

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Liakh O. I.: 0000-0003-1539-5407^{BCD}

Tovt-Korshynska M. I.: 0000-0002-8763334X^A

Derbak M. A.: 0000-0003-4791-4080^{EF}

Lazorik M. I.: 0000-0001-5791-4936^E

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють, щодо відсутності конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Лях Олеся Іванівна

Ужгородський національний університет

Адреса: Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 20

Тел.: 0954498248

E-mail: olesya.lyakh@uzhnu.edu.ua

A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 03.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 07.08.2021 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-126-131

УДК 616.831+616.89]-001.-008.9-092

Насібуллін Б. А., Гуца С. Г., Польщаківа Т. В.

УЧАСТЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ МОДЕЛЮВАНІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» (м. Одеса, Україна)

gushchasergey11@gmail.com

В патогенезі посттравматичного стресового розладу (ПТСР), поряд з психофізіологічними факторами, увагу приділяють повторювальним легким закритим черепно-мозковим травмам і змінам в обміні регуляторних молекул – циклу оксиду азоту та сечової кислоти. Метою дослідження було визначити вплив змін показників циклу оксиду азоту і сечової кислоти на стан функціональної активності ЦНС при моделюванні ПТСР у щурів. У білих щурів моделювали ПТСР поєднанням легкої черепно-мозкової травми та іммобілізаційного-холодового стресу. Стан функціональної активності ЦНС оцінювали методом «відкритого поля», структурні зміни в корі головного мозку досліджували на гістологічних препаратах. Біохімічними методами визначали вміст NO_x, сечової кислоти, загального білка крові; в гомогенаті тканини печінки визначали активність Ca/Mg-АТФ-ази та Na/K-АТФ-ази. Було визначено, що застосована модель ПТСР викликає у тварин порушення когнітивних і психо-емоційних показників. Мікроскопічно в корі півкуль мозку, вогнищевих порушень характерних для черепно-мозкової травми не виявлено, однак мають місце дифузні зміни гіпоксичного характеру і різноманітні зміни внутрішньомозкових судин (спазмування, парез, періваскулярні набряки). Ці зміни спостерігаються на тлі зростання вмісту NO_x і сечової кислоти в крові та зниженні активності Ca/Mg- і Na/K-АТФ-аз в гомогенаті печінки. Оскільки NO_x впливає на поведінкові реакції пов'язані з тривожністю, а збільшення вмісту сечової кислоти сприяє утворенню прооксидантних урат-радикалів, збільшення вмісту NO_x негативно впливає на систему транспор-

ту амінокислот. Цьому сприяє інактивація і Ca/Mg- і Na/K-АТФ-аз. В цілому, це створює умови для загибелі ендотеліоцитів і відповідно, до порушення внутрішньомозкової гемодинаміки, що сприяє гіпоксичним змінам нейронального пулу кори. Таким чином, порушення перебігу обміну регуляторних молекул можна розглядати, як механізми патогенезу ураження ЦНС при ПТСР.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, цикл оксиду азоту, сечова кислота, порушення функціональної активності ЦНС.

Зв'язок публікації з плановими науковими дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Розробити систему реабілітації військовослужбовців з різними травмами та захворюваннями в санаторно-курортних умовах із використанням природних лікувальних чинників», номер державної реєстрації № 0120U10162.

Вступ. На сьогоднішній день у світі спостерігається збільшення кількості різних конфліктів, терористичних актів, катастроф та ін., що обумовлює перебування людини у тривалих екстремальних ситуаціях, які провокують виснаження та зриви адаптаційно-приспосувальних можливостей організму і розвиток захворювань та порушень психогенного характеру. Одним з розповсюджених видів такої патології є посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [1, 2, 3].

Згідно із МКХ-10, посттравматичний стресовий розлад виникає як запізніла і/або затяжна реакція на стресову подію або ситуацію (короткочасну або тривалу) виключно загрозливого або катастрофічного

характеру, які в принципі можуть викликати загальний дистрес майже у будь-якої людини (наприклад, природні або штучні катастрофи, бойові дії, нещасні випадки, випадкова присутність на місці насильницької смерті інших, у жертви катувань, тероризму, зґвалтування або іншого злочину). ПТСР розвивається у 20-25% людей, що піддалися стресовій дії, але ще зберегли своє фізичне здоров'я; серед поранених поширеність цих порушень – близько 40% [1, 4].

