

РЫБИЙ ЖИР ПРЕДУПРЕЖДАЕТ РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У КРЫС С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОВЫМ РАССТРОЙСТВОМ

КУЖЕЛЬ О.П.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №2. – С. 35-44.

FISH OIL PREVENTS THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPOTENSION IN RATS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

KUZHEL O.P.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(2):35-44.

Резюме.

Цель исследования – оценить характер и механизмы протекторного действия рыбьего жира (РЖ) на системную гемодинамику у крыс с экспериментальным аналогом посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

Материал и методы. Исследования проведены на 50 беспородных белых крысах- самцах массой 210-240 г, распределенных по группам: «Контроль», «ПТСР», «РЖ», «РЖ+ПТСР». Аналог ПТСР воспроизводили посредством контакта крыс с кошачьими экскрементами в течение 10 дней по 15 мин ежедневно. Рыбий жир вводили интражелудочно по 0,2 мл (100 мг/кг массы тела эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот, ЗАО «Бюсола», Литва) за 3 дня до моделирования ПТСР и в течение 10 дней действия стрессора. Спустя 2 недели измеряли систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление (САД, ДАД, СрАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) неинвазивным методом. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), индуцибельной NO-синтазы (iNOS), кортикостерона, С-реактивного белка (С-РБ), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β); спектрофотометрическим методом – концентрацию малонового диальдегида (МДА), дисновых конъюгатов (ДК), а также активность каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД).

Результаты. У животных с ПТСР наблюдалось снижение САД, ДАД и СрАД на 18-23% и увеличение ЧСС на 20%. Концентрация eNOS в крови крыс с ПТСР снижалась на 28%, а iNOS увеличилась в 2,28 раза, наряду с увеличением содержания ДК и МДА в 3,3 и 3,6 раза на фоне снижения активности СОД на 27%, КАТ на 59% и увеличения концентрации С-РБ и ИЛ-1 β в 1,6 и 3 раза соответственно, по сравнению с контролем. Введение РЖ либо предотвращало, либо существенно ограничивало выраженность обнаруженных изменений.

Заключение. Введение рыбьего жира крысам предупреждает развитие артериальной гипотензии, предотвращает изменение концентрации eNOS и iNOS, препятствует нарушению прооксидантно-антиоксидантного статуса сыворотки крови и уменьшает выраженность системного воспаления у животных с ПТСР.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, рыбий жир, артериальное давление, оксид азота, прооксидантно-антиоксидантный статус.

Abstract.

Objectives. To evaluate the nature and mechanisms of the protective effect of fish oil (FO) on systemic hemodynamics in rats with an experimental analogue of post-traumatic stress disorder (PTSD).

Material and methods. The studies were carried out on 50 outbred white male rats weighing 210-240 g, divided into groups: «Control», «PTSD», «FO», «FO+PTSD». An analogue of PTSD was reproduced by rats contacting with cat feces for 10 days for 15 minutes daily. Fish oil was administered intragastrically in doses of 0.2 ml (100 mg/kg body weight of

eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids, CJSC «Biosola», Lithuania) 3 days before modelling PTSD and during 10 days of stressor action. After 2 weeks, systolic, diastolic, mean arterial blood pressure (SBP, DBP, MAP) and heart rate (HR) were measured by a non-invasive method. The concentration of endothelial NO-synthase (eNOS), inducible NO-synthase (iNOS), corticosterone, C-reactive protein (C-RP), interleukin-1 β (IL-1 β) was determined in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); spectrophotometric method was used to determine the concentration of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), as well as the activity of catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD).

Results. In animals with PTSD, there was a decrease in SBP, DBP and MAP by 18-23% and an increase in heart rate by 20%. The concentration of eNOS in the blood of rats with PTSD decreased by 28%, and iNOS increased 2.28 times, along with 3.3 and 3.6 times increase in the content of DC and MDA against the background of the decreased SOD activity by 27%, CAT by 59% and 1.6 and 3 times increase in the concentration of C-RP and IL-1 β , respectively, compared with the control. The introduction of FO either prevented or significantly limited the severity of the detected changes.

Conclusions. The introduction of fish oil to rats prevents the development of arterial hypotension, as well as the changes in the concentration of eNOS and iNOS, it also prevents the disruption of the prooxidant-antioxidant status of blood serum, and reduces the severity of systemic inflammation in animals with PTSD.

Key words: post-traumatic stress disorder, fish oil, arterial blood pressure, nitric oxide, prooxidant-antioxidant status.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) возникает как отсроченная реакция организма на стрессовое событие исключительно угрожающего или катастрофического характера (боевые действия, несчастные случаи, авто- и авиакатастрофы, стихийные бедствия, присутствие при насильственной смерти других, разбойное нападение, пытки, изнасилование, смерть близкого человека), которое способно вызвать нарушение психики практически у любого человека. Частыми проявлениями ПТСР являются случаи навязчивых воспоминаний о психотравмирующем событии, из-за чего появляются ощущения эмоционального притупления, безразличия к окружающим, отчуждение от других людей, равнодушное отношение к житейским ситуациям, которые ранее приносили радость, а также избегание ситуаций, которые могут напомнить о травмирующем событии [1]. Первые симптомы изменений высшей нервной деятельности и соматические расстройства при ПТСР были описаны во время гражданской войны в США (Da-Costa, 1871). Тогда это состояние обозначалось как «солдатское сердце», так как основное внимание военных врачей привлекали кардиологические симптомы. Во время первой мировой войны ПТСР называли «снарядным шоком», но особенно большой интерес к этому синдрому появился у врачей после войны во Вьетнаме, а позже в Афганистане. По современным данным, на протяжении жизни от данного расстройства страдают около 13% всего населения земного шара. Отдаленные последствия ПТСР проявляются в

различных вариантах психосоматической патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) [2].

