

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ

КУЛИК ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 57.086.13.034:577.121:612.825.4-084"461"-"464"

**ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ РИТМІЧНОГО ЕКСТРЕМАЛЬНОГО
ОХОЛОДЖЕННЯ НА СТРУКТУРНО – ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН
НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ МОЛОДИХ І СТАРИХ
ЩУРІВ**

03.00.19 – кріобіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук,
старший науковий співробітник
Бабійчук Владислав Георгійович,
Інститут проблем кріобіології і
кріомедицини НАН України, м. Харків
завідувач відділу кріофізіології.

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук, професор
Жегунов Геннадій Федорович,
Харківська державна зооветеринарна
академія МОН України,
завідувач кафедри хімії та біохімії
імені професора О. В. Чечоткіна;

кандидат біологічних наук,
Наглов Олександр Володимирович,
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна МОН України,
доцент кафедри фізіології людини та тварин.

Захист відбудеться «26» квітня 2021 р. о 13³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.242.01 в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за адресою: 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за адресою: 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23.

Автореферат розісланий «22» березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.242.01

О. В. Фалько

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За останні десятиліття значно зросла роль фізичних методів впливу на організм із метою збереження або відновлення здоров'я людини (Milani W.R. et al., 2011; Leung L.Y. et al., 2018; Karnatovskaia L.V., Wartenberg K.E., 2014; Kuczynski A.M. et al., 2019). Холодові впливи це один з методів, в основі якого лежить здатність холоду стимулювати адаптаційні механізми і усувати з їх допомогою придбану або вроджену недостатність адаптації до дії негативних чинників навколишнього середовища (Makinen T.M., 2010; Gibson O.R. et al., 2019). На теперішній час відомо, що низькі (Шило А.В. та ін., 2012) та наднизькі температурні впливи (-120°C) надають стимулюючу дію на гомеостаз (Альтман Д.Ш. та ін., 2012; Rymaszewska J. et al., 2003). Відомо, що ритмічно організовані і ретельно підібрані за інтенсивністю холодові впливи позитивно впливають на фізіологічні та біохімічні процеси організму (Lubkowska A. et al., 2012), модулюють активність основних його функціональних систем (Бабійчук В.Г., 2010; Тетюра С.М. та ін., 2009).

Проте, незважаючи на високу терапевтичну ефективність ритмічних екстремальних холодкових впливів (РЕХВ) (-120°C), обумовлену підвищенням адаптаційних можливостей організму (Бабійчук В.Г., 2010), в ряді випадків їх використання, особливо у старих тварин, може супроводжуватися вираженою стресовою реакцією організму у вигляді перенапруження симпатичної ланки вегетативної нервової системи (ВНС), розвитку патологічної гіперліпідемії і т.д. Тому актуальним є розробка більш оптимальних температурних режимів РЕХВ, у тому числі з використанням на ранніх етапах охолодження менш «агресивних» с точки зору дії на гомеостатичні регуляторні системи організму температур, які здатні надавати не тільки стимулюючий вплив на гомеостаз, а і мінімізувати вірогідність розвитку негативних реакцій з боку основних функціональних систем організму експериментальних тварин, що особливо важливо для людей похилого віку з порушеними властивостями адаптації до дії стресових факторів.

У зв'язку з вищевикладеним актуальним є вивчення особливостей функціонального стану нейрогуморальної системи організму молодих і старих щурів під впливом різних режимів ритмічного екстремального охолодження, з метою розробки нових методів корекції порушеного гомеостазу і прискореної адаптації тварин різних вікових груп до несприятливих умов життєдіяльності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота виконана в рамках відомчих НДР відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України: «Особливості фізіологічних і патофізіологічних механізмів регуляції гомеостазу організму гомойо- і гетеротермних тварин при різних видах охолодження» (шифр – 2.2.6.63, номер державної реєстрації 0111U001195); «Формування адаптаційних реакцій організму експериментальних тварин в умовах дії штучного охолодження та кріоконсервованих ядромісних клітин кордової крові при старінні і патологічних станах» (шифр – 2.2.6.103, номер державної реєстрації 0116U003493).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – визначити вплив різних режимів ритмічного екстремального охолодження на структурно-функціональний стан нейрогуморальної системи організму молодих і старих тварин.

Для досягнення поставленої мети передбачалося вирішити такі завдання:

1. Вивчити вплив різних режимів ритмічного екстремального охолодження на стан вегетативної регуляції серцевого ритма молодих і старих щурів.
2. Оцінити рівень дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕАС), кортикостерону, тиреоїдних і статевих гормонів та показники ліпідного профілю сироватки крові тварин різних вікових груп під впливом різних режимів РЕХВ.
3. Визначити концентрацію малонового діальдегіду (МДА), як одного з продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), в тканинах головного мозку (ГМ) молодих і старих щурів до і після застосування різних режимів РЕХВ.
4. Дослідити динаміку ультраструктурних перебудов клітин кори ГМ, гіпоталамусу і гіпокампу молодих і старих щурів до і після використання різних режимів РЕХВ.
5. Встановити особливості змін когнітивних функцій тварин різних вікових груп на тлі використання різних режимів РЕХВ.

Об'єкт дослідження – структурно-функціональний стан нейрогуморальної системи організму молодих і старих тварин до та після застосування різних режимів РЕХВ.

Предмет дослідження – електрофізіологічні, фізіологічні, біохімічні, електронно-мікроскопічні та спектрофотометричні показники функціонального стану нейрогуморальної системи організму щурів і динаміка їх змін на тлі використання різних режимів РЕХВ.

Методи дослідження. У роботі були використані кріобіологічні (ритмічне екстремальне охолодження тварин в умовах кріокамери при температурі -60°C і -120°C в залежності від режиму, що досліджувався), електрофізіологічні (реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) з подальшим спектральним аналізом варіабельності серцевого ритму (ВСР)), фізіологічні (оцінка когнітивних функцій у щурів), спектрофотометричні (визначення рівня МДА в тканинах ГМ), біохімічні і імуноферментні методи дослідження сироватки крові, електронно-мікроскопічні методи дослідження клітин ГМ. За допомогою статистичних методів проведено аналіз отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі *вперше дана оцінка* структурно-функціональним змінам, які відбуваються в нейрогуморальній системі організму молодих і старих тварин до та після застосування різних режимів ритмічного екстремального охолодження. *Вперше з'ясована* ефективність використання комбінованого режиму РЕХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C), особливо у старих щурів, з метою підвищення не тільки власних адаптаційно-компенсаторних можливостей організму, а і для прискореної адаптації тварин до несприятливих умов життєдіяльності. За даними спектрального аналізу *показано*, що у старих щурів спостерігалися істотні порушення структури спектра нейрогуморальної регуляції ВСР. *Вперше встановлено*, що незалежно від віку тварин, застосування температурного режиму РЕХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C), на відміну від режимів (-120°C ; -120°C ; -120°C) і (-60°C ; -60°C ; -60°C), сприяло збільшенню показника загальної спектральної потужності за рахунок активації як вегетативних центрів, так і гуморальної ланки регуляції. *Вперше виявлено*, що у старих щурів використання температурних режимів РЕХВ (-120°C ; -120°C ; -120°C) та (-60°C ; –

