

---

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

---

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту

***ВІСНИК***

***МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ***

Науково-практичний журнал  
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних  
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук  
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)  
Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

**№ 2 (103)**  
**(квітень - червень)**

---

Одеса 2024

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

*О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін*

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

*Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), К. О. Талалаєв (Одеса)*

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту  
м. Одеса, вул. Канатна, 92  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 24.06.2024 р.. Підписано до друку 28.06.2024 р. Формат 70×108/164  
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .  
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999  
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005

---

**MINISTRY OF HEALTH CARE OF UKRAINE**

---

State enterprise Ukrainian Research Institute of Transport  
Medicine

***JOURNAL OF MARINE MEDICINE***

Scientific and practical journal  
It is published 4 times a year

Founded in 1997. The magazine is a professional publication of the main results of thesis's and  
works in the field of medical sciences

(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 886 (Appendix 4)  
dated July 2, 2020)

Certificate of state registration of printed mass media series KV No. 18428-7228PR

**No. 2 (103)**  
**(April - June)**

---

Odessa 2024

---

## EDITORIAL BOARD

**Chief editor A. I. Gozhenko**

*O. M. Ignatiev (deputy editor-in-chief), N. A. Matsegora (responsible secretary), N. S. Badiuk, E. P. Belobrov, R. S. Vastyanov, V. S. Hoydyk, M. I. Golubyatnikov, A. A. Gudyma, G. S. Manasova, V. V. Ogorenko, T. P. Oparina, I. V. Savitsky, S. M. Pasichnyk, E. M. Psiadlo, N. D. Filipets, V. V. Shukhtin*

## EDITORIAL COUNCIL

*H. S. Bozov (Bulgaria), I. V. Denysenko (IMHA), V. A. Zhukov (Poland), S. Idnani (India), A. G. Kyrychenko (Dnipro), M. O. Korzh (Kharkiv), I. F. Kostyuk (Kharkiv), M. M. Korda (Ternopil), N. Nikolic (Croatia), M. G. Prodanchuk (Kyiv), M.S. Regeda (Lviv), A. M. Serdyuk (Kyiv), K. O. Talalaev (Odeca)*

---

Address of the editorial office

---

Address of the editorial office  
65039, SE UkrNDI for medicine of transport  
Odessa, str. Kanatna, 92  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Our website - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua); [herald.org.ua](http://herald.org.ua)

---

Editor N. I. Yefremenko

Submitted for typing on 06/24/2024. Signed for printing on 06/28/2024. Format 70×108/164  
Offset paper No. 2. Offset printing. Terms and conditions - print sheet. .  
Deputy No. 2/9/15 Circulation 100 approx.

---

ISSN 2707-1324 ©Ministry of Health Care of Ukraine, 1999

©State enterprise Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, 2005

**ЗМІНИ ЕМОЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ В ДИНАМІЦІ ХРОНІЧНОГО НЕПЕРЕДБАЧУВАНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ**

Одеський національний медичний університет,

**Authors information**

Аппельханс О.Л. <https://orcid.org/0000-0003-4001-5242>

Матюшенко П.М. <https://orcid.org/0000-0002-5792-5624>

**Summary.** Appelhans O. L., Mathyshenko P.M. **CHANGES OF EMOTIONAL REACTIONS IN THE DYNAMICS OF CHRONIC UNPREDICTABLE STRESS IN RATS IN CONDITIONS OF MODULATION OF THE MONOAMINERGIC NEUROMEDIATOR SYSTEMS ACTIVITY.** – *The Odessa National medical university; e-mail: [mfn@ukr.net](mailto:mfn@ukr.net)* The emotional component of the stressful nature of our lives is constant, varied in expression and in the nature of emotions. The emotional background often becomes the leading factor determining the severity of stress. We were interested in the peculiarities of catecholaminergic neurotransmitter systems functioning whose activity modulation in conditions of chronic unpredictable stress can significantly change the nature of animals' emotional reactions. The purpose of the work was to study the influence of serotonergic, dopaminergic and adrenergic neurotransmitter systems functional activity modulation on the emotional behavior expression in rats in chronic unpredictable stress. The experiments were performed in conditions of a chronic experiment on a model of chronic unpredictable stress. Before the chronic unpredictable stress modelling in rats, the activity of the serotonergic, dopaminergic and noradrenergic neurotransmitter systems was activated and inhibited, after which the animal's emotional behaviour was studied. Chronic unpredictable stress was proved to induce severe emotional disturbances in rats. Stress-induced emotional disturbances were manifested by aggressive behavior formation in tests of aggressive-defensive behavior and pain reaction. The results of the Porsolt test revealed changes in swimming behavior, characterized by an increase in episodes, elements and time of passive swimming. Dopaminergic activity suppression and serotonergic neurotransmitter systems activation determine the emotional disorders expression during the post-stress period in chronic unpredictable stress. The authors consider the obtained data to be an experimental background that should be taken into account when attempting to develop the stressful emotional disorders complex pathogenetic therapy throughout the post-stress period dynamics from the point of view of the probable activation of serotonergic and inhibition of dopaminergic neurotransmission.