Если физиологическим ответом организма на острый стресс является выброс гормонов стресса (адреналина и норадреналина), повышение продукции кортизола, адренокортикотропного гормона с активацией гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой оси (стадия тревоги общего адаптационного синдрома, согласно модели Г. Селье), то при длительном воздействии стрессоров, как при ПТСР, организм начинает терять способность бороться со стрессом, что приводит в итоге к истощению [3]. На экспериментальной модели ПТСР нами ранее было показано снижение тонуса коронарных сосудов, а также нарушение функционирования потенциал-зависимых калиевых каналов (Kv-каналов), расположенных в гладких миоцитах сосудов. В основе таких нарушений лежит гиперпродукция оксида азота, которую катализирует индуцибельная NO-синтаза. Однако литературные данные о характере изменения артериального давления (АД) при ПТСР весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения, что и сформировало интерес к этой проблеме [4].

Поскольку современному человеку избежать воздействий стресса не представляется возможным, особенно остро ставится вопрос о поиске способов ограничения или предотвращения негативных последствий ПТСР. Имеющиеся данные указывают на то, что некоторые микронутриенты, такие как рыбий жир, содержащий омега-3

полиненасыщенные жирные кислоты и витамин D, оказывают благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) [5], но возможные механизмы его действия раскрыты не полностью.

Цель исследования – оценить характер и механизмы протекторного действия рыбьего жира (РЖ) на системную гемодинамику у крыс с экспериментальным аналогом посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

Материал и методы

Исследования проводились на базе НИЛ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (ВГМУ) в соответствии с Хельсинской Декларацией о гуманном обращении с животными (1986) и Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals (Geneva, 1990), а также в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях, Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей, ТКП 125-2008. Протокол проведения экспериментов был утвержден Комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными ВГМУ.

Из 50 беспородных самцов крыс (массой 210-240 г) были сформированы 4 группы: «Контроль» (n=10), «ПТСР» (n=20), «Рыбий жир» (n=10), «Рыбий жир+ПТСР» (n=10). Крысам групп «Рыбий жир», «Рыбий жир+ПТСР» вводили внутривенно с помощью металлического зонда с круглым наконечником по 0,2 мл рыбьего жира (100 мг/кг массы тела эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот, ЗАО «Биосола», Литва) в течение 13 дней (за 3 дня до и в течение 10 дней действия стрессового фактора). Крыс содержали в стандартных условиях вивария при контролируемой температуре (18-22°C) и влажности (65%), на стандартном пищевом рационе.

Для воспроизведения экспериментального аналога посттравматического стрессового расстройства у крыс использовали модифицированную модель «имитации присутствия хищника», которая в настоящее время считается адекватной моделью ПТСР [6]. Присутствие хищника имитировали путем размещения экскрементов кошек

в клетки животных на 15 мин в течение 10 дней, в разное время суток. Следующие 14 дней крысы не подвергались действию стрессора. На 24-ый день у животных определяли поведение в тесте «Открытое поле». О наличии ПТСР у крыс судили по снижению их исследовательской активности и повышению тревожности (уменьшение количества вертикальных стоек на 50%, увеличение времени замирания на 60% и увеличение времени пребывания их в периферической зоне на 19%). Признаки ПТСР наблюдались у 55% животных, у которых имитировали присутствие хищника [7].

Артериальное давление (АД) измеряли неинвазивным способом с использованием системы NIBP (non-invasive blood pressure) фирмы Panlab (Harvard Bioscience Group). Животных предварительно адаптировали к этой процедуре в течение 2-х недель. Крыс помещали в прозрачные пеналы и закрепляли в автоматическом нагревателе при температуре 29°C, затем подсоединяли датчик-манжету к хвосту таким образом, чтобы он располагался точно в проекции хвостовой артерии. Спустя 20 мин проводили измерения систолического, диастолического, среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений (САД, ДАД, СрАД, ЧСС соответственно).

В сыворотке крови крыс спектрофотометрически определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [8], диеновых конъюгатов (ДК) [9], а также активность антиоксидантных ферментов каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Концентрацию эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) NO-синтаз, кортикостерона, С-реактивного белка (С-РБ), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы реактивов Elabscience Biotechnology Inc. (Китай). Характеристики наборов представлены в таблице 1. Оптическую плотность проб измеряли фотометром универсальным Ф300ТП (ОАО «Витязь», РБ) при рабочей длине волны 450 \pm 10.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoftinc. STA999K347156-W), используя непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. Характер частотных распределений представляли в виде Me (25%; 75%). Статистически достоверными считали различия при p<0,05.

