

УДК 616.441:599.323.4:615.459; 616.61;616.8-06:616.1
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10888607>

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ НІТРАТЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ НА ТЛІ ГІПЕРТИРЕОЗУ

**Шнайдер С.А.¹, Гавриченко Д.Г.², Комлевой О.М.², Федоренко Т.В.²,
Гончарова Л.В.², Дімова А.А.²**

¹ДУ «Інститут Стоматології та Щелепно-Лицевої Хірургії» НАМН України

²Одеський національний медичний університет
e-mail: androdental@gmail.com

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НИТРАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧНОМ СТРЕССЕ НА ФОНЕ ГИПЕРТИРЕОЗА

**Шнайдер С.А.¹, Гавриченко Д.Г.², Комлевой А.Н.², Федоренко Т.В.²,
Гончарова Л.В.², Димова А.А.²**

¹ГУ «Институт Стоматологии и Челюстно-Лицевой Хирургии» НАМН Украины

²Одесский национальный медицинский университет

NITRATERGIC SYSTEM PATHOGENETIC ROLE IN EXPERIMENTAL CHRONIC STRESS ON THE BACKGROUND OF HYPERTHYROIDIS

**Shnaider S.A.¹, Gavrichenko D.G.², Komlevoi O.M.², Fedorchenko T.V.²,
Goncharova L.V.², Dimova A.A.²**

¹SU "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery" of National Academy of
Sciences of Ukraine

²Odesa National Medical University

Summary/Резюме

Constant long-term exposure to stress factors of supra-threshold intensity significantly limits the energy reserves of the human body for an adequate response. Iodide-containing thyroid hormones can provide an energy resource for a certain time to ensure a stress response. We were interested in the mechanisms of response to chronic stress that developed in conditions of thyroid gland hyperfunction, in terms of the nitratergic system, which is known to be involved in numerous physiological and pathophysiological processes, likely involvement in this pathophysiological reaction mediating. *The purpose* of the work is to determine the nitratergic system pathogenetic role in conditions of experimental chronic unpredictable stress in rats with thyroid gland hyperfunction. The authors studied the nitrites and nitrates content and the NO-synthase activity in rats' blood in the dynamics of chronic unpredictable stress against the background of the thyroid gland hyperfunction. The authors proved the nitratergic system activation in rats with chronic unpredictable stress against the background of hyperthyroidism, which indicates its involvement in chronic stress mediating with increased thyroid gland functional activity. NO-synthase system activation was confirmed by nitrogen-containing compounds level increase and key enzyme for nitric oxide synthesis – NO-synthase activation. NO-synthase block contributed to a slowdown in nitratergic system activation in the model conditions. The authors consider the data obtained to be an experimental evidence of nitratergic system involvement into the pathophysiological mechanisms of chronic stress against the background of

hyperthyroidism and the reasonability of NO-synthase blocker including into the complex pathogenetically oriented pharmacological correction of this pathological condition.

Key words: *chronic stress, thyroid gland, hyperthyroidism, nitratergic system, NO-synthase, pathophysiological mechanisms, pathogenetically oriented pharmacological correction*

Постійний тривалий вплив стресових чинників надпорогової інтенсивності суттєвим чином лімітує енергетичні резерви організму людини для формування адекватної реакції у відповідь. При цьому йод-вмісні гормони щитоподібної залози певний час можуть надавати енергетичний ресурс для забезпечення стресової реакції. Нас зацікавили механізми реакції у відповідь при хронічному стресі, який відбувається при гіперфункції щитоподібної залози, в аспекті ймовірного залучення до опосередкування зазначеної патофізіологічної реакції нітратергічної системи, активність якої опосередковує численні фізіологічні та патофізіологічні процеси. Метою роботи є визначення патогенетичної ролі нітратергічної системи за умов експериментального хронічного непередбачуваного стресу у щурів з гіперфункцією щитоподібної залози. Автори дослідили вміст нітритів і нітратів та активність NO-синтази у крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу на тлі гіперфункції щитоподібної залози. Автори довели, що у щурів із хронічним непередбачуваним стресом на тлі гіпертиреозу відбувається активація нітратергічної системи, що свідчить про її залучення до опосередкування перебігу хронічного стресу при підвищеній функціональній активності щитоподібної залози. Активація системи NO-синтази підтверджувалося збільшенням концентрації азот-вмісних сполук та активацією ключового ферменту синтезу окису азоту NO-синтази, Блокада синтезу NO-синтази спричинила уповільнення активації нітратергічної системи за вказаних модельних умов. Отримані дані автори вважають експериментальним доказом залучення нітратергічної системи до опосередкування патофізіологічних механізмів хронічного стресу на тлі гіпертиреозу та доцільності включення до складу комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції зазначеного патологічного стану блокатора активності NO-синтази.

