

PACS numbers: 81.16.Fg, 82.39.Jn, 87.16.dp, 87.16.dr, 87.16.Tb, 87.19.Ff, 87.85.Rs

Використання стимуляційних маркерів для аналізу терапевтичного впливу C₆₀-фуллерену на динаміку м'язового скорочення хронічно-алкоголізованих щурів

Д. М. Ноздренко¹, Ванг Нан², О. П. Мотузюк², О. В. Виговська³,
К. І. Богуцька¹, П. Ю. Дрозд⁴, Ю. І. Прилуцький¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64,
01601 Київ, Україна

²Волинський національний університет імені Лесі Українки,
просп. Волі, 13,
43025 Луцьк, Україна

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
бульв. Тараса Шевченка, 13,
01601 Київ, Україна

⁴Національний університет біоресурсів і природокористування України,
вул. Героїв Оборони, 15,
03041 Київ, Україна

Досліджено дію водного розчину C₆₀-фуллерену на динамічні параметри скорочення скелетних м'язів хронічно-алкоголізованих щурів з тривалістю алкоголізації у 2, 4 та 6 місяців. C₆₀-фуллерен у дозі 1 мг/кг вводили внутрішньочеревно упродовж п'ятьох останніх днів алкоголізації. Зміни часу початку силової відповіді м'яза використовували як маркер для оцінки рівня пошкоджень міоцитів нервово-м'язового препарату та тяжкості перебігу алкоголізації піддослідних тварин. Встановлено виражений захисний ефект водного розчину C₆₀-фуллерену на динаміку м'язового скорочення за розвитку алкогольної міопатії у тварин, що уможливило використання його як принципово нового лікарського засобу у терапії м'язових патологій.

The effect of C₆₀ fullerene aqueous solution on the dynamic parameters of skeletal muscle contraction of chronic alcoholic rats with duration of alcoholization of 2, 4 and 6 months is studied. C₆₀ fullerene at a dose of 1 mg/kg is administered intraperitoneally during the last five days of alcoholization. Changes in the time of onset of muscle strength response are used as a marker to assess the level of myocyte damage and the severity of alcoholization in experimental animals. A pronounced protective effect

of C_{60} fullerene aqueous solution on the dynamics of muscle contraction with the development of alcoholic myopathy in animals is revealed that allows its use as a principally new drug in the treatment of muscle pathologies.

Ключові слова: скелетний м'яз, динаміка м'язового скорочення, C_{60} -фуллерен, хронічно-алкоголізовані щури.

Key words: skeletal muscle, dynamics of muscle contraction, C_{60} fullerene, chronic alcoholic rats.

(Отримано 31 січня 2021 р.)

1. ВСТУП

Тривале вживання алкоголю викликає погіршення функціонального стану скелетних м'язів. Наприклад, люди можуть відчувати втому, виявляти біохемічні і морфологічні реакції та дискомфорт у м'язах, мати проблеми з ходою й ослаблені м'язи. Опитування людей, хворих на алкоголізм, показало, що половина з них страждала від м'язової втоми, а чверть — від атрофії м'язів [1]. Біопсія виявила значне зменшення діаметра м'язових волокон, а пошкодження виникали лише у м'язових волокнах II типу [2]. У дослідженні [3] встановлено, що алкогольна міопатія була найбільш поширеною, ніж інші захворювання, спричинені алкоголізмом (зокрема, цироз, кардіоміопатія або нейропатія). Розкладання м'язового білка спричинене дією вільних радикалів, які генеруються у значних кількостях в алкоголізованих тканинах. Експерименти на щурах засвідчили, що тривалий прийом алкоголю може зменшити вміст м'язових білків і синтезу білка м'язових волокон II типу, що стимулює подальші дослідження того, як алкоголь змінює функції синтезу білка та шляхів передачі сигналу [4]. Застосування розумного режиму годування алкоголем для тривалого введення показує, що м'язова маса волокон II типу у піддослідних щурів менша, ніж у контрольної групи тварин [5]. Також помітні зміни в РНК м'язів щурів за тривалого вживання алкоголю, що також здатне порушити синтезу м'язового білка [6].

