

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-8025.2025.325272

THE EFFECT OF CAFFEINE ON ALPHA ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX OF RATS IN DIFFERENT MODELS OF DEPRESSION

p. 4–11

Valeriia Mizin, PhD Student, Department of Biochemistry and Physiology, Oles Honchar Dnipro National University, Nauky ave., 72, Dnipro, Ukraine, 49045

E-mail: valeriyamv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-6099>

Olena Severynovska, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Biochemistry and Physiology, Oles Honchar Dnipro National University, Nauky ave., 72, Dnipro, Ukraine, 49045

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0002-1237>

The aim of the study is to determine changes in the power spectral density of the alpha-like rhythm of the cerebral cortex in models of contagious depression and chronic unpredictable stress, as well as to study the effect of caffeine on these indicators.

Materials and methods. The study was conducted on white sexually mature male rats weighing 230–300 grams. Six groups were formed according to the type of depression and caffeine consumption. The electroencephalographic method was used, and the power spectral density analysis in the alpha range was performed to assess the depressive-like state and the effect of caffeine. The power spectral density of alpha activity (8–12 Hz) was assessed in the cortical zones of male rats: Fp1, Fp2, F3, F4, P3, P4, O1, O2.

Results. The assessment of the power spectral density of activity in the 8–12 Hz range in the Fp1 and Fp2 points showed a statistically significant interaction between the type of depression and the effect of caffeine. In the Fp2 area, the effect of depression was more noticeable. In both types of depression, a significant increase in the power spectral density in the 8–12 Hz range was observed in the F3 and F4 areas. The administration of caffeine reduced these indicators, but did not ultimately reduce the effects of depression. In the P3 and P4 points, depression has no significant impact on the power spectral density, while caffeine reduces the power of the alpha range in both hemispheres. Caffeine reduced the power spectral density in all groups in the occipital areas (points O1 and O2). In contrast, in animals with depressive states, the effect of caffeine was only partial.

Conclusions. Depression of different genesis affects different parts of the brain differently. Alpha spectral power density increases in frontal and occipital regions and decreases in the prefrontal cortex. Caffeine significantly reduces power spectral density in occipital, frontal, and parietal areas

Keywords: rats, chronic unpredictable stress, contagious depression, power spectral density, psychostimulants

References

1. Depression.(2023). WHO Reports.
2. Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. Trends in Cognitive Sciences, 16 (12), 606–617. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
3. Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from Affective Neuro-

science. Annual Review of Psychology, 53 (1), 545–574. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135148>

4. Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Ryttsälä, H., Suominen, K., Isometsä, E., Kähkönen, S. (2006). Composition of brain oscillations in ongoing EEG during major depression disorder. Neuroscience Research, 56 (2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.06.006>

5. Lechner, S., Northoff, G. (2024). Abnormal resting-state EEG phase dynamics distinguishes major depressive disorder and bipolar disorder. Journal of Affective Disorders, 359, 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.095>

6. Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., Knott, V. (2012). Alpha power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. Journal of Psychiatric Research, 46 (11), 1483–1491. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.003>

7. van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. NeuroImage: Clinical, 16, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>

8. Nehlig, A. (2010). Is Caffeine a Cognitive Enhancer? Journal of Alzheimer's Disease, 20 (s1), S85–S94. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-091315>

9. Nehlig, A., Armspach, J.-P., Namer, I. J. (2010). SPECT assessment of brain activation induced by caffeine: no effect on areas involved in dependence. Dialogues in Clinical Neuroscience, 12 (2), 255–263. <https://doi.org/10.31887/dcn.2010.12.2/anehlig>

10. Voiculescu, M., Segarceanu, A., Negutu, M., Ghita, I., Fulga, I., Coman, O. A. (2015). The effect of caffeine on cerebral asymmetry in rats. Journal of Medicine and Life, 8 (4), 476–482.