Ключові слова: *хронічний стрес, щитоподібна залоза, гіпертиреоз, нітратергічна система, NO-синтаза, патофізіологічні механізми, патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція*

Постоянное длительное воздействие стрессовых факторов надпороговой интенсивности значительно лимитирует энергетические резервы организма человека для формирования адекватной ответной реакции. При этом йод-содержащие гормоны щитовидной железы определенное время могут предоставлять энергетический ресурс для обеспечения стрессовой реакции. Нас заинтересовали механизмы ответной реакции при хроническом стрессе, развившемся на фоне гиперфункции щитовидной железы, в аспекте вероятного привлечения к опосредованию указанной патофизиологической реакции нитратергической системы, которая участвует в многочисленных физиологических и патофизиологических процессах. Целью работы является определение патогенетической роли нитратергической системы в условиях экспериментального хронического непредсказуемого стресса у крыс с гиперфункцией щитовидной железы. Авторы исследовали содержание нитритов и нитратов и активность NO-синтазы в крови крыс в динамике хронического непредсказуемого стресса на фоне гиперфункции щитовидной железы. Авторы доказали, что у крыс с хроническим непредсказуемым стрессом на фоне гипертиреоза происходит актива-

ция нитратергической системы, что свидетельствует о её вовлечении в опосредование хронического стресса при повышенной функциональной активности щитовидной железы. Активация системы NO-синтазы подтверждалось увеличением концентрации азотсодержащих соединений и активацией ключевого фермента синтеза оксида азота NO-синтазы. Блокада синтеза NO-синтазы способствовала замедлению активации нитратергической системы при указанных модельных условиях. Полученные данные авторы считают экспериментальным доказательством вовлечения нитратергической системы в патофизиологические механизмы хронического стресса на фоне гипертиреоза и целесообразности включения в состав комплексной патогенетически обоснованной фармакологической коррекции указанного патологического состояния блокатора активности NO-синтазы.

Ключевые слова: хронический стресс, щитовидная железа, гипертиреоз, нитратергическая система, NO-синтаза, патофизиологические механизмы, патогенетически обоснованная фармакологическая коррекция

Актуальність всебічного дослідження впливу стресового чинника на організм людини є зрозумілою [11, 17, 24, 29]. Не обмежуючись звичайним підходом до даної проблеми, акцентуємо увагу на наступних її аспектах, які, потребують першочергової уваги фахівців відповідних галузей медичної науки та науковців експериментальних лабораторій, та суттєвим чином детермінують характер стресових реакцій, які відбуваються в біологічному організмі у відповідь на вплив численних за своєю натурою та етіологією стресових чинників. Фахівців суттєво непокоїть вираження розширення етіології стресового чинника; вплив на організм людини декількох стресових чинників, що значно підсилює вираженість стресового впливу; більша експозиція дії стресових чинників – ми вважаємо доцільним це визначити як «хронізацію» стресового процесу; більший за вираженістю стресовий вплив, який ми визначаємо як суттєво збільшену амплітуду стресового збудження, що відомо у фундаментальній науці як вплив надпорогової інтенсивності [8, 22].