Дослідження дії такого потужного антиоксиданта як C_{60} -фуллерен [7, 8] на динамічні параметри скорочення пошкоджених м'язів виявили значний позитивний терапевтичний ефект [9, 10]. Показано, що C_{60} -фуллерен може відновити атрофію скелетних м'язів і втому, викликані певними захворюваннями [11, 12]. Однак у аналізі такої складної та поліорганної патології як алкогольна міопатія на одержані результати впливає ціла низка чинників, зміна яких може бути не пов'язана з використанням тера-

певтичним агентом. Оскільки динаміку скорочення м'яза визначають специфічні механізми взаємодії мотонейронних пулів (через активацію мотонейронів та взаємодій актинових і міозинових міофіламентів), патології різної генези здатні впливати на весь ланцюг процесу скорочення [13, 14]. У формуванні макропоказників нервово-м'язової активності за розвитку міопатій бере участь велика кількість надзвичайно складних і часто нестаціонарних процесів. Вплив на ці процеси патологічних чинників призводить або до повної дисфункції цих параметрів, або до їхнього розсинхронізування. Відтак, цілий м'яз як динамічна система не в змозі адекватно реалізовувати пули нейронної активності, які надходять із ЦНС. Характер і рівень таких дисфункцій напряму пов'язаний із рівнем розвитку патологічних процесів в організмі, аналізу багатьох з яких наразі може бути проведено виключно на феноменологічному рівні.

За розвитку патологічних станів у м'язовій системі часові параметри проведення стимуляційних пулів по аксонах не є постійними. Дослідження часових затримок проведення імпульсів за розвитку м'язових патологій уможливорює оцінити рівень патологічних змін у нервово-м'язових препаратах за тривалих статичних реакцій м'язової системи [15]. Таким чином, аналіз змін часу початку силової відповіді м'яза хронічно-алкоголізованих тварин, викликаній послідовними стимулювальними пулами [16], уможливила оцінити як тяжкість перебігу алкогольної міопатії, так і терапевтичну ефективність використаного антиоксиданту — C₆₀-фуллерену.

2. МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ

Експерименти проводили на 70 щурах-самцях лінії Wistar віком у 3 місяці масою у 170 ± 5 г. Протокол дослідження був затверджений комісією з питань біоетики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно з правилами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» і нормами біомедичної етики, згідно із Законом України № 3446-IV від 21.02.2006 р. (м. Київ) «Про захист тварин від жорстокого поводження» під час проведення медико-біологічних досліджень.

Анестезію тварин здійснювали внутрішньочеревним введенням нембуталу (40 мг/кг). Стандартна підготовка включала канюлювання (*a. carotis communis sinistra*) для вимірювання тиску та ламінектомію на рівні поперекового відділу спинного мозку. *Muscle soleus* звільняли від оточуючих тканин, у дистальній частині перерізували його сухожильну частину упоперек. Для підгото-

вки до модульованої стимуляції еферентів у сегментах L4–L5 перерізали вентральні корінці безпосередньо в місцях їхнього виходу зі спинного мозку. Дослідження динамічних параметрів м'язового скорочення проводили за використання методи модульованої стимуляції еферентів [17]. Стимуляцію еферентів здійснювали електричними імпульсами тривалістю у 2 мс, сформованими за допомогою генератора імпульсів. Контроль зовнішнього навантаження на м'яз здійснювали за допомогою системи механостимуляторів. Значення сили скорочення м'яза вимірювали за допомогою тензодатчиків [18].

Для одержання водного розчину C₆₀-фуллеренів змішували насичений розчин C₆₀-фуллерену в толуолі (чистота > 99,5%), де його концентрація відповідає максимальній розчинності $\cong 2,9$ мг/мл, і такий же об'єм дистилату у відкритому стакані [19, 20]. Утворені водні фази піддавали дії ультразвуку. Одержаний водний колоїдний розчин C₆₀-фуллеренів за вихідної концентрації у 0,15 мг/мл був стабільним упродовж 18 місяців за температури у +4°C.