**Key words:** chronic unpredictable stress, emotional behavior, monoaminergic neurotransmitter systems, serotonergic system, dopaminergic system, noradrenergic system, pathophysiological mechanisms

**Реферат.** Аппельханс О. Л., Матюшенко П. М. **ЗМІНИ ЕМОЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ В ДИНАМІЦІ ХРОНІЧНОГО НЕПЕРЕДБАЧУВАНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ.** Емоційна складова стресової побудови нашого життя є постійною, різнобічною за вираженістю та за характером емоцій. Емоційний фон часто становиться провідним чинником, який детермінує вираженість стресового стану. З точки зору ймовірного впливу на емоційний фон організму за умов стресової моделі нас зацікавили особливості

умов хронічного непередбачуваного стресу може суттєвим чином змінити характер емоційних реакцій тварин. Метою роботи було дослідження впливу модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем на вираженість емоційної поведінки щурів при хронічному непередбачуваному стресі. Досліди проведені за умов хронічного експерименту на моделі хронічного непередбачуваного стресу. До початку відтворення хронічного непередбачуваного стресу у щурів досягли активації та пригнічення активності серотонінергічної, дофамінергічної та норадренергічної нейромедіаторних систем, після чого протягом 21 доби досліджували емоційну поведінку тварин. Доведено, що хронічний непередбачуваний стрес спричиняє наявність виражених емоційних порушень у щурів. Стрес-індуковані емоційні порушення проявлялися формуванням агресивної поведінки в тестах агресивно-захисної поведінки та больової реакції, але потім вони змінилися на прилежні, які характеризувалися пригніченням емоційної реакції. Результати тесту Порсолта виявили зміни плавальної поведінки, які характеризувалися збільшенням епізодів, елементів та часу пасивного плавання. Пригнічення активності дофамінергічної нейромедіаторної системи і активація серотонінергічної нейромедіаторної системи детермінують вираженість емоційних розладів протягом післястресового періоду за умов хронічного непередбачуваного стресу. Автори вважають отримані дані експериментальним підґрунтям, яке слід враховувати при намаганнях розробки комплексної патогенетичної терапії стресових емоційних розладів в динаміці післястресового періоду з точки зору ймовірної активації серотонінергічної та пригнічення дофамінергічної нейротрансмісії.

**Ключові слова:** хронічний непередбачуваний стрес, емоційна поведінка, моноамінергічні нейромедіаторні системи, серотонінергічна система, дофамінергічна система, норадренергічна система, патофізіологічні механізми

Емоційна складова стресової побудови нашого життя є постійною, різнобічною за вираженістю та за характером емоцій [1, 2]. Більше того, емоційний фон часто становиться провідним чинником, який детермінує вираженість стресового стану [2]. Подібна характеристика стресової моделі та стресового характеру життя є малоз'ясованою, що ми вважаємо одним із недоліків фундаментального аспекту дослідження патофізіологічних механізмів хронічного стресу, визначення функціонального резерву та/або адаптації регуляторних систем організму за умов впливу стресових чинників, що загалом може спричинити формування загальної дезадаптації та патологічної дезінтеграції органів та систем за вказаних умов [2-4].

Сьогоднішній спосіб життя спричиняє трансформацію стресового впливу, до якого всі звикли з суто фундаментальної точки зору, як мінімум до стану хронічного стресу, що зумовила нас застосувати модель хронічного непередбачуваного стресу (ХНС) з намаганнями якомога повного розкриття патофізіологічних її механізмів [5]. Нас зацікавив емоційний бік відповіді тварин за умов впливу на них тривалих за дією стресових чинників. Відомо, що частіше за все реакціями у відповідь є емоційні реакції, які часто зумовлюють формування депресивного типу поведінки [6]. Отже, аналізуючи ситуацію, від якої слід відштовхнутися при плануванні досліджень, ми бачимо принаймні два різних типи коморбідності: перший – це коморбідність стресу та емоційних розладів, другий – це коморбідність тривоги та депресивної поведінки [7-11]. І з цього витікають складні поведінкові механізми взаємодії стресових, емоційних та принаймні поведінкових компонентів за умов хронічного стресу, які мають всі перспективи обтяжувати один одного та сприяти формуванню вираженої соматичної патології при стрес-спричиненій патологічній дезінтеграції внутрішніх органів та систем організму [12-14].