Уперше такі порушення адаптації, поведінки, розвиток тривожності та амнезії описали у вояків першої світової війни під назвою легка контузія [5]. У подальшому ці порушення визначалися, як синдром втоми [6], а сьогодні – як ПТСР [7, 8]. Широке розповсюдження цього страждання обумовлює необхідність глибокого вивчення його патогенезу. Слід зазначити, що останнім часом поряд з психофізіологічними факторами формування ПТСР велику увагу приділяють повторювальній легкій закритої черепно-мозковій травмі (ПЛЗЧМТ), як важливому патогенетичному фактору [9, 10]. Серед порушень, пов'язаних з ПЛЗЧМТ, особливого значення надають відстроченому порушенню гематоенцефалічного бар'єру і участі в цьому процесі оксиду азоту і його синтетази [11].

Аналіз досліджень останніх років свідчить, що глутамат и оксид азоту (NO) виконує провідну роль у поведінці, пов'язаною з тривогою. Значна роль NO в нейрональній токсичності та у якості нейромоделюатора дозволяє вважати, що нітроергічні шляхи можуть відігравати важливу роль у пов'язаній зі стресом дегенеративній патології гіпокампу та когнітивних дефіцитах [12, 13]. Крім NO, важливою регуляторною молекулою вважається сечова кислота, яка бере участь у діяльності антиоксидантних систем, регуляції білкового та амінокислотного обміну [14]. В даний час привертає все більшу увагу роль сечової кислоти в змінах функцій головного мозку, оскільки було виявлено, що вона безпосередньо бере участь в патогенезі багатьох захворювань людини, включаючи і неврологічні розлади. З одного боку, низький рівень сечової кислоти шкідливий для нейронів, оскільки її індукція знижує антиоксидантну здатність клітини. З іншого боку, високий рівень сечової кислоти призводить до активації запальної реакції і глікозу в гіпокампі при одночасному дефіциті пам'яті, але посиленню когнітивних функцій [15, 16]. Крім того, сечова кислота взаємодіє з циклом оксиду азоту, що підвищує можливість утворення прооксидантних урат-радикалів. Але у доступній науковій літературі, робіт щодо взаємодії цих регуляторних молекул у осіб з ПТСР, ми не зустріли.

Виходячи з вищенаведеного, **мета роботи** – визначити вплив змін показників циклу оксиду азоту і сечової кислоти на стан функціональної активності ЦНС при моделюванні ПТСР у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Експеримент проведено на 24 клінічно здорових білих щурах лінії Вістар аутобредного розведення з масою тіла 190-220 г, отриманих з розплідника ПП «Біомодельсервіс», м. Київ. Під час проведення експерименту тварини знаходилися у віварії ДУ «Укр. НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» м. Одеса при температурі 19-24°C, природному світловому режимі «день-ніч», у пластикових клітках (по 6 тварин у кожній). Доступ тварин до води та їжі був вільний.

Дослідження над тваринами проводились згідно існуючих правових документів [17, 18] та Протоколу № 7 від 15.04.2020 р. з комісії по біоетиці ДУ «Укр. НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України». Методичні прийоми та методики, що було задіяно у дослідженнях, опубліковано у «Посібнику» і затверджено наказом МОЗ України № 692 від 28.09.2009 р. [19, 20].

У відповідності до задач роботи тварин було розділено на 2 групи. Перша група – 10 інтактних тварин (які не піддавалися ніяким впливам), їх дані слугували контролем (за 100% прийнято дані контрольної групи тварин). Друга група – 14 тварин, у яких відтворювали модель ПТСР. Відтворення моделі ПТСР проводили шляхом нанесення щуру, який знаходився під легким ефірним наркозом помірної черепно-мозкової травми (ЧМТ). Для цього щура розміщували у пеналі, де його голова фіксувалася, а зверху, з висоти 65 см по трубіці скидався в умовах вільного падіння напівкруглий циліндр вагою 85 г. Після нанесення ЧМТ у щурів відтворювали іммобілізаційно-холодовий стрес, для чого тварину розміщували у пеналі довжиною 15 см та діаметром 5 см та розташовували у холодильній камері при температурі + 4-6°C на 4 години. Через 7 діб після відтворення ПТСР у тварин проводили комплекс досліджень, який починався з дослідження поведінки та емоційного стану.