120°C; -120°C) відновлювало гормонсинтезуючу здатність щитоподібної і статевих залоз. При цьому режим охолодження (-60°C; -120°C; -120°C) надавав більш «м'який» вплив на ліпідний профіль сироватки крові молодих і старих тварин, оскільки не супроводжувався стресовою реакцією організму у вигляді гіперліпідемії. *З'ясовано*, що РЕХВ по різному впливають на інтенсивність процесів ПОЛ в тканинах ГМ щурів різних вікових груп в залежності від температурного режиму. *Вперше показано*, що режим РЕХВ (-60°C; -120°C; -120°C) на початкових етапах досліджень збільшував вміст МДА в тканинах ГМ тварин незалежно від їх віку, при цьому на відміну від режиму (-120°C; -120°C; -120°C) у відповідь на надмірне накопичення продуктів ПОЛ адекватно активував антиоксидантну систему. При електронно-мікроскопічному дослідженні нейронів кори ГМ, гіпоталамусу та гіпокампу старих щурів *встановлено*, що в них розвивалися внутрішньоклітинні катаболічні процеси. Органели мали ознаки дистрофічних і деструктивних порушень мембранних структур. *Вперше виявлено*, що використання РЕХВ в температурному режимі (-60°C; -120°C; -120°C) стимулювало синтетичні і метаболічні процеси в клітинних елементах кори ГМ, гіпоталамусу та гіпокампу тварин різних вікових груп. Мало місце збільшення функціональної активності нейронів, що структурно проявлялося в появі мітохондрій, що діляться, збільшені кількості як пов'язаних з мембранами рибосом, так і вільних рибосом та полісом в цитоплазмі. *Вперше доведено*, що режим РЕХВ (-60°C; -120°C; -120°C) призводив до значущого поліпшення когнітивних функцій експериментальних тварин.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені в ході проведення досліджень результати розкривають спрямованість і рівень активності адаптаційних і компенсаторних процесів, які відбуваються в регуляторних системах організму тварин на тлі застосування різних режимів РЕХВ, особливо у віковому аспекті. Отримані експериментальні дані обґрунтовують доцільність створення більш оптимальних режимів ритмічного екстремального охолодження з метою корекції порушеного гомеостазу та дадуть змогу значно розширити терапевтичний спектр застосування РЕХВ, що, в свою чергу, може привести до покращення якості і тривалості життя людей похилого віку. Встановлені особливості впливу різних режимів РЕХВ можуть бути використані в освітніх програмах кафедр фізіології, патофізіології, геронтології, неврології та кріобіології. Результати досліджень дозволили розробити спосіб підвищення адаптивних можливостей організму старих тварин, що підтверджено Патентом України (№ 115621).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним і оригінальним науковим дослідженням. Основні результати роботи отримані здобувачем особисто. Автором проаналізована сучасна вітчизняна й зарубіжна наукова література з проблеми, що досліджувалась, обґрунтовано мету і завдання роботи та визначено методи їх вирішення, проведено статистичну обробку даних. Спільно з науковим керівником здійснено аналіз експериментальних даних, їх обговорення та інтерпретацію, сформульовано висновки. Електронно-мікроскопічні та біохімічні дослідження виконані за безпосередньої участі автора. Опубліковані в співавторстві наукові статті повністю відображають концепцію роботи, підтверджують ідеї і рішення поставлених дисертантом завдань. Допомога співавторів полягала у виконанні окремих методичних завдань.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наукових форумах: Всеросійській заочній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вариабельность сердечного ритма: теоретические и прикладные аспекты» (РФ, Чебоксары, 2014); науково-практичній конференції для молодих вчених і студентів «Біологічні дослідження – 2016» (Житомир, 2016); 40-й щорічній конференції молодих вчених ІПКіК НАН України «Холод в биологии и медицине» (Харків, 2016); IV міжнародній науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Фундаментальні та прикладні дослідження в біології та екології» (Вінниця, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку біології та екології» (Вінниця, 2016); VI міжнародній науково-практичній конференції «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» (РФ, Челябінськ, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» (Польща, Люблін, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Природничі науки: історія, сучасність, майбутнє, досвід ЄС» (Польща, Влоцлавек, 2019).

Публікація матеріалів. Основні положення дисертації викладені в 16 наукових роботах: 5 – у фахових наукових виданнях України (1 – входить до наукометричної бази даних Scopus), 1 – у закордонному науковому періодичному виданні (входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 4 – у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, опубліковано 5 тез доповідей. Отримано патент на корисну модель.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 218 сторінках (з яких 151 сторінка основної частини) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень і їх обговорення, узагальнення, висновків, списку літератури та 3 додатків. Список літератури містить 397 джерел, у тому числі 165 зарубіжних, розміщених на 41 сторінці тексту. Робота ілюстрована 7 таблицями і 74 рисунками, з яких 60 – мікрофотографії.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літератури. У розділі представлено аналіз сучасних літературних даних, які розкривають основні механізми профілактичної і терапевтичної дії ритмічного екстремального охолодження. На підставі аналізу наукової літератури доведено актуальність і перспективність розробки і застосування нових, більш оптимальних режимів ритмічного екстремального охолодження, які здатні надавати не тільки стимулюючий вплив на гомеостаз, а і мінімізувати вірогідність розвитку негативних реакцій з боку основних функціональних систем організму, що особливо важливо для людей похилого віку з порушеними властивостями адаптації.

Матеріали й методи дослідження. Експерименти виконані на 292 безпородних білих щурах самцях, з яких 146 молодих 6-місячних і 146 старих 24-місячних (рис.1). Основну частину досліджень проведено на базі наукових підрозділів Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м.Харків), відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.01.2006 р) при дотриманні вимог Комітету інституту з біоетики, узгоджених з положеннями

«Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).



Рис. 1. Дизайн експерименту

РЕХВ виконували в метрологічно атестованій кріокамері для охолодження експериментальних тварин (Патент України № 40168). Після виходу пристрою на робочий режим (-60°C) або (-120°C) в залежності від режиму, що досліджувався, щури поміщалися в кріокамеру через шлюзовий в основний відсік. Загальний цикл охолодження складався з 9 сеансів протягом 5 днів: 3 сеанси на день із наступною одноденною перервою (Бабійчук В.Г., 2010). Реєстрацію ЕКГ здійснювали протягом 5 хвилин на електрокардіографі серії «Полі-Спектр» («Нейро-Софт», Росія) у 6 стандартних відведеннях. Спектральний аналіз ВСР проводили за допомогою програми «Полі-Спектр-Ритм» («Нейро-Софт», Росія) у діапазонах частот, рекомендованих для щурів (Hauton D., 2011).

Вміст тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕАС), кортикостерону, тестостерону (T_c) і естрадіолу (E_c) визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних комерційних наборів («ХЕМА Со. Ltd.», Росія): « T_4 -ІФА», « T_3 -ІФА», «ДГЕАС-ІФА», «КОРТИКОСТЕРОН-ІФА», « T_c -ІФА» й « E_c -ІФА», за методиками виробника. Показники ліпідного профілю в сироватці крові щурів визначали за допомогою стандартних комерційних наборів фірми «DAS-SpectoMed» (Молдова) відповідно до загальноприйнятої методики фірми виробника. Для оцінки інтенсивності процесів ПОЛ в тканинах ГМ застосовували спектрофотометричний метод визначення МДА з використанням реагентів ZeptoMetrix (США) (Федорова Т.Н. та ін., 1983).

Для вивчення динаміки ультраструктурних перебудов клітин кори ГМ, гіпоталамусу і гіпокампу молодих і старих щурів був використаний метод трансмісійної електронної мікроскопії. Попередню фіксацію проводили в глутарово-формальдегідному фіксаторі Карновського за методикою (Кравченко С.А., 2011). Для остаточної фіксації використовували 1% забуферений розчин (рН 7,2–7,4) тетраоксиду осмію (OsO_4) (Морозова К.Н., 2013). Порушення просторової пам'яті, як одного з основних методів визначення когнітивних функцій, виявляли у водному лабіринті Моріса (ВЛМ) (Morris R., 1984).

Під час статистичної обробки результатів перевіряли характер розподілу цифрового матеріалу в вибірках за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Порівняння середніх арифметичних значень проводили за допомогою

параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок (Лакин Г.Ф., 1990, Атраментова Л.А., Утевская О.М., 2008). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ (для рівня ліпідів і гормонів $p \leq 0,05$). Розрахунки здійснювали за допомогою комп'ютерних програм Excel, «НейроСтат», «Past3».