Слід акцентувати увагу на функціональній активності утворень лімбічної системи мозку, яка детермінує вираженість та спрямованість емоційних реакцій організму [13]. При цьому важливо враховувати наявність в цій ділянці головного мозку численних ядерних утворень, з яких вивільнюються біологічно активні речовини, скажімо, серотонін, дофамін, адреналін та норадреналін, а також ГАМК [15, 16]. З точки зору ймовірного впливу на емоційний фон організму за умов стресової моделі нас зацікавили особливості

функціонування моноамінергічних нейромедіаторних систем (НС), модуляція активності яких за умов ХНС може суттєвим чином змінити характер емоційних реакцій тварин.

**Метою роботи** є дослідження впливу модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем на вираженість емоційної поведінки щурів при хронічному непередбачуваному стресі.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Експериментальні дослідження проведені на 125 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.

Для активації та пригнічення активності серотонінергічної нейромедіаторної системи (НС) застосовували L-триптофан (L-T; в/очер; 100 мг/кг, протягом 14 діб) та парахлорфеніланін (ПХФ; в/очер; 300 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Для активації та пригнічення активності дофамінергічної НС вводили депреніл (ДП; в/очер; 3 мг/кг, протягом 14 діб) та галоперидол (ГПР; в/очер; 2.5 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Людиомил (ЛД; в/очер; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та  $\alpha$ -метил-паратирозин (МП; в/очер; 80 мг/кг, протягом 3 діб) вводили для активації та пригнічення активності норадренергічної НС [17].

Виділяли наступні групи щурів, до кожної з яких надходили по 9 тварин: 1 – контроль; 2 – щури із ХНС; 3 - L-T + NaCl; 4 - L-T + ХНС; 5 – ПХФ+ NaCl; 6 – ПХФ + ХНС; 7 – ДП + NaCl; 8 – ДП + ХНС; 9 – ГПР + NaCl; 10 - ГПР + ХНС; 11 – ЛД + NaCl; 12 - ЛД + ХНС; 13 – МПТ + NaCl; 14 – МПТ + ХНС.

Після активації/пригнічення активності НС у щурів відтворювали хронічний непередбачуваний стрес (ХНС) за загальноприйнятою методикою протягом 4 тижнів, змінюючи вид стресорного впливу та час його нанесення [5]. 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 [5].

Через 1 добу, а також через 7, 14 і 21 доби по закінченню відтворення ХНС в щурів досліджували їхню поведінку в окремих поведінкових тестах, які надають змогу визначити емоційний стан тварин. Для цього з'ясовували вираженість емоційної поведінки у тесті агресивно-захисної поведінки тварин, в якому за 5-бальною шкалою оцінювали поведінку щурів при наближенні до них долоні дослідника [18]. Емоційну поведінку тварин досліджували по вираженості реакції у відповідь на захищування кінчика хвоста корнцангом [18], а також у тесті примусового плавання (тесті Порсолта) [19]. За поведінкою тварин у тесті Порсолта, які знаходилися у ємності з водою при кімнатній температурі таким чином, щоби кінчиком хвоста були здатні відчувати дно, але не могли на нього стати, сліdkували протягом 6 хв.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням непараметричного критерію Крушквал-Валіс. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0.05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

За умов формування ХНС поведінка щурів характеризувалася більш вираженою емоційністю та розвитком агресивних реакцій. Так, у відповідь на наближення долоні дослідника до щурів останні не лише галасували та намагалися уникнути від цієї долоні, але й намагалися напасти на дослідника та вкусити долоню. В тесті оцінки агресивно-захисної поведінки стресованих щурів подібні реакції проявилися на 7-й добі з моменту відтворення стресової моделі і характеризувалися більш вираженою (на 28.1%) агресивною реакцією стресованих тварин порівняно з таким показником у інтактних щурів ( $p < 0.05$ , табл. 1).

**Зміни вираженості емоційної поведінки щурів з хронічним непередбачуваним стресом в тесті «відкрите поле» за умов модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем**