Тварини, відібрані для експерименту, були розділені на 7 експериментальних груп: інтактні тварини, алкоголізовані тварини з тривалістю алкоголізації у 2, 4 та 6 місяців і такі ж групи з терапевтичним введенням C₆₀-фуллерену. Водний розчин C₆₀-фуллерену у дозі 1 мг/кг вводили тваринам внутрішньочеревно упродовж п'ятих останніх днів алкоголізації.

У літературі описано декілька варіантів відтворення моделю експериментально-індукованого алкоголізму у щурів. Нами було обрано методу Халілова–Закіхорджаєва [21], яка є найбільш зручною для індукції хронічної алкогольної інтоксикації у щурів завдяки ефективності способу введення тварині добового об'єму алкоголю та можливості легко його контролювати. Згідно з цією методикою, один раз на добу одержували 40% етиловий спирт (одержаний шляхом розведення 96% етилового спирту («Біо-Фарма ЛТД», Україна) дистильованою водою) з розрахунку подальшого введення тваринам дози у 2 мл/100 г маси. Для визначення середнього індивідуального добового об'єму алкоголю тварин зважували один раз на тиждень кантарними електронними вагами-безміном WH-A08. Для введення 40% етилового спирту використовували металевий катетер. Тварини з контрольної (інтактної) групи аналогічним чином одержували еквівалентний об'єм дистильованої води.

Обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Origin 8.0. Відмінності між експериментальними групами були виявлені за допомогою однофакторної дисперсійної аналізи з подальшим тестом множинного порівняння Бонферроні. Значення $p < 0,05$ вважалися значущими.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Високочастотна стимуляція периферичних аферентів, що формує моносинаптичні контакти з мотонейроном, забезпечує ефективне підсумовування послідовних потенціалів дії та стійку деполяризацію клітинної мембрани. При цьому частота імпульсації визначається середнім рівнем деполяризації мембран і підвищується із зростанням частоти стимуляції.

За розвитку патологічних процесів, пов'язаних з алкогольною міопатією, та застосування безрелаксаційної стимуляції заданої тривалості має місце адаптаційне зменшення часу проведення стимуляційних імпульсів (рис. 1). Зміну цього показника можна

