

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця

НАН України

академік Микола ВЕСЕЛОВСЬКИЙ.



АНОТОВАНИЙ ЗВІТ
про виконану роботу у 2021 році в рамках реалізації проєкту
із виконання наукових досліджень і розробок

«Інтервальна гіпоксія як нова стратегія лікування та профілактики хвороби Альцгеймера: молекулярні механізми та терапевтична реалізація»

Назва конкурсу: «Підтримка досліджень провідних та молодих учених»

Реєстраційний номер Проєкту: № 2020.02/0070

Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проєкту) № 2020.02/0070 «Інтервальна гіпоксія як нова стратегія лікування та профілактики хвороби Альцгеймера: молекулярні механізми та терапевтична реалізація».

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу «Підтримка досліджень провідних та молодих учених» (назва конкурсу) протокол від « 16-17» « 09»_ 2020 року № 21

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Загальна тривалість виконання проєкту: 2020 рік – 2022 рік.

Тривалість виконання Проєкту у 2021 році:

Початок – 04.08.2021;

Закінчення – 15.12.2021.

Загальна вартість Проєкту, грн. 8 285558,00 (вісім мільйонів двісті вісімдесят п'ять тисяч п'ятсот п'ятдесят вісім грн 00 коп).

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік 1 500000 грн__ один мільйон п'ятсот тисяч грн 00 коп.

2-й рік 3 541558 грн__ три мільйони п'ятсот сорок одна тисяча п'ятсот п'ятдесят вісім грн 00 коп.

3-й рік 3 244000 грн__ три мільйони двісті сорок чотири тисячі грн 00 коп.

2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту залучено 9 виконавців, з них:

кандидати наук 4_____;

інші працівники 5_____.

3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ

Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України є всесвітньо відомим науково-дослідним центром в галузі молекулярної фізіології, біофізики, нейрофізіології, патологічної фізіології. Науковий керівник проєкту- Зоя Серебровська, ступінь магістра наук (1990 р.),

науковим співробітником Інституту фізіології імені Богомольця НАНУ, відділ загальної та молекулярної патофізіології. Індекс Гірша (SCOPUS) - 8, досвід дослідження - 20 років; загальна кількість публікацій - 50.

До виконання проекту залучений ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», який є ведучою науковою установою України у дослідженні процесів старіння та вік залежної патології, якою є хвороба Альцгеймера. Інститут геронтології багато років займається вивченням проблем пов'язаних із хворобою Альцгеймера і має для цього необхідну матеріально-технічну базу.

4. ОПИС ПРОЄКТУ

4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків): довести гіпотезу, що гіпоксичне тренування забезпечує активацію аутофагії, ослаблення запалення мозку та поліпшення когнітивних функцій; а циркулюючі плазмалогени і протизапальні цитокіни можуть служити периферичними маркерами ефективності лікування хвороби Альцгеймера (ХА).

4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

Винайти доступні маркери для ранньої діагностики хвороби Альцгеймера (ХА) та оцінки ефективності інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТТ) при лікуванні/попередженні захворювання. Для цього відпрацювати стрептозотоцинову модель ХА на щурах, оцінити їх когнітивні функції, вивчити в якості маркерів рівень А β та ізоформ АРР, експресію м РНК та НІФ, маркерів запалення та аутофагії, рівень DAO, міт DAMPs та формування NETs в крові щурів та осіб з ХА при ІГТТ.

4.3. Детальний зміст Проєкту:

- **Сучасний стан проблеми** (до 400 знаків)

Хвороба Альцгеймера - це комплекс психічних розладів, що пов'язані з накопиченням бета амілоїду (А β) у мозку. Діагностичне визначення амілоїду в мозку людини неможливе. Виникає потреба винайти доступні маркери для ранньої діагностики хвороби. У нашому попередньому дослідженні ми продемонстрували позитивний вплив інтервальної гіпоксії на когнітивні функції пацієнтів та показали зв'язок з рівнем А β , АРР, позаклітинних нейтрофільних пасток в їх крові.

- **Новизна Проєкту** (до 400 знаків)

Новизна підходу полягає в тому, що на основі експериментальних досліджень молекулярних механізмів НІФзалежних впливів інтервальної гіпоксії на каскад бета-амілоїду, ролі аутофагії, зокрема мітофагії та пексофагії, утворення NETs та запальних цитокінів будуть обрані найбільш інформативні та зручні в клінічному застосуванні маркери для оцінки ефективності ІГТТ і використання цих маркерів для коригування режиму ІГТТ під час лікування.

- **Методологія дослідження** (до 400 знаків)

Проводяться два види дослідження: на тваринах та людях. Для створення моделі ХА на щурах використовуються внутрішньошлуночкові ін'єкції стрептозотоцину, досліджуються когнітивні функції, рівень амілоїду бета та ізоформ АРР в гіпокампі та периферичній крові, маркерів запалення та аутофагії при дії ІГТТ. У здорових людей похилого віку та пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями вивчаються ті ж показники тільки в периферичній крові при дії ІГТТ.