Наведене вище характеризує зовнішній бік проблеми, яка розглядається. Щодо внутрішнього аспекту даної проблеми, то варто відзначити, що постійний останнім часом тривалий вплив стресових чинників надпорогової інтенсивності суттєвим чином лімітує енерге-

тичні резерви організму людини для формування адекватної реакції у відповідь [17, 22]. Слід також прийняти до уваги ймовірність впливу стресових чинників та формування хронічного стресу в осіб зі вже сформованим патологічним станом, що, по-перше, значно змінює реакцію у відповідь на вплив подразнюючого чинника, та, по-друге, може виступити в якості «тригерного чинника» розвитку подальшого ланцюга патофізіологічних реакцій, спрямованих на прогресування патологічного процесу та формування коморбідної патології [1, 22].

Отже, в якості аксіоми сьогодення слід визнати, що навіть поодинокий стресовий чинник завжди активує стреслімітуючі системи біологічного організму, який вже підпав під дію певного патологічного процесу з притаманними для нього патофізіологічними, патобіохімічними, патоморфологічними корелятами. І враховуючи теперішній хронічний характер стресового впливу, нас цікавить ймовірно залучення внутрішніх органів до опосередкування стресової реакції організму у відповідь, рівно як і механізми сформованої стрес-спричиненої хронічної реакції.

В разі хронічного стресового впливу, виходячи з фундаментальних уявлень, активності катехоламінергічної та кортикостероїдної систем буде недостатньо для формування реакції організму у

відповідь [11, 13, 24]. Відомо, що йод-вмісні гормони щитоподібної залози також певний час можуть надавати енергетичний ресурс для забезпечення стресової реакції [17, 22]. Відомо, що зважаючи на початковий функціональний стан щитоподібної залози, ймовірним є її гіпо- або гіперактивація при хронічному стресовому впливі [7, 26]. Нас зацікавили механізми реакції у відповідь при хронічному стресі, який відбувається при гіперфункції щитоподібної залози, в аспекті ймовірного залучення до опосередкування зазначеної патофізіологічної реакції нітратергічної системи, активність якої опосередковує численні фізіологічні та патофізіологічні процеси [9, 12, 20, 21].

Метою дослідження є визначення патогенетичної ролі нітратергічної системи за умов експериментального хронічного непередбачуваного стресу у щурів з гіперфункцією щитоподібної залози.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 140 статевозрілих білих щурах-самцях, що утримувалися на стандартній дієті віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Гіпертиреоз у щурів відтворювали шляхом щоденного перорального введення тироксину (0.5 мг/кг, "Berlin-Chemie AG", Німеччина, при розчиненні у питній воді) протягом 14 діб [10].

Хронічний непередбачуваний стрес у щурів з гіпертиреозом відтворювали протягом 4 тижнів, змінюючи вид стре-

сорного впливу та час його нанесення [25]. Стресорні подразники наносили щурам один раз на добу в різні інтервали часу від 08.00 до 18.00. Особливістю моделі є непередбачуваний характер нанесення стресового впливу протягом 7 діб. На 1-й добі тварин розташовували на підведеному обмеженому сухому майданчику (20x30 см), який містили в центрі басейну з холодною водою $T = 8-10^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год. На 2-й добі тварин іммобілізували в плексігласовому пеналі протягом 1 год. На 3-й добі щурів протягом 5 хв підвішували за шийну складку. На 4-й добі тварин протягом 1 год розташовували клітині з підлогою, залитою холодною водою $T = 8-10^{\circ}\text{C}$. На 5-й добі - депривація їжі та води (на 12 год, з вечора до ранку). На 6-й добі тварин містили в клітині, яку нахилили під кутом 45° (на 12 год, з вечора до ранку). На 7-й добі щурів не піддавали стресовому впливу.