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив різних режимів ритмічного екстремального охолодження на стан вегетативної регуляції серцевого ритму молодих і старих щурів. Аналіз хвильової структури серцевого ритму молодих контрольних тварин показав наявність у них швидкої (рефлекторної) системи регуляції (рис. 2, А, В). У структурі загальної потужності спектра нейрогуморальної регуляції (ТР) переважала активність вегетативних центрів. На тлі застосування 9 сеансів РЕХВ в температурному режимі (-120°C ; -120°C ; -120°C) (режим №1) встановлено (рис. 2, А), що після 6 і 9 процедури охолодження, а також через тиждень після РЕХВ, показники ТР статистично значуще збільшувалися щодо контрольних значень (в 2,2, 2,7 і 2,9 рази відповідно) за рахунок підвищення тонуру як симпатичного і парасимпатичного відділу ВНС, так і гуморально-метаболическої ланки регуляції. У віддалені терміни спостережень більш істотне зростання ТР (в 3,6 рази) було наслідком активації парасимпатичного відділу ВНС. На тлі використання 9 сеансів РЕХВ при температурному режимі (-60°C ; -120°C ; -120°C) (режим №2) (рис. 2, В) рівень ТР більш істотно зростав у віддалені терміни експериментальних досліджень (в 3,6 рази через тиждень і в 4,2 рази через місяць після останньої процедури охолодження), а активність гуморально-метаболическої ланки регуляції статистично значуще збільшувалася (в 4,3 рази) тільки через місяць після 9 процедури РЕХВ.

У старих контрольних щурів спостерігалися порушення структури спектра нейрогуморальної регуляції серцевого ритму. Підвищувався рівень гуморально-метаболических впливів на міокард на тлі зменшення тонуру симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС (рис. 2, Б, Г). Після 3 і 6 процедури охолодження при температурному режимі №1 значення ТР статистично значуще зростали щодо контролю (в 1,5 і 2 рази) за рахунок збільшення тонуру симпатичного відділу ВНС, в той час як активність парасимпатичного відділу і гуморальної ланки регуляції не змінювалася (рис. 2, Б). Після 9 сеансу РЕХВ (рис. 2, Б) і у віддалені терміни спостережень зростання ТР, як щодо попередніх етапів експериментальних досліджень, так і по відношенню до контролю (у 2,9, 3,4 і 4,6 рази відповідно) було результатом активації не тільки симпатичного та парасимпатичного відділу ВНС, але і гуморальної ланки регуляції. У старих тварин на тлі застосування 9 сеансів РЕХВ при температурному режимі №2 встановлено (рис. 2, Г), що на відміну від попереднього режиму в усі терміни досліджень показник ТР значуще збільшувався щодо контрольних значень в основному завдяки підвищенню тонуру вегетативних центрів. Через місяць зафіксовано збільшення ТР в 8, LF в 11,9, HF в 21,1 рази. Використання 9 сеансів РЕХВ при температурному режимі (-60°C ; -60°C ; -60°C) (режим №3) у молодих і старих щурів не приводило до статистично значущих змін показників спектрального аналізу ВСР.

Таким чином, у старих щурів використання РЕХВ в температурному режимі №2, в порівнянні з режимом №1, супроводжувалося статистично значущим

збільшенням ТР не тільки за рахунок активації однієї ланки регуляції, а завдяки збалансованому підвищенню тонуусу всіх регуляторних ланок.

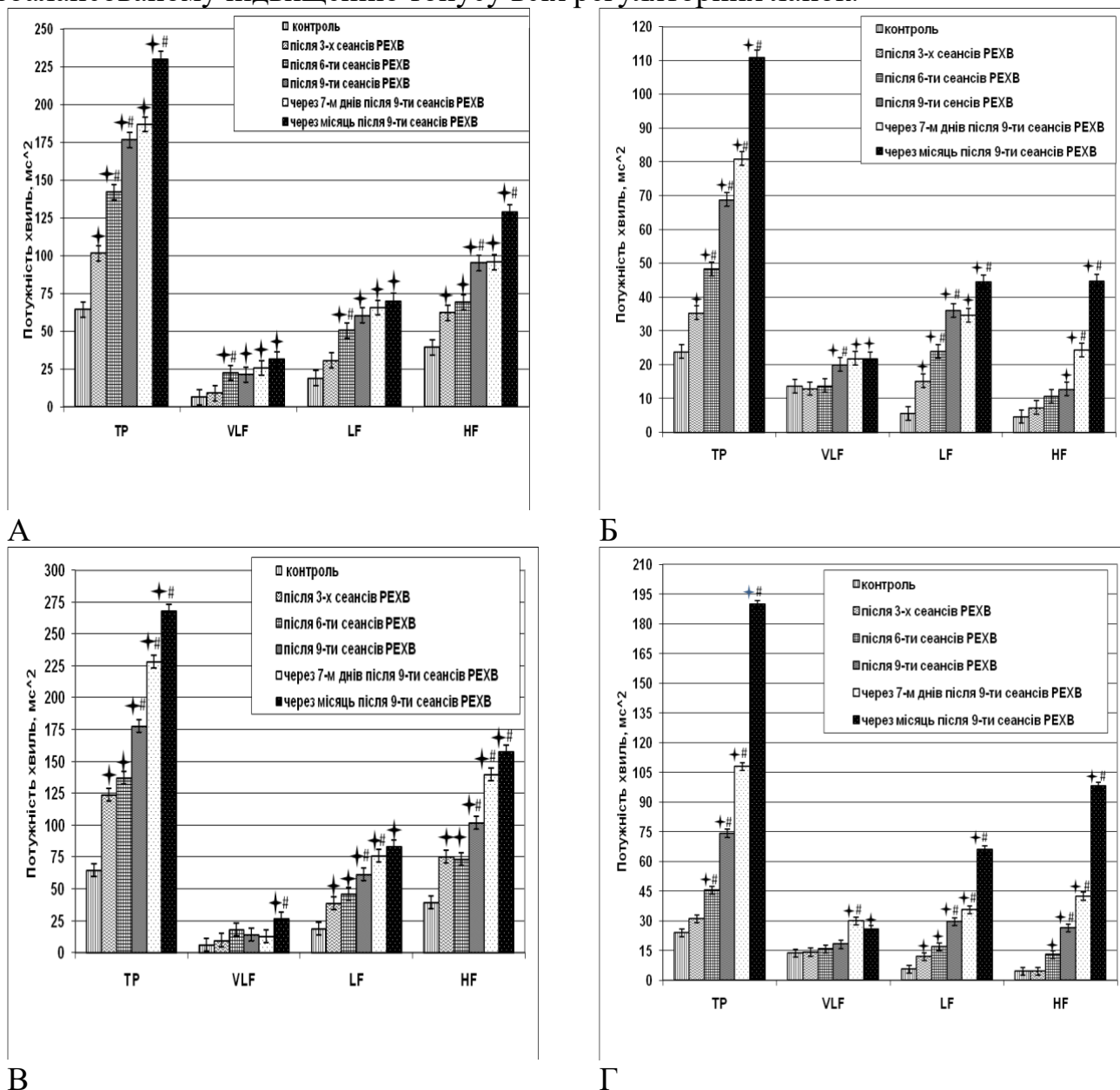


Рис. 2. Показники спектрального аналізу ВСР у молодих (А, В) і старих щурів (Б, Г) до та після застосування РЕХВ при температурному режимі №1 (А, Б) і №2 (В, Г)
Примітка: * – статистично значущі відмінності від контрольних показників ($p < 0,05$); # – статистично значущі відмінності від показників попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$).