11. Quiquempoix, M., Drogou, C., Erblang, M., Van Beers, P., Guillard, M., Tardo-Dino, P.-E. et al. (2023). Relationship between Habitual Caffeine Consumption, Attentional Performance, and Individual Alpha Frequency during Total Sleep Deprivation. International Journal of Environmental Research and Public Health, 20 (6), 4971. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064971>

12. Monteiro, S., Roque, S., de SÃ¡-CalÃ§ada, D., Sousa, N., Correia-Neves, M., Cerqueira, J. J. (2015). An Efficient Chronic Unpredictable Stress Protocol to Induce Stress-Related Responses in C57BL/6 Mice. Frontiers in Psychiatry, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00006>

13. Zeldetz, V., Natanel, D., Boyko, M., Zlotnik, A., Shyntum, H. N., Grinshpun, J. et al. (2018). A New Method for Inducing a Depression-Like Behavior in Rats. Journal of Visualized Experiments, 132. <https://doi.org/10.3791/57137>

14. Zhao, P., Wang, X., Wang, Q., Yan, R., Chatun, M. R., Yao, Z., Lu, Q. (2023). Altered fractional amplitude of low-frequency fluctuations in the superior temporal gyrus: a resting-state fMRI study in anxious depression. BMC Psychiatry, 23 (1). <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05364-w>

15. Harro, J. (2018). Animal models of depression: pros and cons. Cell and Tissue Research, 377 (1), 5–20. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2973-0>

16. Ferre, S., Ciruela, F., Borycz, J., Solinas, M., Quarta, D., Antoniou, K. et al. (2008). Adenosine A1-A2A receptor heteromers: New targets for caffeine in the brain. Frontiers in Bioscience, 13, 2391–2399. <https://doi.org/10.2741/2852>

17. Rantamäki, T., & Yalcin, I. (2019). Depression and antidepressant action – from molecules to networks. Cell and Tissue Research, 377 (1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03042-6>

18. Ajjimaporn, A., Noppongsakit, P., Ramyarangsi, P., Siripornpanich, V., Chaunchaiyakul, R. (2022). A low- dose of

caffeine suppresses EEG alpha power and improves working memory in healthy University males. *Physiology & Behavior*, 256, 113955. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113955>

19. Anas Sohail, A., Ortiz, F., Varghese, T., Fabara, S. P., Batth, A. S., Sandesara, D. P. et al. (2021). The Cognitive-Enhancing Outcomes of Caffeine and L-theanine: A Systematic Review. *Cureus*, 13 (12), e20828. <https://doi.org/10.7759/cureus.20828>

DOI: 10.15587/2519-8025.2025.326435

ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF NEW ARYLOXYETHOXY-DIALKYLAMINOPROPANOL DERIVATIVES AGAINST REFERENCE STRAINS OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

p. 12–17

Volodymyr Nastenka, Department Microbiology and Parasitology with the Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

E-mail: encelad1991@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-1911>

Aim. To evaluate the in vitro antimycobacterial activity of novel quaternary ammonium salts, derived from alkyl(aryloxyethoxy)dialkylaminopropanol against reference strains of nontuberculous mycobacteria (NTM).

Materials and Methods. A total of 52 synthesized compounds, obtained via phase-transfer catalysis, were studied. The activity was assessed in two stages: initial screening using the agar diffusion method (well method), followed by minimum inhibitory concentration (MIC) determination through serial dilution. Primary testing was performed on *Mycobacterium smegmatis*, followed by evaluation on *M. terrae*, *M. avium*, and *M. B5* using the proportion method on Löwenstein–Jensen medium. Compounds were tested at three concentrations: K-I (MIC for *M. smegmatis*), K-II (10×MIC), and K-III (100×MIC).

Results. Ten compounds with the highest activity against *M. smegmatis* were identified during the screening stage. The most active was Kc12 (MIC = 0.22±0.02 µg/mL). Other active compounds included: Kc16, Kc13, Kc15, Kp15, Kp20, Kp18, Kc22, Kc14, and Kp16. Among the NTM strains, *M. terrae* and *M. B5* were the most sensitive. At K-II, compounds Kc12, Kc13, Kc15, Kc16, Kc22, and Kp18 inhibited bacterial growth by more than 95 %. Kc15 demonstrated the efficacy comparable to rifampicin, while Kp18 and Kc12 surpassed streptomycin. *M. avium* exhibited resistance, with growth suppression below 5 %, observed only at K-III in a few compounds. The least active was Kp20.