На 7-й, 14-й, 21-й, 28-й і 35-й добах дослідів в крові експериментальних тварин визначали концентрацію метаболітів NO – нітритів (NO_2) і нітратів (NO_3), а також активність ключового ферменту синтезу NO – NO-синтази. Оскільки NO_2 є нестійким аніоном і легко окислюється до NO_3 , для визначення суми метаболітів нітрат-іон відновляли за допомогою металічного кадмію, імпрегнованого міддю, до нітрит-іона, вміст якого визначали за допомогою реактиву Грейса [14].

Активність NO-синтази визначали за різницею концентрації нітрит-іонів до та після інкубації сироватки крові у середовищі з L-аргініном та NADPH [15]. Для оцінки активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) використовували розчин гідрохлориду аміногуанідину (1%; "Sigma-Aldrich", США). Активність індукбельного різновиду NO-синтази (iNOS) визначали за різницею активностей NO-синтази та ендотеліальної NO-синтази.

В окремих групах щурів одноразово за 30 хв до початку першого стресового впливу вводили NG-нітро-L-аргінин,

який є інгібітором активності NO-синтази. NG-нітро-L-аргінін (в/очер, 20 мг/кг; "Sigma-Aldrich") розчиняли у 0.9% фізіологічному розчині.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Через 7 діб з моменту початку відтворення хронічного непередбачуваного стресу в крові щурів з гіпертиреозом концентрація азот-вмісних сполук дорівнювала 7.19 ± 0.67 ммоль/л, що виявилось в 1.7 рази більше при порівнянні з аналогічним показником у інтактних

щурів ($p < 0.05$; табл. 1). В цей час активність NO-синтази вдвічі перевищувала нормальну величину ($p < 0.05$), активність iNOS втричі перевищувала відповідний показник при контрольних вимірюваннях ($p < 0.01$), а активність eNOS виявилась вдвічі менше, ніж в контролі ($p < 0.01$).

Аналогічна динаміка змін досліджуваних показників, яка характеризувалася суттєвим збільшенням вмісту нітратів/нітритів, зростанням активності загальної та індукційної NO-синтази разом зі зменшенням активності ендотеліальної NO-синтази, виявлялася протягом всіх термінів дослідження і тривала до 35-ї доби досліджу.

За умов блокади активності NO-синтази введенням NG-нітро-L-аргінину

Таблиця 1
Концентрація нітритів/нітратів, активність загальної NO-синтази та її різновидів в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу на тлі гіпертиреозу

№		Групи щурів	Вміст та активність досліджуваних сполук (<i>M ± m</i>)			
			Вміст нітритів/нітратів, μмоль/л	NO-синтаза, μмоль/мл • хв	eNOS, μмоль/мл • хв.	iNOS, μмоль/мл • хв
1 доба						
1	Контроль (інтактні щури), <i>n</i> = 7	4,24 ± 0,39	1,38 ± 0,13	0,53 ± 0,04	0,85 ± 0,07	
2	Щури з хронічним стресом, <i>n</i> = 8	4,92 ± 0,44	1,72 ± 0,15	0,36 ± 0,03	1,36 ± 0,13	
7 доба						
1	Контроль (інтактні щури), <i>n</i> = 7	4,17 ± 0,41	1,33 ± 0,12	0,52 ± 0,05	0,81 ± 0,07	
2	Щури з хронічним стресом, <i>n</i> = 8	7,19 ± 0,67*	2,84 ± 0,26**	0,27 ± 0,03**	2,57 ± 0,24**	
14 доба						
1	Контроль (інтактні щури), <i>n</i> = 7	4,29 ± 0,42	1,47 ± 0,14	0,55 ± 0,04	0,92 ± 0,09	
2	Щури з хронічним стресом, <i>n</i> = 8	7,83 ± 0,69*	3,67 ± 0,31**	0,24 ± 0,03**	3,43 ± 0,32**	
21 доба						
1	Контроль (інтактні щури), <i>n</i> = 7	4,13 ± 0,37	1,37 ± 0,14	0,55 ± 0,04	0,82 ± 0,07	
2	Щури з хронічним стресом, <i>n</i> = 8	8,73 ± 0,71**	3,96 ± 0,36**	0,21 ± 0,03**	3,75 ± 0,33**	
28 доба						
1	Контроль (інтактні щури), <i>n</i> = 7	4,32 ± 0,41	1,46 ± 0,14	0,54 ± 0,05	0,92 ± 0,08	
2	Щури з хронічним стресом, <i>n</i> = 8	8,38 ± 0,68**	3,41 ± 0,29**	0,26 ± 0,03**	3,15 ± 0,29**	
35 доба						
1	Контроль (інтактні щури), <i>n</i> = 7	4,27 ± 0,38	1,42 ± 0,13	0,51 ± 0,04	0,91 ± 0,09	
2	Щури з хронічним стресом, <i>n</i> = 8	7,82 ± 0,63*	2,94 ± 0,27*	0,28 ± 0,03*	2,66 ± 0,26**	