Оцінка біохімічних показників сироватки крові щурів різних вікових груп до і після застосування різних режимів ритмічного екстремального охолодження. Показано, що на наступну добу і через тиждень після проведення 9 сеансів РЕХВ з використанням температурного режиму №1 вміст T_3 і T_4 в сироватці крові молодих щурів зменшувався щодо показників контрольних тварин. Через місяць спостерігалася динаміка відновлення концентрації гормонів щитоподібної залози до рівня контрольних значень. Застосування РЕХВ в температурному режимі №2 і №3 не супроводжувалося значущими змінами рівня тиреоїдних гормонів. На тлі 9 процедур РЕХВ при температурному режимі №1 і №2 вміст ДГЕАС і

кортикостерону достовірно підвищувався, а концентрація Тс збільшувалась після 3, 6, а також на наступну добу і через тиждень після 9 сеансу охолодження з подальшою нормалізацією його рівня через місяць після РЕХВ. Температурний режим РЕХВ №3 не викликав значущих змін концентрації тиреоїдних і статевих гормонів. У старих контрольних щурів вміст тиреоїдних і статевих гормонів у сироватці крові істотно знижувався в порівнянні з молодими (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень гормонів в сироватці крові старих тварин після застосування різних режимів РЕХВ

Група тварин	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л	Тс, нмоль/л	Ес, нмоль/л	ДГЕАС, нмоль/л	Кортикостерон, нг/мл
Контроль	1,00±0	31,00±2,6	2,05±0,65	0,25±0,05	2,17±0,38	168,45±3,85
Режим РЕХВ (-120°C; -120°C; -120°C)						
9 сеансів	1,9±0,20*	60,35±2,05*	4,05±0,4*	0,15±0,05	4,65±0,45*	131,00±7,00*
7 днів	1,4±0,20*	44,5±1,5*	7,1±0,8*	0,25±0,05	3,95±0,15*	173,00±3,00
1 місяць	1,30±0,20*	47,00±5,30*	6,10±0,2*	0,20±0	4,05±0,15*	164,8±1,10
Режим РЕХВ (-60°C; -120°C; -120°C)						
9 сеансів	1,88±0,18*	56,33±4,35*	3,13±0,67*	0,20±0	3,90±0,22*	156,4±7,58*
7 днів	1,38±0,09*	53,70±3,86*	6,30±1,07*	0,15±0,03	3,98±0,10*	171,6±3,20
1 місяць	1,30±0,09*	49,93±2,85*	6,65±1,04*	0,13±0,03	3,35±0,18*	176,53±4,05
Режим РЕХВ (-60°C; -60°C; -60°C)						
9 сеансів	1,13±0,06*	46,50±2,87*	3,00±0,67*	0,18±0,03	4,35±0,26*	154,7±5,75*
7 днів	1,20±0,10*	48,55±1,95*	3,50±0,90*	0,20±0,00	4,00±0,10*	175,25±2,65
1 місяць	1,15±0,05*	48,48±1,96*	4,45±0,39*	0,15±0,03	3,43±0,37*	170,53±7,68

Примітка: * – статистично значущі відмінності від групи контролю, $p \leq 0,05$.

Використання РЕХВ в температурних режимах №1, №2 і №3 надавало стимулюючий вплив на секрецію тиреоїдних і статевих гормонів (табл. 1). Підвищення концентрації Т₃, Т₄ і ДГЕАС відбувалося синхронно зі збільшенням кількості процедур охолодження і досягало максимальних значень після 9 сеансів РЕХВ (в 2 рази). У віддалені терміни спостережень рівень Т₃, Т₄ і ДГЕАС значуще перевищував контрольні значення, а вміст Тс збільшувався у 3 рази. На цьому тлі відзначалася динаміка до зменшення концентрації кортикостерону після 3, 6 і 9 сеансу РЕХВ, але вже через тиждень і місяць після холодкових впливів його рівень відповідав показникам контролю. При цьому вміст Ес до і після застосування різних режимів РЕХВ, не змінювався.

Отже, застосування РЕХВ особливо з використанням температурних режимів №1 і №2 сприяло зміні чутливості органів мішеней до регуляторної дії гормонів, тим самим істотно підвищуючи активність функціональних систем старіючого організму, наближаючи їх до рівня молодих.

Використання режиму РЕХВ №1 супроводжувалося збільшенням рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) і відповідно коефіцієнта атерогенності (КА) в сироватці крові молодих щурів після 3, 6 і 9 процедури охолодження. У віддалені терміни спостережень вміст даних фракцій ліпідів знижувався і відповідав показникам контролю. Використання режиму РЕХВ №2 надавало більш «м'який» вплив на ліпідний профіль сироватки крові. Статистично значуще підвищення концентрації

ЗХ, ТГ, ХСЛПНЦ і КА мало місце тільки після 6 сеансів РЕХВ. Через тиждень і місяць після РЕХВ показники ліпідограми відповідали контрольним значенням. Проведення 9 процедур РЕХВ в режимі №3 не впливало на рівень ліпідів в сироватці крові молодих щурів.

У старих щурів застосування РЕХВ в температурному режимі №1 і №3 (табл. 2) супроводжувалося зниженням вмісту в сироватці крові ЗХ, ТГ і практично всіх фракцій ліпопротеїнів в усі терміни досліджень. Однак співвідношення корисних фракцій ліпідів і атерогенних було неоднозначно, оскільки рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) також зменшувався. На тлі режиму РЕХВ №2, рівень ЗХ, ХСЛПНЦ і КА статистично значуще знижувався щодо показників контролю в усі терміни експериментальних досліджень. При цьому, на відміну від попереднього режиму, вміст ТГ та ХСЛПВЩ достовірно не змінювався.

Таким чином, температурний режим РЕХВ №2 надає більш «м'яку» дію на ліпідний профіль сироватки крові молодих і старих тварин, призводить до активізації метаболічних процесів в печінці, оскільки співвідношення корисних фракцій ліпідів і атерогенних наближається до нормоліпідемії.

Таблиця 2

Ліпідний профіль сироватки крові старих щурів після застосування різних режимів РЕХВ

Група тварин	ЗХ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПНЦ ммоль/л	ХСЛПДНЦ ммоль/л	КА
Контроль	6,56±0,66	1,46±0,01	0,70±0,07	4,79±0,63	0,32±0,03	3,51±0,47
Режим РЕХВ (-120°C; -120°C; -120°C)						
9 сеансів	3,08±0,12*	1,00±0,05*	0,44±0,08*	1,88±0,03*	0,20±0,04	1,69±0,09*
7 днів	3,10±0,10*	0,82±0*	0,57±0,03*	1,64±0,09*	0,26±0,01	1,15±0,06*
1 місяць	3,65±0,05*	0,98±0,04*	0,58±0,04*	2,40±0,10*	0,26±0,02	2,18±0,21
Режим РЕХВ (-60°C; -120°C; -120°C)						
9 сеансів	3,79±0,25*	1,23±0,14	0,64±0,04	2,26±0,34*	0,29±0,02	1,73±0,47*
7 днів	2,51±0,10*	1,21±0,08	0,51±0,08	1,46±0,13*	0,24±0,03	1,61±0,28*
1 місяць	3,27±0,16*	1,24±0,09	0,69±0,02	2,01±0,22*	0,32±0,01	1,92±0,39*
Режим РЕХВ (-60°C; -60°C; -60°C)						
9 сеансів	2,36±0,08*	0,69±0,18*	0,54±0,05*	1,37±0,16*	0,30±0,02	2,17±0,79
7 днів	3,17±0,09*	0,81±0,06*	0,58±0,02*	2,09±0,14*	0,27±0,01	2,31±0,33
1 місяць	3,16±0,13*	0,9±0,23*	0,56±0,04*	1,81±0,29*	0,26±0,02	2,82±0,61

Примітка: * – статистично значущі відмінності від групи контролю, $p \leq 0,05$.