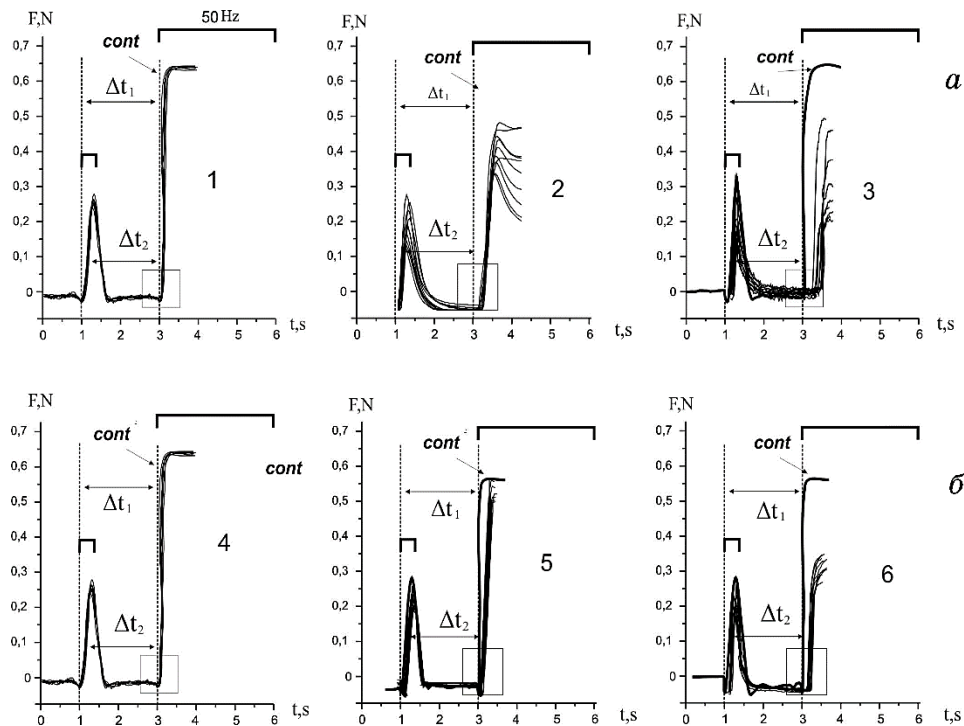


Рис. 1. Зміна часу початку силової відповіді м'яза у щурів з алкогольною міопатією без (а) та за терапевтичного введення водного розчину C₆₀-фуллерену (б), викликана 10 послідовними пулами електростимуляції частотою у 50 Гц: *cont* — механограма групи контрольних щурів; 1, 2, 3 — механограми за 2-, 4- і 6-місячної алкоголізації тварин; 4, 5, 6 — механограми за 2-, 4- та 6-місячної алкоголізації тварин за терапевтичного введення водного розчину C₆₀-фуллерену; Δt₁ — час між двома послідовними пулами стимуляції; Δt₂ — час початку м'язової відповіді на застосовану стимуляцію.¹

вважати характерним маркером наявності патологічних процесів у нервово-м'язовому препараті при застосуванні стимуляційних сигналів, близьких до фізіологічних параметрів. Аналіза змін часу початку силової відповіді *muscle soleus*, викликаних стимуляційним пулом частотою у 50 Гц у щурів з алкогольною міопатією, показала значну затримку часу початку силової відповіді зі зростанням тривалості алкоголізації тварин.

При застосуванні 10 послідовних стимуляційних пулів виявлено незначне збільшення часу початку силових відповідей м'яза за тривалості алкоголізації тварин упродовж 2 місяців від $107 \pm 1\%$ при першому пробігу до $111 \pm 2\%$ при десятому пробігу відповідно (рис. 2). Слід зазначити, що зі збільшенням кількості скорочень цей параметр зростає лише на 3%.

Зі збільшенням тривалості алкоголізації до 4 і 6 місяців цей показник збільшився до $115 \pm 1\%$ (перший пробіг) і $121 \pm 1\%$ (де-

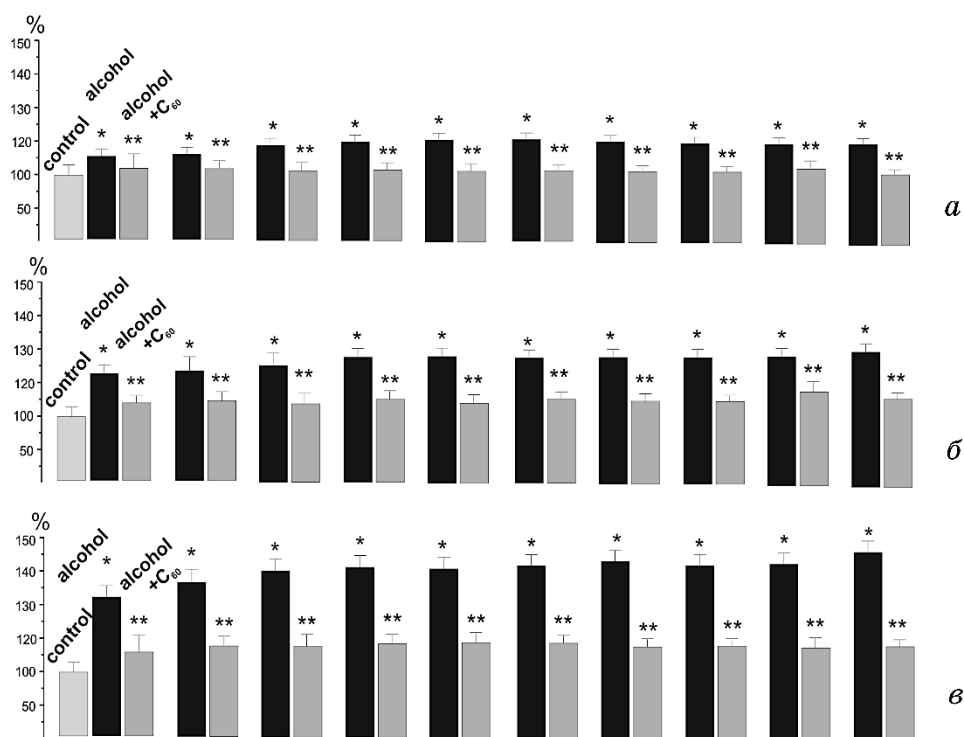


Рис. 2. Зміна часу початку 10 послідовних безрелаксаційних силових відповідей м'яза щурів з алкогольною міопатією тривалістю у 2 (а), 4 (б) та 6 (в) місяців, викликаних послідовними пулами електростимуляції частотою у 50 Гц. Дані представлено у відсотках від контрольних значень, прийнятих за 100%; control — контрольні значення; * $p < 0,05$ щодо групи control; ** $p < 0,05$ щодо групи alcohol.²