Conclusions. Ten promising compounds were identified, notably Kc12, Kc15, Kp18, Kc16, and Kc22, whose activity exceeded that of streptomycin and approached rifampicin in some cases. The findings highlight the potential of these compounds for further preclinical development in the treatment of NTM infections

Keywords: antimicrobial resistance, nontuberculous mycobacteria, *M. smegmatis*, aryl amino alcohols, MIC, proportion method, rifampicin

References

1. WHO. Global tuberculosis report 2023 (2023). World Health Organization, 75. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
2. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, develop-

ment and strategies to prevent and control antimicrobial resistance (2024). WHO, 56. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>

3. WHO Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis (WHO/EMP/IAU/2017.12) (2017). World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/311820>

4. Alffenaar, J.-W., Märtson, A.-G., Heysell, S. K., Cho, J.-G., Patanwala, A., Burch, G. et al. (2021). Therapeutic Drug Monitoring in Non-Tuberculosis Mycobacteria Infections. *Clinical Pharmacokinetics*, 60 (6), 711–725. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01000-6>

5. Gu, Y., Nie, W., Huang, H., Yu, X. (2023). Non-tuberculous mycobacterial disease: progress and advances in the development of novel candidate and repurposed drugs. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1243457>

6. Moreira, W., Lim, J. J., Yeo, S. Y., Ramanujulu, P. M., Dymock, B. W., Dick, T. (2016). Fragment-Based Whole Cell Screen Delivers Hits against *M. tuberculosis* and Non-tuberculous Mycobacteria. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01392>

7. Saxena, S., Spaink, H. P., Forn-Cuní, G. (2021). Drug Resistance in Nontuberculous Mycobacteria: Mechanisms and Models. *Biology*, 10 (2), 96. <https://doi.org/10.3390/biology10020096>

8. Kaur, P., Krishnamurthy, R. V., Shandil, R. K., Mohan, R., Narayanan, S. (2023). A Novel Inhibitor against the Biofilms of Non-Tuberculous Mycobacteria. *Pathogens*, 13 (1), 40. <https://doi.org/10.3390/pathogens13010040>

9. Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M. et al. (2020). A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*, 180 (4), 688–702.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>

10. Osypchuk, N. O., Nastenka, V. B., Shirobokov, V. P., Korotkyi, Y. V. (2020). Sensitivity of antifungal preparations of *Candida* isolates from sub-biotopes of the human oral cavity. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11 (1), 82–87. <https://doi.org/10.15421/022011>

11. Nastenka, V. B., Korotkyi, Yu. V., Smertenko, O. A., Osypchuk, N. O., Shyrobokov, V. P., Chobotar, A. P. (2018). Study of antimicrobial activity of alkyl (r-aryl) oxy dialkyl ammonium salts towards the reference strains of microorganisms. *Microbiology & Biotechnology*, 1 (41), 18–27. [https://doi.org/10.18524/2307-4663.2018.1\(41\).117806](https://doi.org/10.18524/2307-4663.2018.1(41).117806)

12. Korotkyi, Yu. V., Smertenko, O. A. (2013). Pat. No. 86109. Chetvertynni soli 1-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)fenoksy-1-etoksy]-3-(N-alkildialkilamino)-2-propanolu. MKP C07D 213/00. No. u201308693; declared: 10.07.2013; published: 10.12.2013, Bul. No. 23.

13. Korotkyi, Yu. V., Smertenko, O. A. (2014). Pat. No. 93482. Chetvertynni soli 1-[(2,4-dytretbutyl)fenoksy-1-etoksy]-3-(N-alkildialkilamoniui)-2-propanolu. MKP C07D 213/00. No. u201400149; declared: 10.01.2014; published: 10.10.2014, Bul. No. 19.

14. Balouiri, M., Sadiki, M., Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6 (2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>

15. Mpeirwe, M., Komakech, K., Ssesazi, D., Ogwang, P. E., Bazira, J. (2024). Combination Activity of Standard Antituberculosis Drugs and Extracts of Medicinal Plants Commonly Used in Traditional Treatment of Tuberculosis in Uganda. *Advances in Infectious Diseases*, 14 (3), 511–522. <https://doi.org/10.4236/aid.2024.143037>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-8025.2025.325272

ВПЛИВ КОФЕЇНУ НА АЛЬФА-АКТИВНІСТЬ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ У РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ДЕПРЕСІЇ (с. 4–11)

В. В. Мізін, О. В. Севериновська

Мета дослідження: визначення змін спектральної щільності потужності альфподібного-ритму кори головного мозку в моделях контагенозної депресії та хронічного непередбачуваного стресу, а також вивчення впливу кофеїну на ці показники.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах самцях вагою 230–300 грамів. Сформовано шість груп за типом депресії та вживанням кофеїну. Використовували електроенцефалографічний метод, проводили аналіз спектральної щільності потужності в альфа-діапазоні для оцінки депресивноподібного стану і впливу кофеїну. Оцінку спектральної потужності альфа-активності (8–12 Гц) проводили в кортикальних зонах у щурів самців: Fr1, Fr2, F3, F4, P3, P4, O1, O2.