Таблица 1 – Описание используемых наборов для иммуноферментного анализа

Определяемое вещество	Производитель, наименование набора	Минимальная определяемая концентрация вещества
eNOS	Elabscience Rat NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial) ELISA Kit Catalog No: E-EL- R0367	9,38 пг/мл
iNOS	Elabscience Rat NOS2/iNOS (Nitric Oxide Synthase 2, Inducible) ELISA Kit Catalog No: E-EL- R0520	0,19 нг/мл
С-РБ	Elabscience Rat hs-CRP (high-sensitivity C-Reactive Protein) ELISA Kit Catalog No: E-EL- R3002	4,69 пг/мл
ИЛ-1 β	Elabscience Rat IL-1 β (Interleukin 1 Beta) ELISA Kit Catalog No: E-EL- R0012	18,75 пг/мл
Кортикостерон	Elabscience Rat CORT (Corticosterone)ELISA Kit Catalog No: E-EL-R0269	46,88 пг/мл

Таблица 2 – Изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений у крыс с пост-травматическим стрессовым расстройством на фоне использования рыбьего жира

Группы животных	Показатели			
	САД, мм рт. ст	ДАД, мм рт. ст	СрАД, мм рт. ст	ЧСС, уд / мин
Контроль (n=10)	120,0 (110,0;124,0)	86,0 (75,0;99,0)	102,0 (95,0;108,0)	296,0 (289,0;312,0)
ПТСР (n=11)	99,0 (90,0;104,0)*	66,0 (60,0;75,0)*	84,0 (75,0;87,0)*	356,0 (343,0;369,0)*
Рыбий жир (n=10)	116,0 (110,0;126,0)	80,0 (73,0;90,0)	97,0 (94,0;104,0)	323,0 (318,0;336,0)
Рыбий жир + ПТСР (n=10)	114,0 (108,0;119,0)	82,0 (74,0;103,0)	95,0 (92,0;110,0)	316,0 (303,0;323,0)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия по сравнению с контрольной группой животных.

Результаты

У крыс с ПТСР наблюдалось развитие артериальной гипотензии, что характеризовалось снижением САД на 18%, ДАД на 23%, СрАД на 18% и тахикардией (повышением ЧСС на 20%), по сравнению с группой «Контроль» (табл. 2). Все эти системные гемодинамические изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$). Показатели САД, ДАД, СрАД и ЧСС у животных группы «Рыбий жир» не отличались от контрольных значений. У крыс группы «Рыбий жир+ПТСР» АД и ЧСС не отличались от таковых в группе «Контроль». Следовательно, использование рыбьего жира предупреждало изменения системной гемодинамики (снижение САД, ДАД, СрАД и увеличение ЧСС у крыс с ПТСР).

В сыворотке крови животных с ПТСР наблюдалось снижение концентрации эндотелиальной NO-синтазы на 28% ($p = 0,018$) и увеличение

концентрации индуцибельной NO-синтазы в 2,28 раза ($p = 0,03$), по сравнению с контрольными значениями (рис. 1, 2). У этой же группы экспериментальных животных определялось увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов: так, содержание ДК и МДА увеличивалось в 3,3 и 3,6 раза соответственно, в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы животных (рис. 3, 4). Увеличение содержания продуктов ПОЛ происходило на фоне уменьшения активности СОД и КАТ на 27 и 59% соответственно (рис. 5, 6), и увеличения концентрации С-реактивного белка в 1,6 раза, ИЛ-1 β в 3 раза (табл. 3), по сравнению с группой «Контроль». В сыворотке крови животных группы «ПТСР» наблюдалась тенденция к снижению уровня кортикостерона ($p = 0,72$) (табл. 3).

В сыворотке крови крыс группы «Рыбий жир» концентрация NO-синтаз (eNOS и iNOS, рис. 1, 2); продуктов ПОЛ (ДК и МДА, рис. 3, 4);

Таблица 3 – Концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), С-реактивного белка (С-РБ) и кортикостерона в сыворотке крови экспериментальных животных

Концентрации	Группы животных			
	Контроль	ПТСП	Рыбий жир	Рыбий жир +ПТСП
С-РБ, пг/мл	2,55 (2,54;3,57)	4,25* (3,57;4,92)	2,38 (1,53;2,55)	1,87# (1,53;3,23)
ИЛ-1 β , пг/мл	1,71 (1,43;2,38)	5,34* (2,29;6,76)	1,60 (1,43;3,72)	3,05*# (2,38;3,62)
Кортикостерон, пг/мл	187,19 (138,75; 264,54)	151,13 (134,91; 202,66)	173,27 (142,59; 318,54)	253,71 (159,69;317,58)

Примечание: цифровые показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; * $p < 0,05$ – по сравнению с группой «Контроль»; # $p < 0,05$ – по сравнению с группой «ПТСП».

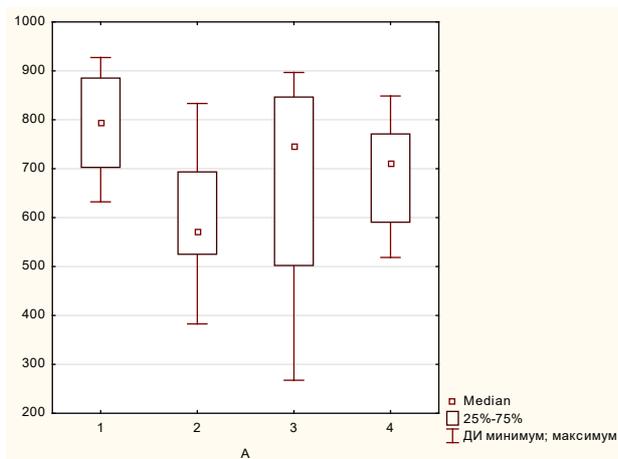


Рисунок 1 – Содержание эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сыворотке крови животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль»; 2 – «ПТСП»; 3 – «Рыбий жир»; 4 – «Рыбий жир+ПТСП» по оси ординат – концентрация eNOS: [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * – $p = 0,018$, по сравнению с группой «Контроль».