сятий пробіг) та $142 \pm 1\%$ і $167 \pm 1\%$ відповідно (рис. 2). З представлених даних видно, що час початку скорочення м'яза лінійно зростає зі збільшенням кількості скорочень. Можна зробити висновки про наявність нейропатичних і міотичних змін, пов'язаних з неможливістю реалізації генерації послідовних 10 стимуляційних імпульсів без істотних фізіологічних порушень міопатичного походження.

За одержаними даними, викликана міопатія призводить до значних дисфункцій при передачі стимуляційного сигналу на ефектор [22, 23]. З наближенням параметрів стимуляції сигналу до фізіологічного рівня дисфункції нейром'язової активності зростають до рівня, здатного порушити загальну динаміку скорочувального процесу. Швидкі процеси збудження скорочувального апарату за тривалої активації м'язових волокон із виникненням міопатичних пошкоджень зазвичай зазнають повільного та стійкого модифікування, яке частково може бути пов'язане з фосфорилуванням легких ланцюгів міозину, розташованих у шийці містка. Більш повільний процес дефосфорилування за тривалої безперервної активації м'язового волокна викликає стійке фосфорилування міозину, що збільшує рухливість містків або змінює їхню орієнтацію [24]. Ці процеси дуже швидкі за нормальних умов і відбуваються майже миттєво. За міопатичних порушень мембранного комплексу вільними радикалами виникає компенсаторна затримка збудження-скорочення міоцитів, рівень якої пов'язаний саме з внутрішньоклітинними патологічними змінами [25].

Таким чином, використання такого маркера як *зміна часу початку силової відповіді м'яза* уможливорює встановити тяжкість перебігу алкоголізації піддослідних тварин і рівень міотичних пошкоджень нервово-м'язового препарату.

Аналіза амплітудно-швидкісних змін силової відповіді активного м'яза дає можливість оцінити ефективність впливу терапевтичних препаратів на ці процеси (рис. 1, б і 2).

За введення водного розчину C₆₀-фуллерену та тривалості алкоголізації тварин упродовж 2 місяців час затримки силової відповіді м'яза збільшився на $4 \pm 1\%$. Слід зазначити, що зі збільшенням кількості скорочень цей параметр не змінювався взагалі. Зі зростанням тривалості алкоголізації до 4 і 6 місяців цей показник збільшився до $107 \pm 1\%$ та $111 \pm 1\%$ відповідно. У цих випадках упродовж усіх 10 безрелаксаційних скорочень час затримки силової відповіді м'яза змінився лише на 2–3% (рис. 2).

Внаслідок розвитку описаних дисфункцій нервово-м'язового комплексу виникає необхідність генерування мотонейронами достатньо потужних динамічних стимуляційних розрядів для відновлення безпомилкової роботи м'язової системи. Таким чином, за одних і тих рівнів стаціонарної фази еферентної команди збіль-

шення тривалости попередньої динамічної компоненти не лише сповільнює виникнення силової відповіді м'яза, але й веде до зменшення максимальної силової генерації [26]. Ці процеси відіграють ключову роль у позиціонувальних рухах кистей і пальців рук. Описані порушення у системі контролю цих процесів здатні викликати серйозні фізіологічні проблеми.

Незважаючи на появу нових експериментальних підходів до аналізу процесів нервово-м'язової регуляції на мікрорівні, традиційні електрофізіологічні моделі з використанням нервово-м'язового препарату мають першочергове значення [27]. Такі дослідження мають проводитися не лише з метою більш точної кількісної аналізи патологій м'язового скорочення, але й для детального вивчення сукупності центральних процесів, які беруть участь у регуляції функцій м'яза.