Функціональний стан ЦНС оцінювали за змінами локомоторної активності та психо-емоційної активності, для чого використовували загальноприйнятий тест «відкрите поле» [21, 22]. При дослідженні локомоторної активності щурів протоколювали кількість виходів в центр приладу «відкрите поле», кількість та тривалість зупинок – показники рухової активності; кількість перетнутих квадратів, кількість вертикальних стійок та кількість зазірань у норки, що здійснювали щури – трактували як орієнтувально-дослідницької поведінки (ОДП). Особливості емоційного стану тварин визначали за кількістю та тривалістю грумінгу, кількістю болюсів та уринацій. Для кожного окремого щура тривалість тесту «відкрите поле» складала 6 хвилин. Тривалість рухів чи актів, що здійснювали тварини при знаходженні у приладі, визначали у секундах.

Після проведення досліджень у приладі «відкрите поле» тварин виводили з експерименту методом декапітації під ефірним наркозом. При проведенні аутопсії відбирали 3 мл крові для біохімічних досліджень та пластину головного мозку товщиною 1,0-1,5 мм, яку вилучали на рівні брегми. Вилучену пластину мозку фіксували у 4% розчині параформальдегіду до 24 годин, проводили крізь спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. З отриманих блоків виготовляли гістологічні зрізи 7-9 мкм завтовшки, які фарбували гемотаксилін-еозином і толуїдином за методикою Несселя [19]. На отриманих препаратах проводили мікроскопічні дослідження структурних змін мозку.

Біохімічними дослідженнями визначали: рівень NO_x – за методом відновлення нітратів до нітритів за реакцією Грися, вміст загального білку за біуретовим методом; вміст сечової кислоти з застосуванням фосфорно-вольфрамового реактиву; активність Са/Mg-АТФ-ази та Na/K-АТФ-ази у гомогенаті печінки визначали за методом, в основу якого покладено ре-

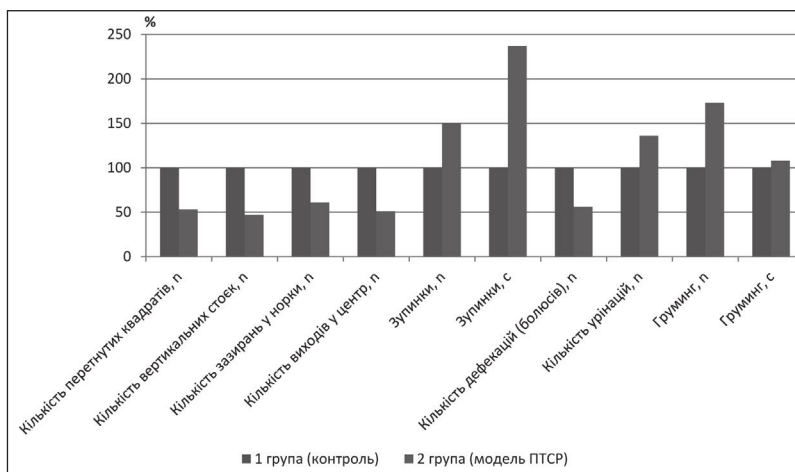


Рисунок 1 – Показники функціонального стану ЦНС та емоційної активності щурів з моделлю ПТСП.

акція неорганічного фосфату з молібдованадатним реактивом.

Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили за допомогою статистичного пакета Statistica 10.0. При всіх засобах обробки статистичного матеріалу достовірними зрушеннями вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження змін в організмі щурів з моделлю ПТСП ми починали з оцінки функціонального стану ЦНС та психо-емоційної сфери. Результати цих досліджень демонструє графік (**рисунок 1**). Але, перш ніж переходити до обговорення матеріалів, вважаємо за необхідне акцентувати увагу на тому факті, що навіть через 7 діб після моделювання ПТСП у щурів зберігається відчуття сильного страху, про що свідчать великі за розміром уринації, які здійснюють тварини в момент їх розміщення у центр приладу «відкрите поле». Розвиток ПТСП у щурів супроводжується двократним зменшенням виходів у центр майданчика та двократним зменшенням кількості перетнутих квадратів, при збільшенні кількості зупинок у 1,5 рази ($p < 0,01$) та збільшенні їх тривалості у 2,3 рази ($p < 0,001$) (**рисунок 1**). Зміна цих показників свідчить про пригнічення рухової активності щурів. Значно знижується і орієнтувально-дослідницька поведінка тварин: практично удвічі знижується кількість зазирань у норки, кількість вертикальних стоек та перетнутих квадратів ($p < 0,001$). У цілому можна говорити, що моделювання ПТСП викликає пригнічення когнітивних функцій ЦНС у піддослідних тварин. При цьому, більш ніж у 1,5 рази ($p < 0,001$), збільшується кількість активів грумінгу (вони мають конвульсивний

характер), але достовірного зростання тривалості грумінгу не спостерігається. Кількість дефекацій достовірно зменшується удвічі ($p < 0,01$) при двократному збільшенні активів уринацій ($p < 0,01$), що свідчить про дисбаланс у психо-емоційній сфері, перезбудження і дезорієнтацію (конвульсивний короткочасний грумінгу чергується з безладним переміщенням по периметру приладу «відкрите поле»).

Визначені зміни у функціональній активності ЦНС і психо-емоційному стані тварин пов'язані зі змінами структурно-функціональної організації кори мозкових півкуль. Слід зазначити, що грубих вогнищевих змін у півкулях мозку, які можливо було б пов'язати з легкою закритістю ЧМТ при макро- та мікроскопічному дослідженні, ми не спостерігали.

Виявлені при мікроскопії зміни мали дифузний характер. Мало місце наявність гангліозно-клітинних розряджень. У (II-III) шарах кори більша частина нейронів з гомогенною цитоплазмою. Ядра дещо збільшені, з нечіткими межами. Частина клітин з чіткими гранулами хроматофільної речовини і середніх розмірів чітко окресленими ядрами. В глибоких шарах кори (IV-V) зустрічаються нейрони з темною гомогенною цитоплазмою та коркотягнутим аксоном. Також має місце нейрофагія і скопичення олігодендрогліоцитів на місці загиблих нейронів. Візуально фіксується збільшення щільності розподілу оліго- і мікрогліоцитів. Звертає увагу різноманіття реакції внутрішньо-мозкових судин. Частина судин звичайного вигляду, помірного кровонаповнення, частина судин спазмована, деякі судини застійно повнокровні. У цілому, визначаються дифузні зміни кори мозку гіпоксичного характеру, які супроводжуються різноманіттям змін внутрішньосудинного руслу.

За проведеними біохімічними дослідженнями виявлено реакцію з боку регуляторних молекул і енергозабезпечення трансмембранного транспорту. **Рисунок 2** демонструє результати цих досліджень.

Моделювання ПТСП у щурів супроводжується достовірним підвищенням вмісту сумарних нітритів/нітратів у крові на 9%. При цьому, збільшується вміст сечової кислоти на 23% ($p < 0,01$). Таке положення може бути пов'язано або з інактивацією циклу азоту, або з пошкодженням ендотеліоцитів. Можливо також, переважання активності катаболічних процесів у клітинах, про що опосередковано свідчить зниження на 10% ($p < 0,01$) вмісту загального білку крові. Що стосується стану системи АТФ-аз, то активність Ca/Mg-АТФ-ази та Na/K-АТФ-ази знижується на 40%, більш того, порушується баланс їхньої активності. Оскільки обидві АТФ-ази пов'язані з енергетичним забезпеченням трансмембранного транспорту в клітинах, можна вважати, що ця складова внутрішньоклітинного метаболізму інактивується, і при цьому порушується його збалансованість.