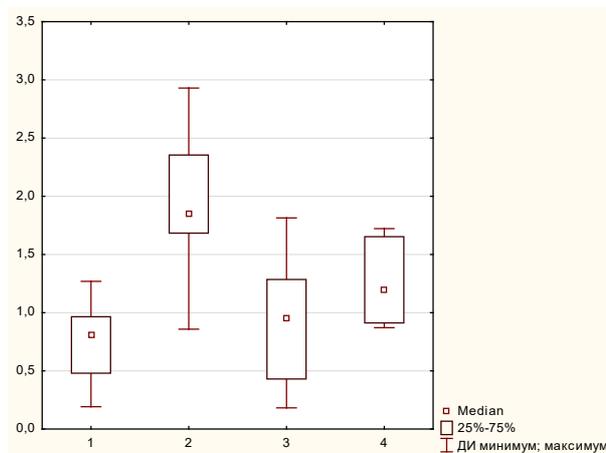


Рисунок 2 – Содержание индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в сыворотке крови экспериментальных животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль»; 2 – «ПТСП»; 3 – «Рыбий жир»; 4 – «Рыбий жир+ПТСП» по оси ординат – концентрация iNOS: [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * – $p = 0,03$, по сравнению с группой «Контроль»; # – $p = 0,012$, по сравнению с группой «ПТСП».

антиоксидантная активность (СОД и КАТ, рис. 5, 6); уровень кортикостерона и маркеров воспаления (С-реактивного белка и ИЛ-1 β) не отличались от контрольных значений (табл. 3). У крыс группы «Рыбий жир+ПТСП» концентрация эндотелиальной NO-синтазы не отличалась от контрольного показателя; содержание индуцибельной NO-синтазы снижалось на 35%, по сравнению с содержанием данного фермента в сыворотке крови животных группы «ПТСП» (рис. 1, 2). В группе животных с ПТСП, получавших рыбий жир, статистически значимых изменений в концентрации ДЖ не наблюдалось, а концентрация МДА снижалась на 39%, по сравнению с соответствующим показателем груп-

пы «ПТСП» (рис. 3, 4). При введении рыбьего жира у животных с ПТСП активность СОД и КАТ статистически значимо не отличалась от таковых у контрольных животных (рис. 5, 6). В сыворотке крови животных группы «Рыбий жир+ПТСП» изменений концентрации С-реактивного белка не было выявлено, по сравнению с группой «Контроль»; содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови животных группы «Рыбий жир+ПТСП» снижалось на 42%, по сравнению с таковым у крыс с ПТСП, не получавших рыбий жир. Уровень кортикостерона в сыворотке крови животных с ПТСП, получавших РЖ, не отличался от содержания этого гормона в сыворотке крови контрольных животных (табл. 3).

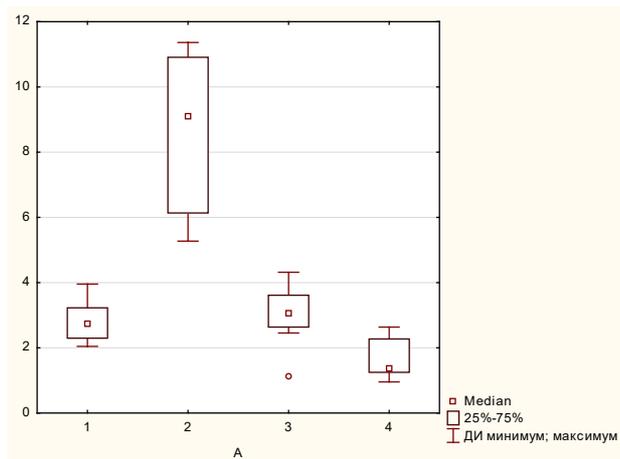


Рисунок 3 – Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови экспериментальных животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль»; 2 – «ПТСР»; 3 – «Рыбий жир»; 4 – «Рыбий жир+ПТСР» по оси ординат – концентрация ДК: [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * – $p=0,03$, по сравнению с группой «Контроль».

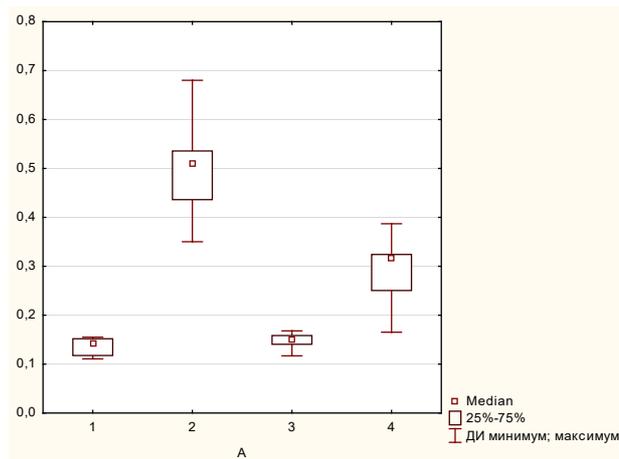


Рисунок 4 – Концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови экспериментальных животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль»; 2 – «ПТСР»; 3 – «Рыбий жир»; 4 – «Рыбий жир+ПТСР» по оси ординат – концентрация МДА: [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * – $p=0,03$, по сравнению с группой «Контроль»; # – $p=0,002$, по сравнению с группой «ПТСР».

