugar levels in patients with type 2 diabetes. In the context mentioned above, the use of Avandamet was studied to investigate its impact on memory and other cognitive functions in experimental models of Alzheimer's disease.

The analysis showed that Avandamet contributes to increased motor activity and the successful execution of conditioned reflexes in rats, which may be of significant importance for further research in the field of neurodegenerative disease treatment. Thus, these studies are of great importance for the development of methods for assessing animal behavioral reactions, as well as for studying the possibilities of pharmacological influence on these reactions in the context of various pathological conditions, including Alzheimer's disease.

Overall, the research results open up new perspectives for further development of treatment and diagnosis methods for Alzheimer's disease. They emphasize the importance of further scientific efforts in this area and emphasize the need to search for new therapeutic approaches to combat this neurodegenerative disease.