Вплив різних режимів ритмічного екстремального охолодження на інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів в тканинах головного мозку молодих і старих щурів. Показано, що у молодих щурів на наступну добу після застосування 9 сеансів РЕХВ при температурному режимі №1 рівень МДА в тканинах ГМ значуще не змінювався ні в одній з трьох досліджених реакціях ПОЛ. При цьому через тиждень і місяць після останньої процедури охолодження вміст МДА значуще знижувався по відношенню до показників контролю у вихідній реакції ПОЛ в 3,5 рази, у індукованій в 1,1 і 1,4 рази та у спонтанній в 1,2 і 1,5 рази. Схожа динаміка змін вмісту МДА в тканинах ГМ спостерігалася на тлі використання РЕХВ в температурному режимі №2. Проте на відміну від попереднього режиму через

тиждень і місяць після РЕХВ, рівень МДА зменшувався в 2,5 і 3,5 рази у вихідній, в 1,4 і 1,6 рази у індукованій та в 1,5 і 2 рази у спонтанній реакціях ПОЛ.

В групі старих контрольних щурів вміст МДА в тканинах ГМ збільшувався в порівнянні з молодими, що свідчило про інтенсифікацію процесів ПОЛ. На наступну добу і через тиждень після 9 сеансів РЕХВ при температурному режимі №1 зазначалося статистично значуще збільшення швидкості накопичення МДА в індукованій реакції ПОЛ, а через місяць дані показники відповідали контрольним значенням. У той же час вміст МДА в спонтанній і вихідній реакціях ПОЛ не змінювався в усі терміни досліджень. На наступну добу після використання 9 сеансів РЕХВ в температурному режимі №2 спостерігалось значуще збільшення рівня МДА у спонтанній і індукованій реакціях ПОЛ (на 49%). Через тиждень після РЕХВ дана динаміка зберігалася, причому швидкість накопичення МДА в вихідній і індукованій реакціях ПОЛ, в порівнянні з контролем, підвищувалася на 74 і 62% відповідно. Через місяць після 9 сеансів РЕХВ, в присутності прооксидантів і в їх відсутності, процес ПОЛ характеризувався зниженням рівня МДА в тканинах ГМ (на 41 і 49% відповідно). Застосування РЕХВ в температурному режимі №3 не впливало на інтенсивність процесів ПОЛ в тканинах ГМ молодих і старих щурів. Можна зробити висновок, що режим РЕХВ №2 на початкових етапах досліджень збільшував вміст МДА в тканинах ГМ тварин незалежно від їх віку, при цьому на відміну від режиму №1 у відповідь на надмірне накопичення продуктів ПОЛ адекватно активував антиоксидантну систему.

Субмікроскопічні перебудови клітин головного мозку молодих і старих щурів під впливом ритмічного екстремального охолодження. Ультраструктурна організація клітин кори ГМ, гіпоталамусу та гіпокампу молодих контрольних щурів свідчила про їх високу структурно-функціональну активність. В аксоплазмі нейронів кори ГМ концентрувалися мітохондрії різних форм і розмірів (рис. 3, А). Матрикс мітохондрій гіпоталамуса мав дрібнозернисту структуру і середню електронну щільність (рис. 3, Б). Мітохондрії клітин поля СА 1 гіпокампу мали округлу форму з матриксом середньої електронної щільності і чітко вираженими кристами (рис. 3, В). В групі старих тварин виявлялися субмікроскопічні зміни нейронів кори ГМ, гіпоталамусу та гіпокампу характерні для розвитку дистрофічного процесу. Цитоплазма нейронів кори ГМ містила невелику кількість мітохондрій, зовнішні мембрани і кристи яких були розпушені і очагово зруйновані (рис. 3, Г). В цитоплазмі секреторних нейронів гіпоталамуса зустрічалися мітохондрії з гомогенізованим матриксом і тотально зруйнованими зовнішніми мембранами та кристами (рис. 3, Д). У цитоплазмі нейронів гіпокампу визначалися гранули ліпофусцину, множинні вакуолі, лізосоми і ліпідні включення (рис. 3, Є).

Субмікроскопічна будова структурних складових нейронів кори ГМ, гіпоталамусу та гіпокампу молодих щурів через місяць після 9 сеансів РЕХВ при температурному режимі №2 не містила ознак пошкоджень мембран і органел. Для матриксу мітохондрій нейронів кори ГМ була характерна дрібнозерниста структура і середня електронна щільність (рис. 4, А). У перинуклеарній області цитоплазми нейронів гіпоталамуса виявлялися скупчення рибосом і полісом (рис. 4, Б). В ультраструктурі нейронів полів СА 1 і СА 3 гіпокампу також виявлялися ознаки їх

високої структурно-функціональної активності. Визначалися мітохондрії які діляться (рис. 4, В).

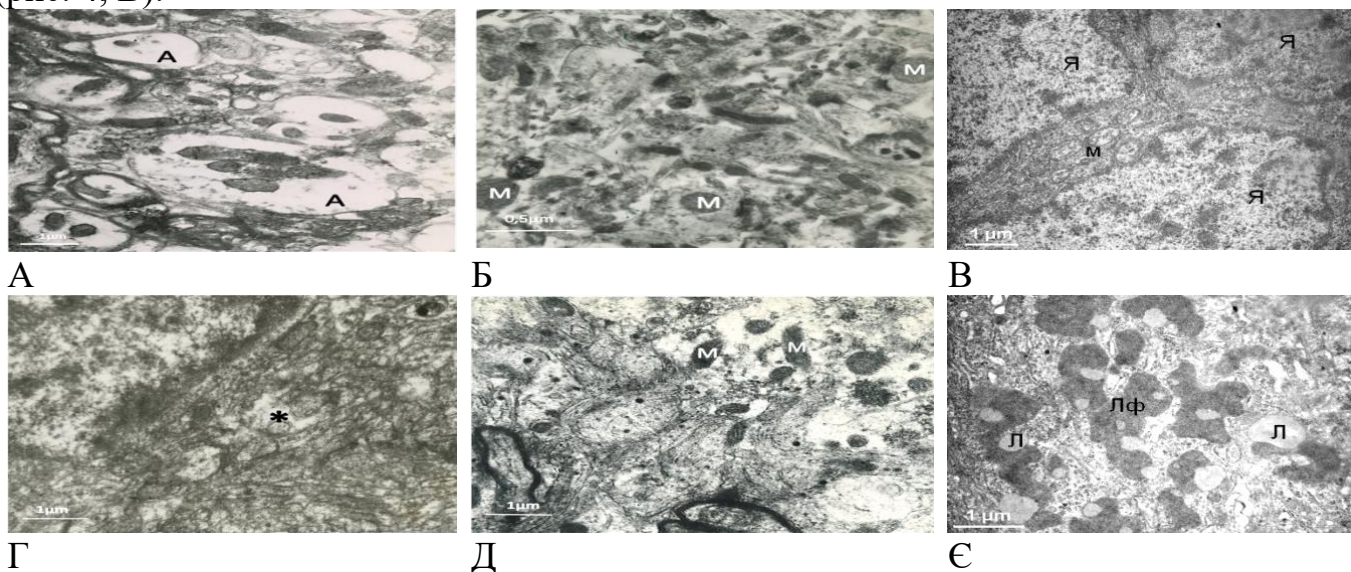


Рис. 3. Ультраструктура нейронів кори ГМ (А, Г), гіпоталамусу (Б, Д) та гіпокампу (В, Є) молодих (А, Б, В) і старих (Г, Д, Є) контрольних щурів. Контрастовано цитратом свинцю

Примітка: А – скупчення мітохондрій в аксоплазмі; Б – дрібнозернистий матрикс мітохондрій; В – мітохондрії з матриксом середньої електронної щільності і чітко вираженими кристами; Г – розпушення зовнішніх мембран і крист мітохондрій, вогнищевий лізис мембран; Д – тотально зруйновані зовнішні мембрани мітохондрій; Є – скупчення гранул ліпофусцину і ліпідних включень в цитоплазмі.