Примітки: * — $P < 0.05$ і ** — $P < 0.01$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест),

на 7-й добі моделювання хронічного непередбачуваного стресу в щурів з гіпертиреозом величини всіх досліджуваних компонентів були співставними з відповідними показниками у інтактних щурів ($p > 0.05$; табл. 2).

На 21-й добі досліджу в крові щурів концентрація азот-вмісних сполук дорівнювала 6.63 ± 0.64 ммоль/л, що виявилось на 61% більше порівняно з таким контрольним показником ($p < 0.05$). В цей час активність NO-синтази була на 88% більше, ніж в контролі ($p < 0.05$), активність iNOS в 2.8 разів перевищувала відповідний показник при контрольних вимірюваннях ($p < 0.01$), а активність eNOS вияви-

лася в 2.2 рази менше, ніж в контролі ($p < 0.01$).

Співставні результати, які демонстрували суттєве збільшення вмісту нітратів/нітритів, зростання активності загальної та індукцйбельної NO-синтази, зменшення активності ендотеліальної NO-синтази, були отримані на 20-й та на 35-й добах досліду.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у щурів із хронічним непередбачуваним стресом на тлі гіпертиреозу відбувається активація нітратергічної системи. Подібний факт підтверджується збільшенням концентрації азотвмісних сполук, а також активацією ключового ферменту синтезу окису азоту NO-синтази. Нами отримано додаткове підтвердження залучення активності NO-синтази при опосередкуванні відповіді організму на стресові чинники при гіперфункції щитоподібної залози – блокада синтезу NO-синтази спричинила уповільнення активації нітратергічної системи за вказаних модельних умов.

Активация системи NO-синтази реєструвалася, починаючи вже з першого тижня досліду, а її максимальна вираженість була відзначена протягом 21-ї – 28-ї доби відтворення хронічного непередбачуваного стресу за умов гіпертиреозу.

В разі блокади синтезу NO-синтази активність нітратергічної системи реєструвалася, починаючи з

21-ї доби досліду, при цьому суттєві розбіжності активності ендотеліального та індукцйбельного різновидів NO-синтази були помітні вже на 14-й добі досліду.

Отримані дані висвітлюють дві основні позиції, на якій ми акцентуємо увагу. По-перше, нітратергічна система залучена до опосередкування перебігу хронічного стресу при підвищеній функціональній активності щитоподібної залози. І, по-друге, принциповим вважаємо факт того, що в разі блокади активності NO-синтази її активність долучається до патофізіологічних ланцюгів опосередкування хронічного стресу на тлі гіпертиреозу на 3 тижня пізніше.