5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:

5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)

В ході дослідження показано адекватність моделі хвороби Альцгеймера з використанням стрептозотоцину на щурах, та ефективність використання інтервального гіпоксичного тренування для корекції порушень, пов'язаних з цією хворобою. Результати проведення когнітивних тестів для контрольних щурів та щурів з модельованою хворобою Альцгеймера показали що по двом тестам з трьох застосованих визначається чітка розбіжність між групами, тобто внутрішньошлуночкова ін'єкція стрептозотоцину призводить до зменшення когнітивних можливостей, а на відміну від удаваного, курс актуального гіпоксичного тренування призводить до покращення цих показників. В цьому блоці дослідження дані, отримані в експерименті співпадають з даними досліджень на людях і свідчать про стимулюючий вплив ІННТ на когнітивні функції при хворобі Альцгеймера. Дослідження маркерів запалення показало, що внутрішньошлуночкова ін'єкція стрептозотоцину призводить до активації запальних процесів в гіпокампі та фронтальній корі, що видно з накопичення там TNF α , та на рівні організму, про що свідчить підвищення вмісту в крові CytC, збільшення рівня формування NETs, та активності MMP2. Застосування актуального ІННТ призвело до зменшення експресії маркерів запалення в мозку та крові. Цей ефект не стосується інтенсивності формування NETs. Можна з великою ймовірністю припустити, що апозитивний вплив ІННТ на когнітивні функції пов'язаний із протизапальним ефектом.

Дослідження вмісту Ab та білків, пов'язаних з його метаболізмом, тобто APP та BACE1a показало, що внутрішньошлуночкова ін'єкція стрептозотоцину призводить до підвищення рівню Ab1-42 в тканинах гіпокампу та фронтальної кори, підвищення експресії APP, та не впливає на експресію BACE1a. Впровадження курсу інтервальної гіпоксії призводить до зниження вмісту Ab1-42 та експресії APP. Пояснити це явище, більше за все, можна за рахунок різниці в розвитку запального процесу в мозку після введення стрептозотоцину.

Інтенсивність формування NETs в крові пацієнтів з MCI була значно вищою ніж у здорових учасників дослідження. Актуальне ІННТ призводило до зниження цього показника.

Актуальне ІННТ призвело до значного зняження експресії довгої некодуючої РНК HIF1a - AS, блокатора трансляції HIF1a. Ці дані свідчать про те, що ефекти інтервального гіпоксичного тренування, які були вивчені в дослідженні, принаймні частково залежать від транскрипційного фактору HIF1a та його таргетів.

5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами

Лікування когнітивних порушень потребує нових мульти- та міждисциплінарних підходів, тим більше, що пандемія хвороби Альцгеймера здається невідступною при наявних заходах. Сучасні методи лікування захворювання включають переважно фармакологічні втручання,

спрямовані не на усунення основних причин захворювання, а на полегшення симптомів. Завданням проекту є розробка унікальної, безпечної та економічно вигідної стратегії на основі нової технології гіпоксичного тренування, яка дозволяє діяти природним чином на патогенетичні механізми розвитку ХА. Сформована стратегія зниження бета-амілоїду сприятливо вплине на пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями. Надалі пошук інформативних маркерів ризику дозволить визначити індивідуальний поріг, що відокремлює конструктивний вплив гіпоксії від руйнівного, та встановити індивідуалізовані режими тренування.

5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проекту для економіки та суспільства (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)

На основі таких досліджень будуть розроблені спеціальні медичні протоколи для широкого використання методу для профілактики та лікування неврологічних захворювань. З подальшим розвитком ідеї проекту будуть створені наукові центри у різних містах для поширення нових знань серед лікарів та пацієнтів про немедикаментозні природні шляхи покращення здоров'я населення. Доцільно створити нову форму мережі клінік, що співпрацюватимуть для подальшого збору клінічних даних та створення спільної бази даних, щоб вдосконалити метод ІГТ та поширити його на лікування та попередження інших форм неврологічних розладів. Це сприятиме створенню більш досконалих, дешевих, конкурентоспроможних пристроїв для ІНТ. Надалі продаж цих пристроїв забезпечить дохід фундаментальним фондам досліджень.

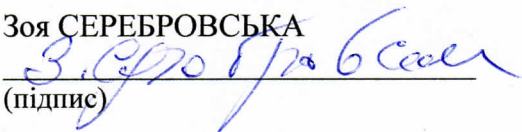
5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проекту в суспільній практиці.

Примітка: Анотований звіт не повинен містити відомостей, заборонених до відкритого опублікування

Науковий керівник Проекту

старший науковий співробітник
відділу загальної та молекулярної патофізіології
Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України
(посада)

Зоя СЕРЕБРОВСЬКА


(підпис)