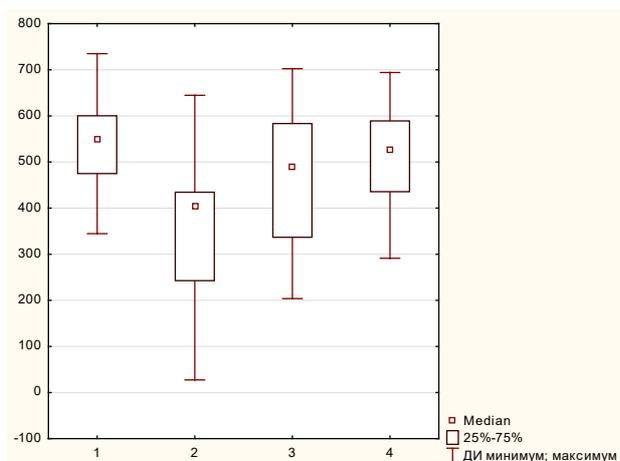


Рисунок 5 – Концентрация супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови экспериментальных животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль»; 2 – «ПТСР»; 3 – «Рыбий жир»; 4 – «Рыбий жир + ПТСР» по оси ординат – концентрация СОД: [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * – $p=0,017$, по сравнению с группой «Контроль».

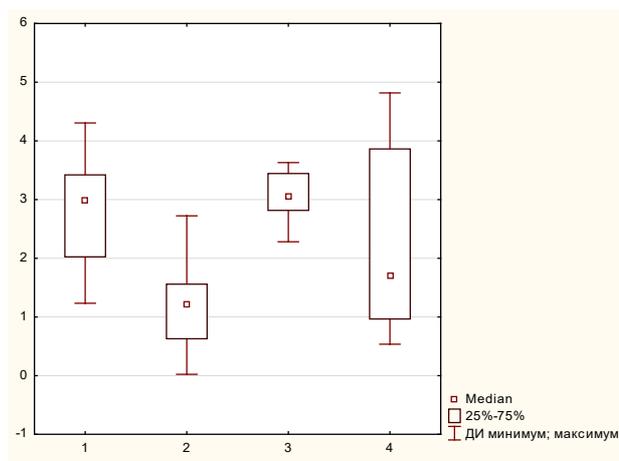


Рисунок 6 – Концентрация каталазы (КАТ) в сыворотке крови экспериментальных животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль»; 2 – «ПТСР»; 3 – «Рыбий жир»; 4 – «Рыбий жир+ПТСР» по оси ординат – концентрация КАТ: [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * – $p=0,007$, по сравнению с группой «Контроль».

Обсуждение

В нашем исследовании аналог ПТСР приводил к снижению системного артериального

давления у крыс. На первый взгляд, может показаться, что такие результаты несколько противоречат результатам исследований, показывающих, что хронический стресс вызывает артериаль-

ную гипертензию (АГ) [11, 12]. Анализ моделей ПТСР различных экспериментаторов показал, что в таких исследованиях использовали либо однократное воздействие стрессора – хищника [11] или хроническое воздействие относительно «мягких» стрессоров, таких как ограничение двигательной активности – гипокинезию или социальную изоляцию [12]. Также во многих экспериментах, в которых при ПТСР наблюдалась АГ, использовались особые породы крыс, склонные к повышению АД [13]. Модель ПТСР, которую использовали мы в своих исследованиях, была основана на многократных воздействиях стрессора, и, согласно концепции Ганса Селье, можно полагать, что у крыс имела тенденция к переходу общего адаптационного синдрома в стадию истощения, что подтверждается как снижением АД, так и тенденцией к снижению концентрации кортикостерона в сыворотке крови [3].

В нашем исследовании снижение концентрации эндотелиальной NO-синтазы и увеличение содержания индуцибельной NO-синтазы в сыворотке крови могут косвенно свидетельствовать о развитии дисфункции эндотелия кровеносных сосудов крыс при ПТСР. Кроме того, у крыс с посттравматическим стрессовым расстройством наблюдалось снижение концентрации антиоксидантных ферментов (СОД и КАТ) на фоне увеличения содержания продуктов перекисного окисления липидов (ДК и МДА), что может опосредованно указывать на развитие в этих условиях окислительного стресса. В условиях сниженного

уровня глюкокортикоидов возможно усиление эффектов провоспалительных цитокинов, которые способны индуцировать экспрессию iNOS [14]. Как правило, глюкокортикоиды подавляют секрецию цитокинов [15], а при ПТСР снижение уровня глюкокортикоидов и окислительный стресс могут способствовать развитию системного воспаления, что и подтверждается повышением концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 β и С-реактивного белка – маркеров воспаления. Эти результаты согласуются с клиническими данными. Было продемонстрировано, что содержание С-реактивного белка имеет положительную корреляцию с тяжестью посттравматического стрессового расстройства у людей, выживших после террористических актов 11 сентября 2011 года [16]. Кроме того, недавние экспериментальные данные показали, что при ПТСР снижается уровень витамина D [17], что может повлечь за собой развитие воспаления низкой интенсивности в сосудистой стенке и, как следствие, усиленную продукцию NO, продуцируемого iNOS. Более ранние исследования показали, что гиперпродукция монооксида азота, катализируемого индуцибельной NO-синтазой, являлась причиной постстрессорного ослабления базального тонуса коронарных сосудов [18].