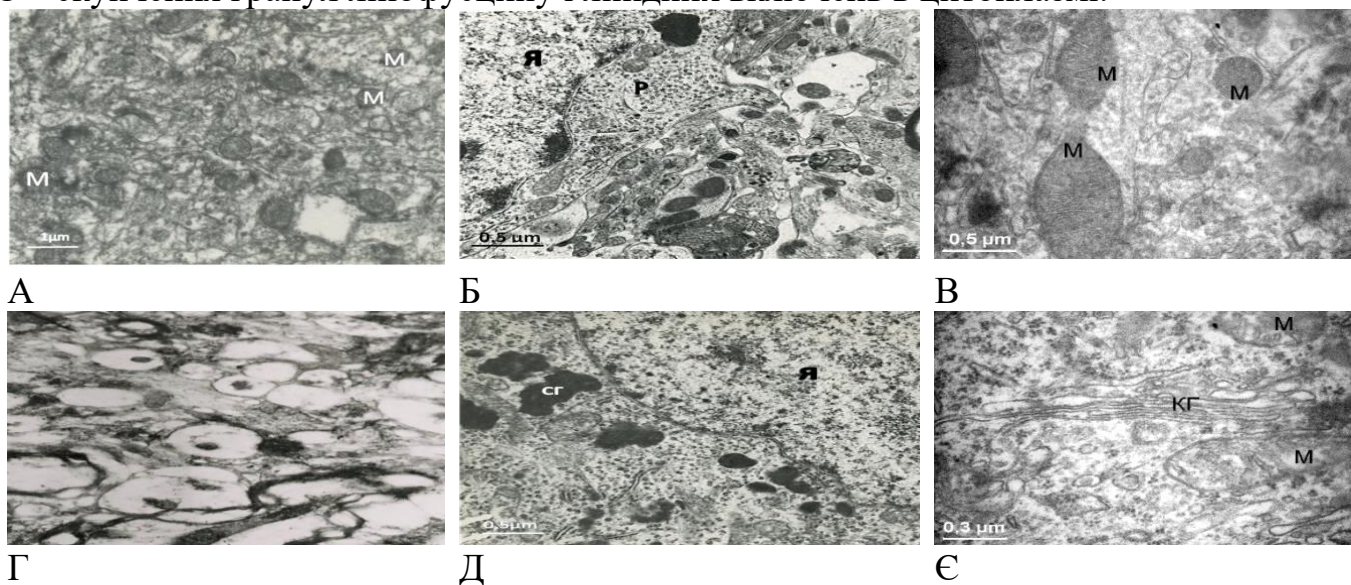


Рис. 4. Ультраструктура нейронів кори ГМ (А, Г), гіпоталамусу (Б, Д) та гіпокампу (В, Є) молодих (А, Б, В) і старих (Г, Д, Є) щурів після 9 сеансів РЕХВ

Примітка: А – дрібнозернистий матрикс мітохондрій; Б – скупчення рибосом і полісом в цитоплазмі; В – мітохондрії які діляться (поле СА 3); Г – облямовані везикули в цитоплазмі; Д – скупчення секреторних гранул в цитоплазмі; Є – гіпертрофія комплексу Гольджи.

Через місяць після застосування 9 сеансів РЕХВ в температурному режимі №2 у старих тварин спостерігалися помірно виражені перебудови ультраструктурної

організації нейронів кори ГМ і гіпоталамуса. У цитоплазмі зменшувалася кількість включень ліпідів і ліпофусцину, з'являлися облямовані везикули (рис. 4, Г), виявлялися скупчення секреторних гранул різної електронної щільності (рис. 4, Д). В ультраструктурі мембранних і везикулярних елементів комплексу Гольджі нейронів гіпокампу переважали адаптаційні перебудови, такі як його гіперплазія і гіпертрофія (рис. 4, Є). Отже, використання РЕХВ в зазначеному температурному режимі у молодих і старих щурів стимулює синтетичні, біоенергетичні та метаболічні функції клітин ГМ, тим самим підвищуючи їх адаптаційний потенціал.

Зміни когнітивних функцій молодих і старих щурів до і на тлі застосування різних режимів ритмічного екстремального охолодження. Виявлено, що у молодих контрольних тварин вже після другої спроби час, який знадобився їм для знаходження платформи в ВЛМ скорочувався в 1,5 рази. У старих щурів процес навчання проходив складніше і повільніше, оскільки час від запуску тварин в ВЛМ до знаходження платформи зменшувався лише після п'ятої, шостої та сьомої спроби, що свідчить про зниження у них оперативної пам'яті, контролю уваги і прийняття рішень. Застосування РЕХВ в температурному режимі №2, на відміну від режимів №1 і №3 викликало якісно-кількісні зміни пошукових поведінкових реакцій щурів. У молодих тварин через місяць після РЕХВ вже с першої спроби, час який витрачали тварини на пошук платформи, скорочувався практично в 1,3 рази, з четвертої – в 1,5 рази, а з п'ятої – в 1,6 рази, що свідчило про формування у них уявлення про просторове розташування платформи на основі зовнішніх по відношенню до басейну орієнтирів. На шостому і сьомому етапі тестування зазначений час не відрізнявся від контролю. У старих щурів час пошуку платформи в ВЛМ статистично значуще скорочувався та наближався до показників молодих щурів. Так через тиждень і місяць після РЕХВ у другій спробі час пошуку платформи зменшувався в 1,2 і 1,4 рази, у третій – в 2,8 і 3,9 рази, у четвертій – в 3,4 і 4,1 рази, у п'ятій – в 1,9 і 2,7 рази, у шостій – в 1,9 і 2,1 рази, а у сьомій – в 1,5 і 2,1 рази відповідно.

Підсумовуючи отримані експериментальні дані можна дійти до висновку, що у щурів різних вікових груп саме режим РЕХВ №2 сприяє поліпшенню когнітивних функцій, оновленню ритміки нейрогуморальних впливів на організм, відновленню гормонсинтезуючої здатності щитоподібної і статевих залоз, активації метаболічних процесів в печінці, поліпшенню антиоксидантної системи, синтетичних, біоенергетичних, метаболічних функцій клітин і судин ГМ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що дозволяє виявити спрямованість та рівень активності адаптаційних і компенсаторних процесів, які відбуваються в нейрогуморальній системі організму молодих і старих тварин на тлі використання різних режимів РЕХВ. Отримані експериментальні дані обґрунтовують доцільність розробки нових більш оптимальних режимів ритмічного екстремального охолодження для корекції порушеного гомеостазу та дадуть змогу розширити терапевтичний спектр застосування РЕХВ, з метою покращення якості і тривалості життя людей похилого віку.

1. За допомогою спектрального аналізу ВСР виявлено, що у старих контрольних щурів мали місце істотні порушення структури спектра нейрогуморальної регуляції

ВСР. З'ясовано, що незалежно від віку тварин, застосування температурних режимів РЕХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C) і (-120°C ; -120°C ; -120°C), сприяло збільшенню показника ТР за рахунок активації як вегетативних центрів, так і гуморальної ланки регуляції. Водночас на тлі використання режиму РЕХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C) рівень ТР кількісно більш зростав щодо контролю через тиждень і місяць після останньої процедури охолодження (у молодих щурів в 3,6 і 4,2 рази, а у старих в 4,6 і 8 рази).

2. Показано, що у старих інтактних щурів вміст тиреоїдних і статевих гормонів у сироватці крові зменшувався в порівнянні з молодими. Застосування температурних режимів РЕХВ (-120°C ; -120°C ; -120°C) та (-60°C ; -120°C ; -120°C) у старих тварин, в порівнянні з режимом (-60°C ; -60°C ; -60°C), супроводжувалось відновленням гормонсинтезуючої здатності щитоподібної та статевих залоз (через місяць після охолодження рівень загального T_3 і T_4 , щодо контролю, збільшувався в 1,3 та 1,5 рази відповідно, а T_c в 3 рази).