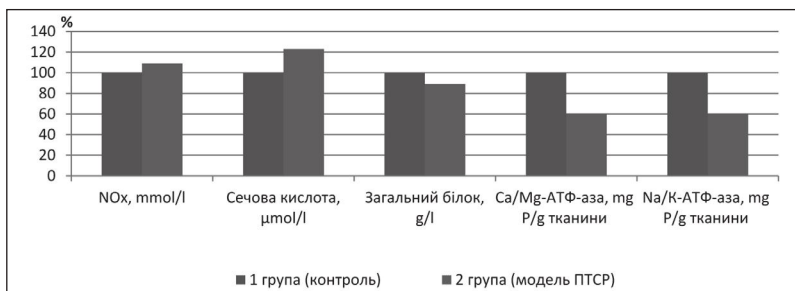


Рисунок 2 – Зміни показників обміну регуляторних молекул і АТФ-аз у щурів з моделлю ПТСП.

Отже, результати досліджень показали, що застосована модель ПТСР викликає у піддослідних тварин порушення когнітивних функцій і психо-емоційного стану близьких до клінічних описів ПТСР у постраждалих в ході бойових дій. Одночасно, у кори півкуль головного мозку визначаються дифузні зміни гіпоксичного характеру, різноманітні зміни внутрішньо-мозкових судин (при цьому вогнищевих змін не спостерігається).

Біохімічно виявлено збільшення вмісту NO_x та сечової кислоти у крові та зниження активності і деякий дисбаланс активності Ca/Mg-АТФ та Na/K-АТФ-аз. Відповідно до даних [12], оксид азоту грає провідну роль у поведінці, пов'язаної з тривогою, тому збільшення вмісту NO_x можливо розглядувати, як патогенетичний механізм зросту турбування у щурів з моделлю ПТСР. Встановлене збільшення вмісту сечової кислоти, можливо обумовлює початок утворення урат-радикалу, який володіє прооксидантними

властивостями. Крім того, сечова кислота активує NO-синтезу (НАДФН-оксидазу), яка інгібує систему А транспорту амінокислот – у підсумку дії цих двох механізмів розвивається загальний окисний стрес та інтенсифікується апоптоз ендотеліоцитів [23]. Посилення загибелі ендотеліоцитів сприяє порушенню діяльності судин мозку (гістологічно встановлене різноманіття змін судин), а це у сукупності з інактивцією системи АТФ-аз може погіршувати кисень-субстратне забезпечення діяльності мозку і сприяти його дифузному гіпоксичному пошкодженню.

Висновки. Таким чином, порушення перебігу обміну регуляторних молекул можна розглядати, як механізми патогенезу ураження ЦНС при ПТСР.

Перспективи подальших досліджень. Визначені патогенетичні механізми пошкодження мозку при ПТСР можуть бути використані як теоретичні засади для розробки адекватних методів корекції ПТСР.