Для обговорення отриманих результатів доцільним вважаємо звернути

Таблиця 2
Вплив NG-нітро-L-аргініну на концентрацію азотвмісних сполук і активність загальної NO-синтази та її різновидів в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу на тлі гіпертиреозу

№	Групи щурів	Вміст та активність досліджуваних сполук ($M \pm m$)			
		Вміст нітритів/нітратів, $\mu\text{моль/л}$	NO-синтаза, $\mu\text{моль/мл} \cdot \text{хв}$	eNOS, $\mu\text{моль/мл} \cdot \text{хв}$	iNOS, $\mu\text{моль/мл} \cdot \text{хв}$
1 доба					
1	Контроль (інтактні щури), $n = 7$	4.24 ± 0.39	1.38 ± 0.13	0.53 ± 0.04	0.85 ± 0.07
2	Щури з хронічним стресом, $n = 8$	4.41 ± 0.39	1.46 ± 0.14	0.36 ± 0.03	1.10 ± 0.12
7 доба					
1	Контроль (інтактні щури), $n = 7$	4.17 ± 0.41	1.33 ± 0.12	0.52 ± 0.06	0.81 ± 0.07
2	Щури з хронічним стресом, $n = 8$	4.49 ± 0.41	1.69 ± 0.17	0.34 ± 0.04	1.35 ± 0.14
14 доба					
1	Контроль (інтактні щури), $n = 7$	4.29 ± 0.42	1.47 ± 0.14	0.55 ± 0.04	0.92 ± 0.09
2	Щури з хронічним стресом, $n = 8$	4.62 ± 0.43	1.82 ± 0.18	$0.31 \pm 0.04^*$	$1.51 \pm 0.16^*$
21 доба					
1	Контроль (інтактні щури), $n = 7$	4.13 ± 0.37	1.37 ± 0.14	0.55 ± 0.04	0.82 ± 0.07
2	Щури з хронічним стресом, $n = 8$	$6.63 \pm 0.64^*$	$2.58 \pm 0.26^*$	$0.25 \pm 0.03^{**}$	$2.33 \pm 0.23^{**}$
28 доба					
1	Контроль (інтактні щури), $n = 7$	4.32 ± 0.41	1.46 ± 0.14	0.54 ± 0.05	0.92 ± 0.08
2	Щури з хронічним стресом, $n = 8$	$7.13 \pm 0.69^*$	$2.92 \pm 0.28^*$	$0.27 \pm 0.03^{**}$	$2.65 \pm 0.27^{**}$
35 доба					
1	Контроль (інтактні щури), $n = 7$	4.27 ± 0.38	1.42 ± 0.13	0.51 ± 0.04	0.91 ± 0.09
2	Щури з хронічним стресом, $n = 8$	$6.87 \pm 0.64^*$	$2.83 \pm 0.27^*$	$0.34 \pm 0.03^*$	$2.49 \pm 0.24^{**}$

Примітки: * — $P < 0.05$ і ** — $P < 0.01$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (ANOVA тест).

увагу на наступне. Інтерес до молекули NO взагалі та її ролі в опосередкуванні фізіологічних та патологічних процесів з'явився на початку XX сторіччя [16]. І саме тоді фахівці стверджували залучення нітратергічних механізмів до патофізіологічних механізмів переважно гострих запальних патологічних процесів [12, 18, 27, 30]. Наші дані, будучи в певному протиставленні з тими доводами, свідчать про залучення нітратергічних механізмів до патогенезу хронічних процесів на прикладі хронічного непередбачуваного стресу. Нас тішить, що в такому разі, маючи розбіжності з фундаментальним уявленням, ми маємо певні аналогії в отриманих даних з такими при алергічному альвеоліті на тлі хронічного стресу за умов дослідів [2], а також в клініці при хронічному епіфарингіті [19].

Наступне – цікаво простежити, що збільшення концентрації азот-вмісних сполук, а також гіперактивація NO-синтази за часом відтворення дослідів співпало з добами, коли відзначали збільшення концентрації трийодтироніну та тироксину в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу [7]. В цьому плані цікаво, що за умов експериментальної блокади активності NO-синтази зміни досліджуваних нами показників відбувалися в схожій манері та спрямованості, як і без блокування активності NO-синтази, але з затримкою на два тижня. Важливим вважаємо відповідь на питання, що є первинним при суміщенні хронічного непередбачуваного стресу та гіпертиреозу і саме у відповідь на що активність NO-синтази починає бути залученою до опосередкування патологічного процесу? За нашими припущеннями, які базуються на даних інших авторів та на фундаментальних уявленнях, активність нітратергічної системи, скоріше за все, ініціюється у відповідь на підвищену функціональну активність щитоподібної залози, при якій доведено прискорення процесів ліпопероксидації та пригнічення активності антиоксидантного захисту, зрушення рео-

логічних властивостей крові та деструкція клітинних мембран [3-6, 23, 28].