3. У старих контрольних щурів рівень ЗХ, ХСЛПНЩ і КА підвищувався в порівнянні з молодими. Використання режиму РЕХВ (-120°C ; -120°C ; -120°C) у молодих тварин на початкових етапах досліджень викликало гіперліпідемію з подальшим зниженням рівня атерогенних фракцій ліпідів. На цьому тлі режим (-60°C ; -120°C ; -120°C) не супроводжувався вираженою стресовою реакцією організму у вигляді гіперліпідемії. У старих тварин тільки режим охолодження (-60°C ; -120°C ; -120°C) призводив до нормалізації співвідношення корисних фракцій ліпідів і атерогенних, а концентрація ліпідів в сироватці крові і їх баланс практично відповідали показникам молодих тварин.

4. В групі старих інтактних щурів вміст МДА в тканинах ГМ значуще збільшувався в порівнянні з молодими (в 1,5 рази), що свідчило про інтенсифікацію процесів ПОЛ. Виявлено, що режим РЕХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C) на початкових етапах досліджень збільшував рівень МДА в тканинах ГМ тварин незалежно від їх віку, при цьому на відміну від режиму (-120°C ; -120°C ; -120°C) у відповідь на надмірне накопичення продуктів ПОЛ активував антиоксидантну систему.

5. При електронно-мікроскопічному дослідженні нейронів кори ГМ, гіпоталамусу та гіпокампу старих щурів показано, що в них розвивалися внутрішньоклітинні катаболічні процеси. Органели мали ознаки дистрофічних і деструктивних порушень мембранних структур. Використання 9 сеансів РЕХВ в температурному режимі (-60°C ; -120°C ; -120°C) стимулювало синтетичні і метаболічні процеси в клітинних елементах кори ГМ, гіпоталамусу та гіпокампу тварин різних вікових груп. У цитоплазмі були відсутні деструктивно змінені мітохондрії, вторинні лізосоми і включення ліпофусцину.

6. Виявлено, що у старих щурів відзначалися труднощі в придбанні навичок знаходження платформи в ВЛМ. Застосування РЕХВ в температурному режимі (-60°C ; -120°C ; -120°C) призводило до нормалізації когнітивних функцій старих тварин за рахунок підвищення просторової орієнтації і цілеспрямованої рухової активності.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. **Кулик В.В.,** Бабийчук В.Г. Влияние различных режимов экстремального охлаждения на состояние вегетативной и гуморальной регуляции сердечного ритма у молодых крыс. Вестник луганского национального университета имени Тараса Шевченка. Часть 1: Биологические науки. 2014. Т 295. № 2. С. 88–96. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; запис ЕКГ і спектральний аналіз ВСР; статистична обробка та узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

2. **Кулик В.В.,** Бабийчук В.Г., Невзоров В.П., Чернявская Е.А. Влияние ритмических экстремальных холодовых воздействий (-120°C) на особенности ультраструктурной организации нейронов коры головного мозга молодых и старых крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Т. 126. № 1. С. 288–294. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; забір тканин; аналіз електронно–мікроскопічних фотографій клітин головного мозку; узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

3. **Кулик В.В.,** Бабийчук В.Г. Динамика ультраструктурных перестроек гиппокампа молодых и старых крыс до и после ритмических экстремальных холодовых воздействий (-120°C). Вісник проблем біології і медицини. 2017. Т. 3. № 2. С. 69–75. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; забір тканин і аналіз електронно–мікроскопічних фотографій клітин головного мозку; узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

4. **Кулик В.В.,** Бабийчук Г.О., Бабийчук В.Г., Малова Н.Г., Сиротенко Л.А. Вплив різних режимів ритмічних екстремальних холодових впливів на вміст гормонів і ліпідів у сироватці крові молодих і старих щурів. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2019. Т. 29. № 3. С. 206–220 (Scopus) *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; забір сироватки крові щурів та участь у виконанні експериментальних досліджень із визначення вмісту гормонів і ліпідів у ній; статистична обробка, аналіз, узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

5. **Кулик В.В.,** Бабийчук Г.А., Сосин И.К., Мамонтов В.В. Влияние различных режимов ритмических экстремальных холодовых воздействий на интенсивность процессов перекисного окисления липидов в тканях головного мозга и содержание гормонов в сыворотке крови старых крыс. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. Т. 24. № 2. С. 178–184. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; забір тканин головного мозку; виконання експериментальних досліджень із визначення рівня МДА; проведення статистичної обробки отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

Статті в наукових періодичних виданнях інших країн

6. **Кулик В.В.,** Бабийчук В.Г. Состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у молодых и старых крыс до и после применения разных режимов ритмического экстремального охлаждения. Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 3. С. 436–443. (Scopus) *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; запис ЕКГ, проведення спектрального аналізу ВСР; статистична обробка, аналіз, узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

Статті в збірках матеріалів конференцій

7. **Кулик В.В.** Динамика изменений показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца крыс при различных режимах ритмических экстремальных холодových воздействий. Вариабельность сердечного ритма: теоретические и прикладные аспекты. Всероссийская заочн. науч.–практ. конф. (Чебоксары. 1 ноября 2014). Чебоксары, РФ, 2014. С. 86–90. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; запис ЕКГ; проведення спектрального аналізу ВСР; статистична обробка, аналіз, узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

8. **Кулик В.В.,** Бабийчук В.Г. Влияние различных режимов ритмических экстремальных холодových воздействий на уровень перекисного окисления липидов в тканях головного мозга старых крыс. Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды. VI межд. науч.–практ. конф. (Челябинск. 8–9 октября 2016). Челябинск, РФ, 2016. С. 268–272. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; забір тканин головного мозку для визначення в них рівня МДА, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку.)*

9. **Кулик В.В.** Ультраструктурні зміни гіпоталамусу у тварин різних вікових груп після ритмічних холодových екстремальних впливів (-120°C). Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України. Міжнар. наук.–практ. конф. (Люблін. 28–29 квітня 2017). Люблін, Республіка Польща, 2017. С. 130–134. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; забір тканин головного мозку; аналіз мікроскопічних фотографій; узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

10. **Кулик В.В.,** Чернявская Е.А., Бабийчук В.Г., Мамонтов В.В., Бабийчук А.В. Влияние ритмического экстремального охлаждения на состояние липидного профиля сыворотки крови старых крыс в норме и при алиментарном ожирении. Природничі науки: історія, сучасність, майбутнє, досвід ЄС. Міжнар. наук.–практ. конф. (Влоцлавек. 27–28 вересня 2019). Влоцлавек, Республіка Польща, 2019. С. 136–140. *(Внесок здобувача: планування експериментів; проведення РЕХВ; забір сироватки крові та участь у виконанні досліджень із визначення вмісту гормонів і ліпідів у ній; статистична обробка, аналіз, узагальнення отриманих даних; підготовка матеріалів до друку.)*

Тези наукових доповідей конференцій

11. **Кулик В.В.,** Бабийчук В.Г. Особенности ультраструктурной организации нейронов коры головного мозга крыс после ритмических экстремальных холодových воздействий. Actualscience. 2015. Т. 1, № 5. С. 5–6.

12. **Кулик В.В.** Влияние ритмических экстремальных холодových воздействий на некоторые показатели биоэлектрической активности головного мозга 6 и 24 месячных крыс. Біологічні дослідження – 2016. Наук.–практ. конф. для молодих вчених і студентів. (Житомир. 10–11 березня 2016). Житомир, Україна, 2016. С. 274–276.

13. **Кулик В.В.,** Бабийчук В.Г. Динамика ультраструктурных перестроек эндотелиоцитов кровеносных капилляров коры головного мозга крыс после ритмических экстремальных холодových воздействий (-120°C). Фундаментальні та

прикладні дослідження в біології та екології. IV міжнар. наук. конф. (Вінниця. 12–14 квітня 2016). Вінниця, Україна, 2016. С. 354–355.