Література

- Hoppen TH, Morina N. The prevalence of PTSD and major depression in the global population of adult war survivors: a meta-analytically informed estimate in absolute numbers. *Eur J Psychotraumatol.* 2019;10(1):1578637. DOI: 10.1080/20008198.2019.1578637.
- Abu-El-Noor NI, Abu-El-Noor MK. Four Years After the 2014 War Against Gaza Strip, Post-Traumatic Stress Disorder Among People Who were Forced to Leave their Homes During the War: A Cross-Sectional Study. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research.* 2020;26(3):19905. DOI: 10.26717/BJSTR.2020.26.004342.
- Kut'ko II, Panchenko OA, Linev AN. Posttraumaticheskoye stressovoye rasstroystvo u perenesshikh vooruzhennyi konflikt. *Klinicheskaya dinamika, diagnostika, lecheniye i reabilitatsiya. Ukraïns'kiy medichniy chasopis.* 2016;1(111):24-27. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2016_1_7. [in Russian].
- Zlyvkov VL, Lukomska SO, Fedan OV. Psykhodiagnostyka osobystosti u kryzovykh zhyttievkykh sytuatsiiakh. Kyiv: Pedahohichna dumka; 2016. 219 s. [in Ukrainian].
- Jone E, Wessely S. Battle for the mind: World War 1 and the birth of military psychiatry. *The Lancet.* 2014;38(9955):1708-1714. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61260-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61260-5).
- Fernández AA, Martín ÁP, Martínez MI, Bustillo MA, Hernández FJB, Cruz Labrado J, et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry.* 2009;9:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-S1-S1>.
- Pols H, Oak S. War & military mental health: the US psychiatric response in the 20th century. *Am J Public Health.* 2007;97(12):2132-2142. DOI: 10.2105/AJPH.2006.090910.
- Dieter JN, Engel SD. Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder: Comorbid Consequences of War. *Neurosci Insights.* 2019;14:1179069519892933. DOI: 10.1177/1179069519892933.
- Glaesser J, Neuner F, Lütgehetmann R, Schmidt, Elbert T. Posttraumatic Stress Disorder in patients with traumatic brain injury. *BMC Psychiatry.* 2004;4:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-5>.
- Petrie EC, Cross DJ, Yarnyk VL, Richards T, Martin NM, Pagulayan K, et al. Neuroimaging, behavioral, and psychological sequelae of repetitive combined blast/impact mild traumatic brain injury in Iraq and Afghanistan war veterans. *J. Neurotrauma.* 2014;31(5):425-436. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2952>.
- Logsdon AF, Schindler AG, Meabon JS, Yagi M, Herbert MJ, Banks WA, et al. Nitric oxide synthase mediates cerebellar dysfunction in mice exposed to repetitive blast-induced mild traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2020;10:9420. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66113-7>.
- Oosthuizen F, Wegener G, Harvey BH. Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005;1(2):109-123. DOI: 10.2147/ndt.1.2.109.61049.
- Zhu X, Dong J, Han B, Huang R, Zhang A, Xia Z, et al. Neuronal Nitric Oxide Synthase Contributes to PTZ Kindling-Induced Cognitive Impairment and Depressive-Like Behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* 2017;11:203. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00203>.
- El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):487-493. DOI: 10.1016/j.jare.2017.03.003.
- Fang P, Li X, Luo JJ, Wang H, Yang XF. A Double-edged Sword: Uric Acid and Neurological Disorders. *Brain Disord Ther.* 2013;2(2):109. DOI: 10.4172/2168-975X.1000109.
- Shao X, Lu W, Gao F, Li D, Hu J, Li Y, et al. Uric Acid Induces Cognitive Dysfunction through Hippocampal Inflammation in Rodents and Humans. *J of Neuroscience.* 2016;36(43):10990-11005. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1480-16.2016.
- European Communities. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Communities.* 2010;276:33-79.
- Normatyvno-dyrektyvni dokumenty Ministerstva osviti i nauki, molodi ta sportu Ukrainy vid 01.03.2012 № 249 «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja naukovimi ustanovami doslidiv, eksperimentiv na tvarinah». Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>. [in Ukrainian].
- Aleksyeyenko NO, Pavlova OS, Nasibullin BA, Ruchkina AS. Posibnyk z metodiv doslidzhen' pryrodnykh ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv: mineral'ni pryrodni likuval'no-stolovi ta likuval'ni vody, napoyi na yikh osnovi; shtuchno-mineralizovani vody; peloyidy, rozsoły, hlyny, vosky ta preparaty na yikhniy osnovi. Ch. 3. Eksperymental'ni ta klinichni doslidzhennya. Odesa; 2002. 120 s. [in Ukrainian].
- Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy [Internet]. Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.09.2009 № 692 «Pro zatverdzhennja metodichnih rekomendacij z metodiv doslidzhen' biologichnoi dii prirodnih likuval'nih resursiv ta preformovanih likuval'nih zasobiv». Dostupno: . [in Ukrainian].
- Walsh RN, Cummings RA. The open-field test: A critical Review. *Psychological Bulletin.* 1976;83(3):482-504.
- Daniel FD, Yogesh AD, Ephrem E, Harald H, Gert L, Volker K. Individual Differences in Male Rats in a Behavioral Test Battery: A Multivariate Statistical Approach. *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* 2017;11:26. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00026.
- Zolotukhyn PV, Chmikhalo VK, Makarenko MS, Korinskaya SA, Lebedeva YUA, Kuz'minova ON, et al. Polozhytelny kontur mochevoi kysloty, homotsysteina, NOKh y khor: nefrolohicheskye aspekty. *Nefrolohya.* 2014;18(6):16-22. Dostupno: <https://cyberleninka.ru/article/n/polozhitelnyy-kontur-mochevoy-kisloty-gomotsisteina-nokh-i-xor-nefrolohicheskie-aspekty>. [in Russian].

УЧАСТЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ МОДЕЛЮВАНІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

Насібуллін Б. А., Гушча С. Г., Польщаківа Т. В.

Резюме. Останнім часом в патогенезі посттравматичного стресового розладу (ПТСР), поряд з психофізіологічними факторами, велику увагу приділяють повторювальним легким закритим черепно-мозковим травмам і звертають увагу на зміни в обміні регуляторних молекул – на цикл оксиду азоту та обмін глутамату. З функціонуванням циклу оксиду азоту тісно пов'язаний обмін сечової кислоти. Однак, в доступній науковій літературі, досліджень щодо взаємних змін цих регуляторних молекул у осіб з ПТСР ми не зустріли.

Мета дослідження – визначити вплив змін показників циклу оксиду азоту і сечової кислоти на стан функціональної активності ЦНС при моделюванні ПТСР у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Робота виконана на білих щурах лінії Вістар аутбредних розведення. У білих щурів моделювали ПТСР поєднанням легкої черепно-мозкової травми та імобілізаційного-холодового стресу. Стан функціональної активності ЦНС оцінювали методом «відкритого поля», структурні зміни в корі головного мозку досліджували на гістологічних препаратах. Біохімічними методами визначали вміст NO_x, сечової кислоти, загального білка крові; в гомогенаті тканини печінки визначали активність Ca/Mg-АТФ-ази та Na/K-АТФ-ази.

Результати. Застосована модель ПТСР викликає у піддослідних тварин порушення когнітивних і психо-емоційних показників, близьких до описуваних у осіб з ПТСР. Мікроскопічно в корі півкуль мозку, вогнищевих порушень характерних для черепно-мозкової травми не виявлено, однак мають місце дифузні зміни гіпоксичного характеру і різноманітні зміни внутрішньомозкових судин (спазмування, парез, периваскулярні набряки). Ці зміни спостерігаються на тлі зростання вмісту NO_x і сечової кислоти в крові та зниженні активності Ca/Mg- і Na/K-АТФ-аз в гомогенаті печінки.

Висновки. Оскільки NO_x впливає на поведінкові реакції пов'язані з тривожністю, а збільшення вмісту сечової кислоти сприяє утворенню прооксидантних урат-радикалів (саме при наявності підвищеної кількості NO_x), збільшення вмісту NO_x негативно впливає на систему транспорту амінокислот. Цьому сприяє інактивація і Ca/Mg- і Na/K-АТФ-аз. В цілому, це створює умови для загибелі ендотеліоцитів і відповідно, до порушення внутрішньомозкової гемодинаміки, що сприяє гіпоксичним змінам нейронального пулу кори. Вочевидь, порушення перебігу обміну регуляторних молекул можна розглядати, як механізми патогенезу ураження ЦНС при ПТСР.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, цикл оксиду азоту, сечова кислота, порушення функціональної активності центральної нервової системи.

PARTICIPATION OF NITROID OXIDE AND URIC ACID IN THE FORMATION OF IMPAIRMENTS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE MODELING OF POST TRAUMATIC STRESS DISORDER

Nasibullin B. A., Gushcha S. G., Polshchakova T. V.

Abstract. Recently, in the pathogenesis of post-traumatic stress disorder (PTSD), along with psychophysiological factors, much attention is paid to repeated light closed craniocerebral injuries, and attention is paid to changes in the metabolism of regulatory molecules – the nitric oxide cycle and glutamate metabolism. The metabolism of uric acid is closely related to the functioning of the nitric oxide cycle. However, in the available scientific literature, we did not find studies on the mutual changes of these regulatory molecules in persons with PTSD.

The study aimed to determine the effect of changes in the indicators of the cycle of nitric oxide and uric acid on the state of the functional activity of the central nervous system in modeling PTSD in rats.

Materials and methods. The work was performed on white rats of the Wistar line of outbred breeding. PTSD was modeled in rats by a combination of mild traumatic brain injury and immobilization-cold stress. The state of the functional activity of the central nervous system was assessed by the "open field" method, structural changes in the cerebral cortex were studied using histological preparations. Biochemical methods were used to determine the content of NO_x, uric acid, total blood protein; the activity of Ca/Mg-ATP-ase and Na/K-ATP-ase was selected in the liver tissue homogenate.