Предположительный механизм снижения артериального давления при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве представлен на рисунке 7.

Посттравматическое стрессовое расстрой-

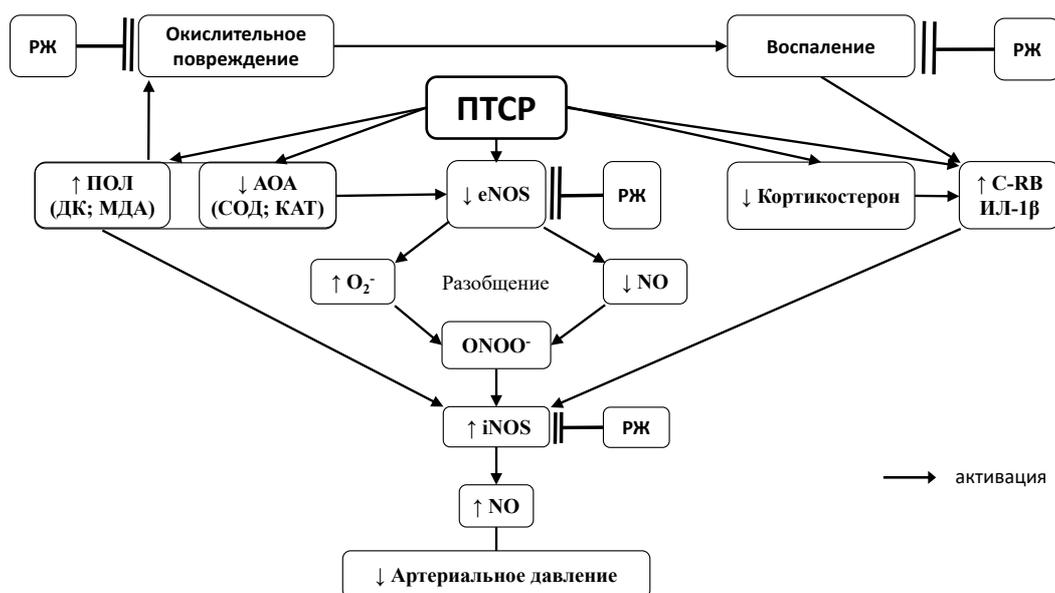


Рисунок 7 – Предположительный механизм развития артериальной гипотензии при посттравматическом стрессовом расстройстве и возможные механизмы протекторного действия рыбьего жира в этих условиях.

ство сопровождается увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения активности антиоксидантной системы (АОА) [19]. При уменьшении уровня кортикостерона у крыс с ПТСР наблюдается повышение концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка и ИЛ-1 β). Развившееся воспаление низкой интенсивности при ПТСР способно увеличить образование индуцибельной NO-синтазы, а также привести к так называемому «разобщению» эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). В таких условиях eNOS, наряду с монооксидом азота, способна продуцировать и супероксидный анион. Более того, активные формы кислорода способствуют уменьшению биодоступности NO. Образующийся пероксинитрит способен повышать концентрацию индуцибельной NO-синтазы. Увеличенное образование NO, продуцируемого iNOS, может стать причиной снижения системного артериального давления у крыс с ПТСР. Предполагаемые точки приложения РЖ: повышение экспрессии eNOS, ингибирование экспрессии iNOS, подавление развития окислительного стресса и системной воспалительной реакции.

Использование рыбьего жира у животных группы «Рыбий жир+ПТСР» ограничивало: прогрессирование дисфункции эндотелия (снижение концентрации eNOS и частичное ограничение прироста содержания iNOS на 35% в сравнении с группой «ПТСР»); развитие окислительного стресса (снижение содержания МДА на 39%); системное воспаление низкой интенсивности (уменьшение концентрации ИЛ-1 β на 42%). Введение рыбьего жира крысам с ПТСР полностью предупредило снижение активности антиоксидантной системы (восстановление активности СОД и КАТ до контрольных значений), развитие артериальной гипотензии и снижение концентрации кортикостерона в сыворотке крови крыс с посттравматическим стрессовым расстройством.

Протекторные эффекты рыбьего жира, вероятно, обусловлены входящими в его состав ЭПК, ДГК и витамином D. Известно, что ЭПК и ДГК способны активировать экспрессию гена eNOS, с последующим улучшением биодоступности NO, а также снижать экспрессию гена iNOS [20, 21], ограничивать активацию свободнорадикального окисления и увеличивать общую антиоксидантную активность крови [22]. Кроме того, показано, что рыбий жир подавляет образование провоспалительных цитокинов и обладает

противовоспалительным действием [23]. Не исключаем и роли витамина D, входящего, хоть и в небольших концентрациях (на 100 г рыбьего жира – 0,00025 г витамина D), в состав рыбьего жира. Доказано, что витамин D способен подавлять воспаление, тормозить избыточное образование активных форм кислорода и активацию индуцибельной NO-синтазы, тем самым улучшая функцию эндотелия и биодоступность NO, образуемого конституциональной изоформой NO-синтазы [24].