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що при складанні патогенетично обґрунтованої комплексної фармакологічної корекції хронічного стресового синдрому, який виник на тлі гіпертиреозу, доцільним буде додаткове застосування фармакологічної сполуки, яка здатна буде пригнічувати синтез NO-синтази.

Резюмуючи, відзначимо, що отримані дані вважаємо експериментальним доказом залучення нітратергічної системи до опосередкування патофізіологічних механізмів хронічного стресу на тлі гіпертиреозу та доцільності включення до складу комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції зазначеного патологічного стану блокатора активності NO-синтази.

Висновки:

1. У щурів із хронічним непередбачуваним стресом на тлі гіпертиреозу відбувається активація нітратергічної системи, що свідчить про залучення нітратергічної системи до опосередкування перебігу хронічного стресу при підвищеній функціональній активності щитоподібної залози.
2. Активація системи NO-синтази, що підтверджувалося збільшенням концентрації азот-вмісних сполук та активацією ключового ферменту синтезу окису азоту NO-синтази, реєструвалася з першого тижня дослідів, а її максимальна вираженість була відзначена протягом 21-ї – 28-ї доби відтворення хронічного непередбачуваного стресу за умов гіпертиреозу.
3. Блокада синтезу NO-синтази спричинила уповільнення активації нітратергічної системи за вказаних модельних умов – в разі блокади активності NO-синтази її активність реєструється на 3 тижня пізніше.
4. При блокаді синтезу NO-синтази активність нітратергічної системи реєструвалася, починаючи з 21-ї доби дослідів, при цьому суттєві розбіж-

ності активності ендотеліального та індукційного різновидів NO-синтази були помітні вже на 14-й добі досліджу.

5. Отримані дані вважаємо експериментальним доказом залучення нітратергічної системи до опосередкування патофізіологічних механізмів хронічного стресу на тлі гіпертиреозу та доцільності включення до складу комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції зазначеного патологічного стану блокатора активності NO-синтази.