Проведена аналіза динамічних характеристик різних ланок рухової системи дає уявлення про зміни у динаміці складних рухів, пов'язаних з точністним позиціонуванням суглобів, та її здатності проводити корекцію низхідних рухових команд з адаптаційними процесами у центральних нейронах. Для адекватного розуміння цих змін необхідний комплексний експериментальний підхід з можливістю одночасного контролю різних біомеханічних параметрів з різними амплітудно-часовими інтервалами та лабільною системою зовнішнього подразнення. Лише у цьому випадку з'являється можливість простежити зміни в реакції нервово-м'язових препаратів на стимуляції за розвитку балістичних точністних позиційних рухів, аналіза яких буде важливою для розуміння рівня міопатичних патологій.

Отже, алкогольна міопатія призводить до значних морфологічних і функціональних змін м'язових волокон, причиною яких, на нашу думку, є виснаження клітинних енергетичних субстанцій і зміни концентрації йонів Кальцію у міоплазмі. Внаслідок цього відбувається порушення гомеостазу, втрата йонного градієнту через клітинні мембрани та зростання часу початку силової відповіді м'яза. Патологічні зміни опосередковуються дією активних форм Оксигену, які пошкоджують клітинні компоненти, зокрема сарколеми та мітохондрій, на тлі пригнічення антиоксидантних систем організму. Виражений протекторний ефект водного розчину C_{60} -фуллерену на морфологічні та силові характеристики м'язів алкоголізованих щурів можна пояснити мембранотропними та потужними антиоксидантними властивостями цієї унікальної молекули [7, 8, 28–30].

4. ВИСНОВКИ

Використання стимуляційного маркеру, — зміна часу початку

силової відповіді м'яза, — дає змогу неінвазивною методою визначати рівень міотичних ушкоджень хронічно-алкоголізованих щурів. Аналіза одержаних механограм уможливило оцінити терапевтичний ефект водного розчину C₆₀-фуллерену на процеси м'язового скорочення за розвитку алкогольної міопатії різного ступеня тяжкості. Запропонований методичний підхід може бути корисним при вивченні деградації скоротливої функції м'язів, а також пошуку ефективних метод терапії за порушень роботи опорно-рухового апарату, пов'язаних з міотичними ушкодженнями на тлі алкогольної інтоксикації організму.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА—REFERENCES

1. F. C. Martin and T. J. Peters, *Clin. Sci. (Lond.)*, **68**, No. 6: 693 (1985); [doi:10.1042/cs0680693](https://doi.org/10.1042/cs0680693)
2. V. R. Preedy, K. Ohlendieck, J. Adachi, M. Koll, A. Sneddon, R. Hunter, R. Rajendram, D. Mantle, and T. J. Peters, *J. Muscle Res. Cell Motil.*, **24**, No. 1: 55 (2003); [doi:10.1023/a:1024842817060](https://doi.org/10.1023/a:1024842817060)
3. T. Nakahara, K. Hashimoto, M. Hirano, M. Koll, C. R. Martin, V. R. Preedy, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **285**, No. 6: E1273 (2003); [doi:10.1152/ajpendo.00019.2003](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00019.2003)
4. A. G. Paice, J. E. Hesketh, P. Towner, M. Hirako, T. J. Peters, and V. R. Preedy, *Addict. Biol.*, **8**, No. 1: 97 (2003); <https://doi.org/10.1080/1355621031000069945>
5. O. P. Motuziuk, D. M. Nozdrenko, K. I. Bogutska, O. V. Remeniak, and Yu. I. Prylutskyi, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **17**, No. 1: 207 (2019); <https://doi.org/10.15407/nnn.17.01.207>
6. Y. Sancak, L. Bar-Peled, R. Zoncu, A. L. Markhard, S. Nada, and D. M. Sabatini, *Cell*, **141**, No. 2: 290 (2010); [doi:10.1016/j.cell.2010.02.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.024)
7. I. V. Vereshchaka, N. V. Bulgakova, A. V. Maznychenko, O. O. Gonchar, Yu. I. Prylutskyi, U. Ritter, W. Moska, T. Tomiak, D. M. Nozdrenko, I. V. Mishchenko, and A. I. Kostyukov, *Front. Physiol.*, **9**: 517 (2018); [doi:10.3389/fphys.2018.00517](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00517)
8. O. O. Gonchar, A. V. Maznychenko, N. V. Bulgakova, I. V. Vereshchaka, T. Tomiak, U. Ritter, Yu. I. Prylutskyi, I. M. Mankovska, and A. I. Kostyukov, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**: 2518676 (2018); [doi:10.1155/2018/2518676](https://doi.org/10.1155/2018/2518676)
9. S. Yu. Zay, D. A. Zavodovskiy, K. I. Bogutska, D. N. Nozdrenko, and Yu. I. Prylutskyi, *Fiziol. Zh.*, **62**, No. 3: 66 (2016); [doi:10.15407/fz62.03.066](https://doi.org/10.15407/fz62.03.066)
10. D. M. Nozdrenko, K. I. Bogutska, Yu. I. Prylutskyi, V. F. Korolovych, M. P. Evstigneev, U. Ritter, and P. Scharff, *Fiziol. Zh.*, **61**, No. 2: 48 (2015); [doi:10.15407/fz61.02.048](https://doi.org/10.15407/fz61.02.048)
11. D. M. Nozdrenko, T. Yu. Matvienko, O. V. Vygovska, K. I. Bogutska, P. Yu. Drozd, and Yu. I. Prylutskyi, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **18**, No. 3: 449 (2020); <https://doi.org/10.15407/nnn.18.03.449>
12. D. M. Nozdrenko, O. P. Motuziuk, K. I. Bogutska, V. L. Osetskiy, and Yu. I. Prylutskyi, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **17**, No. 2:

- 399 (2019); <https://doi.org/10.15407/nnn.17.02.399>
13. D. M. Nozdrenko, L. V. Korchinska, and V. M. Soroca, *Ukr. Biochem. J.*, **87**, No. 4: 63 (2015).
 14. O. M. Khoma, D. A. Zavodovs'kyi, D. N. Nozdrenko, O. V. Dolhopolov, M. S. Miroshnychenko, and O. P. Motuziuk, *Fiziol. Zh.*, **60**, No. 1: 34 (2014); <https://doi.org/10.15407/fz60.01.034>
 15. D. N. Nozdrenko, S. M. Berehovyi, N. S. Nikitina, L. I. Stepanova, T. V. Beregova, and L. I. Ostapchenko, *Biomed. Res.*, **29**, No. 19: 3629 (2018); [doi:10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055](https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055)
 16. S. C. Bodine, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **45**, No. 10: 2200 (2013); [doi:10.1016/j.biocel.2013.06.011](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.011)
 17. D. M. Nozdrenko, O. M. Abramchuk, V. M. Soroca, and N. S. Miroshnichenko, *Ukr. Biochem. J.*, **87**, No. 5: 38 (2015); [doi:10.15407/ubj87.05.038](https://doi.org/10.15407/ubj87.05.038)
 18. D. N. Nozdrenko, T. Yu. Matvienko, O. V. Vygovska, V. M. Soroca, K. I. Bogutska, N. E. Nuryshchenko, Yu. I. Prylutskyi, and A. V. Zholos, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **18**, No. 1: 205 (2020); <https://doi.org/10.15407/nnn.18.01.205>
 19. S. V. Prylutska, O. P. Matyshevska, I. I. Grynyuk, Yu. I. Prylutskyi, U. Ritter, and P. Scharff, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **468**, No. 1: 265 (2007); [doi:10.1080/15421400701230105](https://doi.org/10.1080/15421400701230105)
 20. S. Prylutska, S. Politenkova, K. Afanasieva, V. Korolovych, K. Bogutska, A. Sivolob, L. Skivka, M. Evstigneev, V. Kostjukov, Yu. Prylutskyi, and U. Ritter, *Beilstein J. Nanotechnol.*, **8**: 1494 (2017); [doi:10.3762/bjnano.8.149](https://doi.org/10.3762/bjnano.8.149)
 21. M. H. Khalilov and Sh. Ya. Zakikhordzhayev, *Questions of Alcoholism Clinic* (Tashkent: 1983), p. 41.
 22. D. M. Nozdrenko, M. S. Miroshnychenko, V. M. Soroca, L. V. Korchinska, and D. O. Zavodovskiy, *Ukr. Biochem. J.*, **88**, No. 2: 82 (2016); [doi:10.15407/ubj88.02.082](https://doi.org/10.15407/ubj88.02.082)
 23. A. Urbano-Márquez and J. Fernández-Sola, *Muscle Nerve*, **30**, No. 6: 689 (2004); [doi:10.1002/mus.20168](https://doi.org/10.1002/mus.20168)
 24. X. Zhang, S.-Y. Li, R. A. Brown, and J. Ren, *Alcohol*, **32**, No. 3: 175 (2004); [doi:10.1016/j.alcohol.2004.01.005](https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2004.01.005)
 25. D. M. Nozdrenko, S. Yu. Zay, O. P. Motuziuk, K. I. Bogutska, A. V. Ilchenko, and Yu. I. Prylutskyi, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **16**, No. 3: 585 (2018); <https://doi.org/10.15407/nnn.16.03.585>
 26. K. I. Bohuts'ka, Yu. I. Prylutskyi, and D. M. Nozdrenko, *Fiziol. Zh.*, **60**, No. 1: 91 (2014).
 27. D. M. Nozdrenko, T. Yu. Matvienko, K. I. Bogutska, O. Yu. Artemenko, O. V. Ilchenko, and Yu. I. Prylutskyi, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **17**, No. 3: 409 (2019); <https://doi.org/10.15407/nnn.17.03.409>
 28. C. Schuetze, U. Ritter, P. Scharff, A. Bychko, S. Prylutska, V. Rybalchenko, and Yu. Prylutskyi, *Mater. Sci. Engineer. C*, **31**, No. 5: 1148 (2011).
 29. Yu. Prylutskyi, A. Bychko, V. Sokolova, S. Prylutska, M. Evstigneev, V. Rybalchenko, M. Epple, and P. Scharff, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **59**: 398 (2016); [doi:10.1016/j.msec.2015.10.049](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.10.049)
 30. S. V. Prylutska, A. G. Grebinyk, O. V. Lynchak, I. V. Byelinska, V. V. Cherepanov, E. Tauscher, O. P. Matyshevska, Yu. I. Prylutskyi, V. K. Rybalchenko, U. Ritter, and M. Frohme, *Fullerenes, Nanotubes, Car-*