Results. The applied model of PTSD causes disturbance of cognitive and psycho-emotional indicators in experimental animals, similar to those described in persons with PTSD. Microscopically, in the cerebral cortex, focal disorders characteristic of traumatic brain injury were not revealed; however, there are diffuse changes of a hypoxic nature and various modifications in intracerebral vessels (spasm, paresis, perivascular edema). These changes are observed against the background of an increase in the content of NO_x and uric acid in the blood and a decrease in the activity of Ca/Mg- and Na/K-ATP-ases. **Conclusions.** Since NO_x affects behavioral reactions associated with anxiety, and an increase in the uric acid content promotes prooxidant urate radicals (precisely in the presence of an increased amount of NO_x), an increase in NO_x negatively affects the amino acid transport system. This is facilitated by the inactivation of both Ca/Mg- and Na/K-ATP-ases. In general, this creates conditions for the death of endothelial cells and, accordingly, to a violation of intracerebral hemodynamics, contributes to hypoxic changes in the neuronal pool of the cortex.

Conclusions. Obviously, impaired metabolism of regulatory molecules can be considered a mechanism of CNS damage pathogenesis in PTSD.

Key words: post-traumatic stress disorder, nitric oxide cycle, uric acid, central nervous system dysfunction.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Nasibullin B. A.: 0000-0003-3963-2374 ^{ADEF}

Gushcha S. G.: 0000-0003-3097-5258 ^{BE}
Polshchakova T. V.: 0000-0002-4403-6334 ^C

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Гуца Сергій Геннадійович

Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України»

Адреса: Україна, 650014, м. Одеса, пров. Лермонтовський 6

Тел.: 0956262722

E-mail: gushchasergey11@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Дельва М. Ю.

Стаття надійшла 10.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 16.08.2021 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-131-136

УДК 616.832-004.2-092.9:615.212.3

*Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В., Великородна-Танасійчук О. В.,
Баклунов В. В., Адегова Л. Я., *Грузд В. В.

ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИНОЦИЦЕПЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕКВІВАЛЕНТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України» (м. Дніпро, Україна)

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)

nefedov2406@gmail.com

Для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують неопіодні анальгетики, в тому числі нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) та анальгетики-антипіретики. Зазвичай їх призначають для лікування ноцицептивних больових синдромів, проте вони можуть бути ефективними і при невропатичних болях (ломоті, статичній гіпералгезії, больовому синдромі при розсіяному склерозі), що визначає наукову та практичну значимість системних порівняльних фармакологічних досліджень механізмів активності лікарських засобів (в т.ч. беззаспокійливої терапії) і створює теоретичні передумови оптимізації фармакотерапії болю у хворих при різних нозологіях. Результатами порівняльного аналізу було встановлено, що для медикаментозної корекції больового синдрому за умов демієлінізуючої патології на фоні базової терапії метилпреднізолоном в якості беззаспокійливих засобів доцільно рекомендувати мелоксикам, лорноксикам та кеторолак.

В представленій комбінації «метилпреднізолон-мелоксикам» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетичних стадій. Суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає підвищений ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і біосинтезу циклооксигенази (виразки шлунково-кишкового тракту), однак синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози інгредієнтів, що входять до комбінації препаратів.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, розсіяний склероз, знеболення, нестероїдні протизапальні засоби.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. В рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку за умов патологічних станів» (ДР № 0114U000935) вивчались особливості беззаспокійливої терапії за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу (ЕЕРС).

Вступ. Сучасні стандарти вважають біль однією з найбільш актуальних медичних та соціально-економічних проблем сьогодення. Виконуючи сигнальну функцію, біль, перш за все, «попереджає» організм про небезпеку та захищає його від можливих надмірних пошкоджень. Однак, набуваючи затяжного, виснажливого характеру, біль перетворюється в джерело обтяжливих відчуттів, викликаючи цілий каскад дезадаптивних реакцій.

Традиційно для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують неопіодні анальгетики, в тому числі нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) та анальгетики-антипіретики [1]. Зазвичай їх призначають для лікування ноцицептивних больових синдромів, проте вони можуть бути ефективними і при невропатичних болях (ломоті, статич-