References/Література

1. Vastyanov RS, Stoyanov AN, Bakumenko IK. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169 [In Ukrainian].
2. Regeda MS, Galii-Lutska VV. Determination of the effectiveness of corvutin and thiotriazoline in relation to the dynamics of deviations of the parameters of the nitric oxide system in experimental allergic alveolitis under conditions of immobilization stress. Actual problems of transport medicine. 2023; 4(74): 113-124 [In Ukrainian].
3. Tiron OI. Pathological dysregulation of the organs of the abdominal cavity under the conditions of thermal damage to the thyroid gland. Herald of marine medicine. 2023; 2(99): 150-163 [In Ukrainian].
4. Tiron OI, Vastyanov RS. Involvement of peroxide mechanisms in the pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease. Actual problems of transport medicine. 2023; 1-2(71-72): 203-217 [In Ukrainian].
5. Tiron OI, Vastyanov RS. Destruction of erythrocyte membranes in the pathogenesis of thermal damage to the thyroid gland. Herald of marine medicine. 2023; 1(98): 162-170 [In Ukrainian].
6. Tiron OI, Vastyanov RS. Kidneys involvement into the thyroid gland burning pathogenetic mechanisms. Medical Science of Ukraine. 2023; 19(4): 91-99 [In Ukrainian].
7. Shnaider SA, Savytskyi IV. Hormonal maintenance of chronic stress in hypo- and hyperfunction of the thyroid gland. Herald of maritime medicine. 2023; 4(101): 116-125 [In Ukrainian].
8. Shnaider SA, Savytskyi IV. Changes in the secretion of thyroid hormones during experimental chronic stress. Odesa Medical Journal. 2023; 4(185): 27-31 [In Ukrainian].
9. Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, Shahriar SMS, Cordon B, Ma B, Xie J. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. Adv Sci (Weinh). 2023; 10(30): 2303259. doi: 10.1002/adv.202303259
10. Atici E, Menevse E, Baltaci AK, Mogulkoc R. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats. Bratisl Lek Listy. 2018; 119(1): 32-35. doi: 10.4149/BLL_2018_007
11. Castillo-Campos A, Gutierrez-Mata A, Charli JL, Joseph-Bravo P. Chronic stress inhibits hypothalamus-pituitary-thyroid axis and brown adipose tissue responses to acute cold exposure in male rats. J Endocrinol Invest. 2021; 44(4): 713-723.
12. Cho CH. Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders. J Physiol (Paris). 2001; 95(1-6): 253-256.
13. Fernandez V, Cornejo P, Tapia G, Videla LA. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat. Nitric Oxide. 1997; 6: 463-468.
14. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. Anal. Biochem. 1982; 126(1): 131-138. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-x.
15. Hevel JM, White KA, Marletta MA. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as a flavoprotein. J Biol Chem. 1991; 266(34): 22789-22791
16. Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. Biochem Biophys Res Commun. 1988; 157(1): 87-94.
17. Hussein Ael-A, Abbas AM, El Wakil GA, Elsamamoudy AZ, El Aziz AA. Effect of chronic excess iodine intake on thyroid function and oxidative stress in hypothyroid rats. Can J Physiol Pharmacol. 2012; 90(5): 617-625.
18. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Pioska A, Dobrucki IT, Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. Biomolecules. 2021; 11(7): 982. doi: 10.3390/biom11070982.
19. Mogitate M. Effectiveness of Epipharyngeal Abrasive Therapy on Chronic Epipharyngitis and the Exhaled Nitric Oxide Levels. Intern Med. 2023; 62(8): 1139-1144.
20. Molina MN, Ferder L, Manucha W. Emerging Role of Nitric Oxide and Heat Shock Proteins in Insulin Resistance. Curr Hypertens Rep. 2016; 18(1): 1. doi: 10.1007/s11906-015-

- 0615-4.
21. Moncada S, Higgs A. The L-arginine: nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993; 329(27): 2002-2012.
 22. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha*, 2016: 722.
 23. Nadolnik LI, Niatsetskaia ZV, Basinsky VA, Vinogradov VV. Morphological and functional changes in rat thyroid gland after a year following chronic exposure to low and intermediate doses of gamma-radiation. *Int J Radiat Biol.* 2024; 100(3): 343-352.
 24. Nair BB, Khant Aung Z, Porteous R, Prescott M, Glendining KA, Jenkins DE et al. Impact of chronic variable stress on neuroendocrine hypothalamus and pituitary in male and female C57BL/6J mice. *J Neuroendocrinol.* 2021; 33(5): 12972. doi: 10.1111/jne.12972.
 25. Papp M., Willner P., Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology.* 1991; 104(2): 255-259.
 26. Quesada A, Sainz J, Wangenstein R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(1): 117-122.
 27. Rodriguez-Gomez I, Moliz JN, Quesada A, Montoro-Molina S, Vargas-Tendero P, Osuna A et al. L-Arginine metabolism in cardiovascular and renal tissue from hyper- and hypothyroid rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241(5): 550-556.
 28. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology.* 2022; 4(82): 246-251.
 29. Yiallouris A, Filippou C, Themistocleous SC, Menelaou K, Kalodimou V, Michaeloudes C, Johnson EO. Aging of the adrenal gland and its impact on the stress response. *Vitam Horm.* 2024; 124:341-366.
 30. Yousefzadeh N, Jeddi S, Ghasemi A. Impaired Cardiovascular Function in Male Rats with Hypo- and Hyperthyroidism: Involvement of Imbalanced Nitric Oxide Synthase Levels. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021; 21(3): 526-533.

*Вперше надійшла до редакції 20.01.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*