bon Nanostruct., **27**, No. 9: 715 (2019);
<https://doi.org/10.1080/1536383X.2019.1634055>

¹*Taras Shevchenko National University of Kyiv,
64, Volodymyrska Str.,
UA-01601 Kyiv, Ukraine*

²*Lesya Ukrainka Volyn National University,
13, Vohi Ave.,
UA-43025 Lutsk, Ukraine*

³*Bogomolets National Medical University of Kyiv,
13, Taras Shevchenko Blvd.,
UA-01601 Kyiv, Ukraine*

⁴*National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine,
15, Heroiv Oborony Str.,
UA-03041 Kyiv, Ukraine*

¹ **Fig. 1.** Change in the onset time of muscle force response in rats with alcoholic myopathy without (a) and with therapeutic administration of C₆₀ fullerene aqueous solution (b) caused by 10 consecutive pools of electrical stimulation with a frequency of 50 Hz: *cont*—mechanogram of control rats; 1, 2, 3—mechanograms for 2, 4 and 6 months of alcoholization of animals; 4, 5, 6—mechanograms for 2, 4 and 6 months of alcoholization of animals with therapeutic administration of C₆₀ fullerene aqueous solution; Δt_1 —time between two consecutive stimulation pools; Δt_2 —time of the beginning of the muscular response to the applied stimulation.

² **Fig. 2.** Change in the time of onset of 10 consecutive non-relaxation force responses of the muscle of rats with alcoholic myopathy lasting 2 (a), 4 (b) and 6 (c) months caused by consecutive pools of electrical stimulation with a frequency of 50 Hz. Data are presented as a percentage of control values taken as 100%; * $p < 0.05$ relative to the control group; ** $p < 0.05$ relative to the alcohol group.