Результати. Оцінка спектральної щільності потужності активності у діапазоні 8–12 Гц у точках відведення Fr1 та Fr2 показала статистично значущу взаємодію між типом депресії та впливом кофеїну. У ділянці Fr2 ефект депресії був більш помітний. При обох видах депресії спостерігалось значне підвищення спектральної щільності потужності в діапазоні 8–12 Гц у зонах F3 та F4. Введення кофеїну зменшувало ці показники, але не зменшувало ефекти депресії повністю. У точках P3 і P4 депресія не має значного впливу на спектральну щільність потужності, тоді як кофеїн зменшує потужність альфа-діапазону в обох півкулях. У потиличних зонах (точки O1 та O2) кофеїн знижував спектральну щільність потужності у всіх групах. Натомість у тварин із депресивними станами ефект кофеїну був лише частковим.

Висновки. Депресія різного генезу впливає на різні частини мозку по-різному. Спектральна щільність потужності в альфа діапазоні збільшується у фронтальних і потиличних областях і знижується у префронтальній корі. Кофеїн значно зменшує спектральну щільність потужності у потиличній, фронтальній і тім'яній областях

Ключові слова: щури, хронічний непередбачуваний стрес, контагенозна депресія, спектральна щільність потужності, психостимулятори.

DOI: 10.15587/2519-8025.2025.326435

АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ АРИЛОКСИЕТОКСИ ДІАЛКІЛАМІНОПРОПАНОЛУ ЩОДО РЕФЕРЕНТНИХ ШТАМІВ НЕТУБЕРКУЛЬОЗНИХ МІКОБАКТЕРІЙ (с. 12–17)

В. Б. Настенко

Мета. Оцінити антимікобактеріальну активність *in vitro* нових похідних четвертинних солей алкіл(арил)оксиетокси діалкіламінопропанолу щодо референтних штамів нетуберкульозних мікобактерій (НТМ).

Матеріали та методи. Досліджено 52 синтезовані сполуки, отримані в умовах міжфазного каталізу. Активність визначали у два етапи: метод дифузії в агар (попередній скринінг) та визначення МІК методом серійних розведень. Тестування проводили на *Mycobacterium smegmatis*, а потім на *M. terrae*, *M. avium* та *M. B5* методом пропорцій на середовищі Левенштейна-Єнсена. Оцінювали ефект у трьох концентраціях (К-I – МІК для *M. smegmatis*, К-II – 10×МІК, К-III – 100×МІК).

Результати. На етапі скринінгу виділено 10 сполук з найвищою активністю щодо *M. smegmatis*. Найактивніша – Кс12 (МІК – 0,22±0,02 мкг/мл). Інші активні: Кс16, Кс13, Кс15, Кр15, Кр20, Кр18, Кс22, Кс14, Кр16. У тестах на НТМ найбільш чутливими виявилися *M. terrae* та *M. B5*. Вже при К-II сполуки Кс12, Кс13, Кс15, Кс16, Кс22, Кр18 пригнічували ріст <5 %. Кс15 наближалась до рифампіцину, а Кр18 і Кс12 перевищували стрептоміцин. *M. avium* демонстрував стійкість, ріст пригнічувався лише при К-III у небагатьох сполук. Найнижчу активність мав Кр20.

Висновки. Виділено 10 перспективних сполук, зокрема Кс12, Кс15, Кр18, Кс16, Кс22, активність яких перевищує стрептоміцин і наближається до рифампіцину. Дані свідчать про потенціал цих сполук для подальшої доклінічної розробки у терапії НТМ-інфекцій

Ключові слова: антибіотикорезистентність, нетуберкульозні мікобактерії, *M. smegmatis*, арил ациклічні аміноспирти, МІК, пропорційний метод, рифампіцин