Заключение

Введение рыбьего жира крысам до и во время моделирования ПТСР предупреждает развитие артериальной гипотензии, системного воспаления; предотвращает снижение концентрации eNOS и частично ограничивает прирост содержания iNOS, а также препятствует нарушению прооксидантно-антиоксидантного баланса сыворотки крови этих животных.

Литература

1. Хоженко, Е. В. Нейрональные механизмы формирования основных клинических синдромов при посттравматическом стрессовом расстройстве / Е. В. Хоженко // *Клин. медицина*. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 4–9.
2. Близнюк, А. И. Посттравматическое стрессовое расстройство у комбатантов: клиника, диагностика, коррекция / А. И. Близнюк // *Воен. медицина*. – 2006. – № 1. – С. 31–40.
3. Selye, H. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. A Treatise Based on the Concept of the General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation / H. Selye // *Inc. Med. Gaz.* – 1952 Sep. – Vol. 87, N 9. – P. 431.
4. Richter-Levin, G. Animal models of PTSD: a challenge to be met / G. Richter-Levin, O. Stork, M. V. Schmidt // *Mol. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 24. – P. 1135–1156.
5. Коркушко, О. В. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. А. Ищук // *Укр. мед. часоп.* – 2010. – № 2. – С. 46–49.
6. Adrenal insufficiency in rats after prolonged exposure to the predator cue: A new animal model of post-traumatic stress disorder / O. B. Tselikman [et al.] // *Psychoneuroendocrinol.* – 2017. – Vol. 83. – P. 1–83.
7. Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А. В. Мельников [и др.] // *Журн. высш. нерв. деятельности им. И. П. Павлова*. – 2004. – Т. 54, № 5. – С. 712–717.
8. Андреева, Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лаб. дело*. – 1988. – № 11. – С. 41–43.

9. Гаврилов, В. Б. Измерение дисновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 60–64.
10. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.
11. Zoladz, P. R. Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD / P. R. Zoladz, M. Fleshner, D. M. Diamond // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych. – 2013 Jul. – Vol. 44. – P. 1–16.
12. Adolescent vulnerability to cardiovascular consequences of chronic social stress: Immediate and long-term effects of social isolation during adolescence / F. C. Cruz [et al.] // Dev. Neurobiol. – 2016 Jan. – Vol. 76, N 1. – P. 34–46.
13. Restraint stress: differential cardiovascular responses in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats / S. J. McDougall [et al.] // Hypertension. – 2000 Jan. – Vol. 35, № 1, pt. 1. – P. 126–129.
14. Silverman, M. N. Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction / M. N. Silverman, E. M. Sternberg // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2012 Jul. – Vol. 1261. – P. 55–63.
15. Sapolsky, R. M. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions / R. M. Sapolsky, L. M. Romero, A. U. Munck // Endocr. Rev. – 2000 Feb. – Vol. 21, N 1. – P. 55–89.
16. Elevated C-reactive protein and posttraumatic stress pathology among survivors of the 9/11 World Trade Center attacks / R. L. Rosen [et al.] // J. Psychiatr. Res. – 2017 Jun. – Vol. 89. – P. 14–21.
17. Posttraumatic stress disorder is associated with reduced vitamin D levels and functional polymorphisms of the vitamin D binding-protein in a population-based sample / J. Terock [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2020 Jan. – Vol. 96. – 109760.
18. Лазуко, С. С. Особая роль индуцированной NO-синтазы в механизмах регуляции тонуса коронарных сосудов крыс при иммобилизационном стрессе, развивающемся на фоне сахарного диабета / С. С. Лазуко, Л. Е. Беляева, А. П. Солодков // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 4. – С. 433–444.
19. Halliwell, B. Reactive species & antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life / B. Halliwell // Plant. Physiol. – 2006 Jun. – Vol. 141, N 2. – P. 312–322.
20. Effects of dietary docosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells / C. L. Stebbins [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2008 Dec. – Vol. 13, N 4. – P. 261–268.
21. The Neuromodulatory Effects of ω -3 Fatty Acids and Nano-Curcumin on the COX-2/ iNOS Network in Migraines: A Clinical Trial Study from Gene Expression to Clinical Symptoms / M. Abdolahi [et al.] // Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. – 2019. – Vol. 19, N 6. – P. 874–884.
22. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials / J. Heshmati [et al.] // Pharmacol. Res. – 2019 Nov. – Vol. 149. – 104462.
23. Tualang honey and DHA-rich fish oil reduces the production of pro-inflammatory cytokines in the rat brain following exposure to chronic stress / M. A. Asari [et al.] // J. Taibah. Univ. Med. Sci. – 2019 Jul. – Vol. 14, N 4. – P. 317–323.
24. Беляева, Л. Е. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир. Обзор литературы / Л. Е. Беляева, А. Н. Павлюкевич // Вестн. ВГМУ. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 12–25.

Поступила 23.12.2021 г.

Принята в печать 21.04.2022 г.