14. **Кулик В.В.**, Бабийчук В.Г. Влияние ритмических экстремальных холодовых воздействий на формирование долговременной пространственной памяти у старых крыс. Актуальні питання розвитку біології та екології. Міжнар. наук.–практ. конф. (Вінниця. 3–7 жовтня 2016). Вінниця, Україна, 2016. С. 428–431.

15. **Кулик В.В.**, Бабийчук В.Г. Ультраструктурные перестройки гипоталамуса старых крыс после ритмических экстремальных холодовых воздействий. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2016. Т. 26, №2. С. 185. (Scopus)

Патент України на корисну модель

16. Спосіб підвищення адаптивних можливостей організму старих тварин: пат. 115621 Україна: МПК А61В 18/02, А61F 7/00. № u201610493; заяв. 17.10.2016; опубл. 25.04.2017, Бюл. №8.

АНОТАЦІЯ

Кулик В. В. Вплив різних режимів ритмічного екстремального охолодження на структурно – функціональний стан нейрогуморальної системи організму молодих і старих щурів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.19 – криобіологія. – Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню дії різних режимів ритмічних екстремальних холодових впливів (РЕХВ) на структурно-функціональний стан нейрогуморальної системи організму молодих і старих тварин.

Встановлено, що незалежно від віку щурів, застосування температурного режиму РЕХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C), на відміну від режимів (-120°C ; -120°C ; -120°C) і (-60°C ; -60°C ; -60°C), сприяє збільшенню показника загальної спектральної потужності нейрогуморальної регуляції за рахунок активації як вегетативних центрів, так і гуморальної ланки регуляції, призводить до відновлення гормонсинтезуючої здатності щитоподібної і статевих залоз, надає більш «м'який» вплив на ліпідний профіль сироватки крові, підвищує антиоксидантний захист тканин головного мозку, стимулює синтетичні і метаболічні процеси в клітинних елементах кори головного мозку, гіпоталамусу та гіпокампу, супроводжується поліпшенням когнітивних функцій експериментальних тварин.

Ключові слова: ритмічні екстремальні холодові впливи, вегетативна нервова система, кора головного мозку, гіпоталамус, гіпокамп, щури.

АННОТАЦИЯ

Кулик В. В. Влияние различных режимов ритмического экстремального охлаждения на структурно – функциональное состояние нейрогуморальной

системы организма молодых и старых крыс. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.19 – криобиология. – Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков, 2021.

Диссертационная работа посвящена изучению влияния различных режимов ритмических экстремальных холодových воздействий (РЭХВ) на структурно – функциональное состояние нейрогуморальной системы организма молодых и старых крыс.

В результате проведенных исследований обоснована эффективность использования комбинированного режима РЭХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C), особенно у старых крыс, с целью повышения не только собственных адаптационно–компенсаторных возможностей организма, которые существенно снижаются с возрастом, но и для восстановления биологических ритмов и ускоренной адаптации животных к неблагоприятным условиям существования.

По данным спектрального анализа показано, что у старых крыс имели место существенные нарушения структуры спектра нейрогуморальной регуляции variability сердечного ритма. Применение температурного режима РЭХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C), независимо от возраста животных, способствовало статистически значимому увеличению показателей общей спектральной мощности за счет активации как вегетативных центров, так и гуморального звена регуляции.

Обнаружено, что у старых контрольных крыс снижалась функциональная активность, как щитовидной, так и половых желез. Использование температурных режимов РЭХВ (-120°C ; -120°C ; -120°C) и (-60°C ; -120°C ; -120°C), в сравнении с режимом (-60°C ; -60°C ; -60°C), сопровождалось нормализацией гормонсинтезирующей способности щитовидной и половых желез молодых и старых животных.

Установлено, что у старых крыс наблюдалось развитие гиперлипидемии и смещение липидного профиля в сторону атерогенности. Применение температурного режима РЭХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C) приводило к нормализации соотношения полезных фракций липидов и атерогенных, а концентрация липидов в сыворотке крови практически соответствовала показателям молодых контрольных животных.

Показано, что РЭХВ по–разному влияют на интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях головного мозга (ГМ) молодых и старых крыс в зависимости от температурного режима. Режим РЭХВ (-60°C ; -120°C ; -120°C) на начальных этапах исследований увеличивал содержание малонового диальдегида в тканях ГМ животных независимо от их возраста, при этом в отличие от режима (-120°C ; -120°C ; -120°C) в ответ на избыточное накопление продуктов ПОЛ адекватно активировал антиоксидантную систему.

При электронно–микроскопическом исследовании нейронов коры ГМ, гипоталамуса и гиппокампа старых крыс обнаруживались признаки развития дистрофических и деструктивных изменений органелл. Использование 9 сеансов РЭХВ при температурном режиме (-60°C ; -120°C ; -120°C) повышало функциональную активность нейронов, стимулировало синтетические и метаболические процессы в клеточных элементах коры ГМ, гипоталамуса и

гіпокамп, живих різних вікових груп, супроводжалося суттєвим покращенням когнітивних функцій організму експериментальних тварин.

Ключевые слова: ритмічні екстремальні холодові впливи, вегетативна нервова система, кора головного мозку, гіпоталамус, гіпокамп, крыси.

ANNOTATION

Kulyk V.V. Influence of different modes of rhythmic extreme cooling on structure and functions of neurohumoral system of young and aged rats' body. – The qualifying scientific paper as a manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Biological Sciences on a specialty of –03.00.19 – cryobiology. – Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to the study of the influence of different modes of rhythmic extreme cold effects (RECE) on structure and functions of the neurohumoral system of young and aged animals. It has been found that regardless of the age of rats, the use of RECE temperature regimen (-60°C ; -120°C ; -120°C), in contrast to the ones (-120°C ; -120°C ; -120°C) and (-60°C ; -60°C ; -60°C), increases the total spectral power of neurohumoral regulation by activating both the autonomic centers and humoral link of regulation, leads to the restoration of hormone-synthesizing ability of the thyroid and gonads, provides more "mild" effect on the lipid profile of blood serum, enhances antioxidant protection of brain tissues, stimulates synthetic and metabolic processes in cell elements of cerebral cortex, hypothalamus and hippocampus, is accompanied by improved cognitive functions of experimental animals.

Key words: rhythmic extreme cold effects, autonomic nervous system, cerebral cortex, hypothalamus, hippocampus, rats.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВЛМ – водний лабіринт Морріса; **ВНС** – вегетативна нервова система; **ВСР** – варіабельність серцевого ритму; **ГМ** – головний мозок; **ДГЕА(С)** – дегідроепіандростерон–(сульфат); **ЕКГ** – електрокардіограма; **Ес** – естрадіол; **КА** – коефіцієнт атерогенності; **МДА** – малоновий діальдегід; **ПОЛ** – перекисне окислення ліпідів; **РЕХВ** – ритмічні екстремальні холодові впливи; **ТГ** – тригліцериди; **Т₃** – трийодтиронін; **Т₄** – тироксин; **Тс** – тестостерон; **ХС** – холестерин; **ХСЛПВЩ** – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; **ХСЛПНЩ** – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; **ХСЛПДНЩ** – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; **HF** – потужність високочастотного компонента спектра ВСР; **LF** – потужність низькочастотного компонента спектра ВСР; **TP** – загальна потужність спектра ВСР; **VLF** – потужність дуже низькочастотного компонента спектра ВСР.

Відповідальний за випуск – д.б.н. Г.О. Бабійчук

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 0.9. Тир. 100 прим. Зам. № 145-21.
Підписано до друку 02.03.2021. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у ФОП Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1, к.19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.



СТИЛЬ-ИЗДАТ[®]
ТИПОГРАФИЯ
www.stil-izdat.com