References

1. Khozhenko EV. Neural mechanisms of formation of basic clinical syndromes in post-traumatic stress disorder. Klin Medicina. 2009;87(4):4-9. (In Russ.)
2. Blizniuk AI. Post Traumatic Stress Disorder in Combatants: Clinic, Diagnosis, and Correction. Voen Medicina. 2006;(1):31-40. (In Russ.)
3. Selye H. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. A Treatise Based on the Concept of the General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation. Inc. Med Gaz. 1952 Sep;87(9):431.
4. Richter-Levin G, Stork O, Schmidt MV. Animal models of PTSD: a challenge to be met. Mol Psychiatry. 2019;24:1135-56.
5. Korkushko OV, Shatilo VB, Ishchuk VA. Use of omega-3 polyunsaturated fatty acids for normalization of endothelial function and blood rheological parameters in pathology of the cardiovascular system. Ukr Med Chasop. 2010;(2):46-9. (In Russ.)
6. Tseilikman OB, Lapshin MS, Komelkova MV, Kondashevskaya MV, Dremencov E, Manukhina EB, et al. Adrenal insufficiency in rats after prolonged exposure to the predator cue: A new animal model of post-traumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinol. 2017;83:1-83. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.07.460
7. Melnikov AV, Kulikov MA, Novikova MR, Sharova EV. Selection of behavioral test indicators for assessing the typological features of rat behavior. Zhurn Vyssh Nerv Deiatel'nosti IP Pavlova. 2004;54(5):712-7. (In Russ.)
8. Andreeva LI, Kozhemiakin LA, Kishkun AA. Modification of the method for the determination of lipid peroxides in the thiobarbituric acid test. Lab Delo. 1988;(11):41-3. (In Russ.)
9. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Khmara NF. Measurement of diene conjugates in plasma by ultraviolet absorption of heptane and isopropyl acid extracts. Lab Delo. 1988;(2):60-4. (In Russ.)
10. Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. A simple and sensitive method for determining superoxide dismutase activity based on the oxidation reaction of quercetin. Vopr Med Khimii. 1990;36(2):88-91. (In Russ.)
11. Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM. Differential effectiveness

- of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jul;44:1-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.001
12. Cruz FC, Duarte JO, Leão RM, Hummel LFV, Planeta CS, Crestani CC. Adolescent vulnerability to cardiovascular consequences of chronic social stress: Immediate and long-term effects of social isolation during adolescence. *Dev Neurobiol*. 2016 Jan;76(1):34-46. doi: 10.1002/dneu.22297
 13. McDougall SJ, Paull JR, Widdop RE, Lawrence AJ. Restraint stress: differential cardiovascular responses in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 Pt 1):126-9. doi: 10.1161/01.hyp.35.1.126
 14. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jul;1261:55-63. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x
 15. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):55-89. doi: 10.1210/edrv.21.1.0389
 16. Rosen RL, Levy-Carrick N, Reibman J, Xu N, Shao Y, Liu M, et al. Elevated C-reactive protein and posttraumatic stress pathology among survivors of the 9/11 World Trade Center attacks. *J Psychiatr Res*. 2017 Jun;89:14-21. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.01.007
 17. Terock J, Hannemann A, Van der Auwera S, Janowitz D, Spitzer C, Bonk S, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with reduced vitamin D levels and functional polymorphisms of the vitamin D binding-protein in a population-based sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Jan;96:109760. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109760
 18. Lazuko SS, Beliaeva LE, Solodkov AP. Specific role of induced NO synthase in the mechanisms of regulation of coronary vascular tone in rats under immobilization stress developing against the background of diabetes mellitus. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 2014;100(4):433-44. (In Russ.)
 19. Halliwell B. Reactive species & antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*. 2006 Jun;141(2):312-22. doi: 10.1104/pp.106.077073
 20. Stebbins CL, Stice JP, Hart CM, Mbai FN, Knowlton AA. Effects of dietary decosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008 Dec;13(4):261-8. doi: 10.1177/1074248408322470
 21. Abdolahi M, Jafarieh A, Sarraf P, Sedighiyan M, Yousefi A, Tafakhori A, et al. The Neuromodulatory Effects of ω -3 Fatty Acids and Nano-Curcumin on the COX-2/ iNOS Network in Migraines: A Clinical Trial Study from Gene Expression to Clinical Symptoms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(6):874-884. doi: 10.2174/1871530319666190212170140
 22. Heshmati J, Morvaridzadeh M, Maroufizadeh S, Akbari A, Yavari M, Amirinejad A, et al. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2019 Nov;149:104462. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104462
 23. Asari MA, Zulkaflee MH, Sirajudeen KNS, Yusof NAM, Sairazi NSM. Tualang honey and DHA-rich fish oil reduces the production of pro-inflammatory cytokines in the rat brain following exposure to chronic stress. *J Taibah Univ Med Sci*. 2019 Jul;14(4):317-323. doi: 10.1016/j.jtumed.2019.06.004
 24. Beliaeva LE, Pavliukevich AN. Early human disease programming and the use of nutraceuticals for preventive purposes: a focus on fish oil. Literature review. *Vestn VGMU*. 2019;18(5):12-25. (In Russ.)

Submitted 23.12.2021

Accepted 21.04.2022

Сведения об авторах:

Кужель О.П. – старший преподаватель кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kuzhel O.P. – senior lecturer of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. E-mail: kdworks@mail.ru – Кужель Ольга Петровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: kdworks@mail.ru – Olga P. Kuzhel.