Групи тварин	Досліджувані показники емоційної поведінки при дослідженні, бали, (M±m)	
	Агресивно-захисної поведінки	Больової реакції
<b>1 доба після відтворення ХНС</b>		
Контроль, n=7	3.1±0.3	3.8±0.4
ХНС, n=9	2.7±0.3	2.4±0.3*
L-T + ХНС, n=9	2.6±0.3	2.7±0.3
ПХФ + ХНС, n=9	3.2±0.3	2.5±0.3
ДП + ХНС, n=9	3.3±0.3	2.4±0.2
ГПР + ХНС, n=9	2.7±0.3	2.3±0.2
ЛД + ХНС, n=9	3.0±0.3	2.6±0.3
МП + ХНС, n=9	3.3±0.3	2.3±0.2
<b>7 доба після відтворення ХНС</b>		
Контроль, n=7	3.2±0.3	3.6±0.4
ХНС, n=9	4.1±0.4*	4.0±0.1*
L-T + ХНС, n=9	4.0±0.4*	3.7±0.4
ПХФ + ХНС, n=9	4.1±0.3*	3.6±0.4
ДП + ХНС, n=9	4.0±0.3*	3.9±0.4*
ГПР + ХНС, n=9	3.1±0.3#	2.9±0.3#
ЛД + ХНС, n=9	3.9±0.4*	3.5±0.4
МП + ХНС, n=9	4.1±0.3*	3.7±0.4
<b>14 доба після відтворення ХНС</b>		
Контроль, n=7	3.0±0.3	3.6±0.4
ХНС, n=9	4.2±0.4*	4.0±0.1*
L-T + ХНС, n=9	4.1±0.4*	3.6±0.3
ПХФ + ХНС, n=9	3.9±0.4*	3.7±0.4
ДП + ХНС, n=9	3.7±0.3*	3.6±0.4
ГПР + ХНС, n=9	3.0±0.3#	2.7±0.3#
ЛД + ХНС, n=9	4.1±0.4*	3.4±0.3
МП + ХНС, n=9	3.9±0.3*	3.5±0.4
<b>21 доба після відтворення ХНС</b>		
Контроль, n=7	3.1±0.3	3.6±0.4
ХНС, n=9	1.4±0.2**	2.1±0.2**
L-T + ХНС, n=9	2.8±0.3 ##	3.0±0.3#
ПХФ + ХНС, n=9	1.6±0.2*	2.2±0.2
ДП + ХНС, n=9	1.6±0.2*	2.1±0.2
ГПР + ХНС, n=9	0.7±0.2*** ##	1.3±0.2** #
ЛД + ХНС, n=9	1.3±0.2**	2.4±0.2
МП + ХНС, n=9	1.4±0.2**	2.2±0.2

Примітки: \* - P<0.05, \*\* - P<0.01 і \*\*\* - P<0.001 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів;

# - P<0.05 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ХНС.

За таких умов величина досліджуваного показника у всіх групах тварин протягом 21-ї доби після стресового періоду була ідентичною такому у стресованих щурів, за виключенням груп з активацією серотонінергічної та пригнічення активності дофамінергічної нейромедіаторних систем. На 14-й та на 21-й добах досліду абсолютна



величина показника реакції щурів у відповідь на долоню дослідника, яка наближається, із введенням ГПР була значно меншою (на 28.6% і на 100%, відповідно;  $p < 0.05$ ) при порівнянні з такою у щурів зі стресом без зміни активності моноамінергічних нейромедіаторних систем. На 21-й добі досліджуваного показника в групі щурів з ХНС і введенням L-Т виявилася вдвічі більшою порівняно з відповідним показником у щурів із ХНС без змін активності досліджуваних нейромедіаторних систем ( $p < 0.01$ ).

Аналогічну спрямованість результатів больової реакції у відповідь на защипування кінчика хвоста корнцангом ми реєстрували протягом 21 доби досліджу, результатом чого виявилися виражені зміни досліджуваних показників при блокаді активності дофамінергічної нейромедіаторної системи та активації серотонінергічної нейромедіаторної системи (на 21-й добі) у стресованих щурів (табл. 1). При модуляції активності інших моноамінергічних нейромедіаторних системи ми не спостерігали виражених змін у величинах досліджуваних показників.

Поведінка щурів з ХНС у тесті Порсолта характеризувалася збільшенням епізодів пасивного плавання, демонстрацією численних компонентів пасивного плавання, збільшенням числа намагань вибратися з басейну, зменшенням часу активного плавання та відповідним збільшенням загального часу пасивного плавання (у всіх випадках  $p < 0.05$ ; табл. 2).

Цікаво, що всі досліджувані показники у щурів із ХНС на 7-й, 14-й та 21-й добах дослідження в разі пригнічення активності дофамінергічної нейротрансмітерної системи були суттєво менше при порівнянні з аналогічними у стресованих щурів ( $p < 0.05$ ) та були співставними з такими у щурів контрольної групи.

На 14-й та 21-й добах післястресового періоду ми реєстрували нормалізацію досліджуваних показників у тесту примусового плавання у щурів із активацією серотонінергічної нейромедіаторної системи ( $p < 0.05$ ). При модуляції активності інших моноамінергічних нейромедіаторних системи ми не спостерігали виражених змін у величинах досліджуваних показників.

Таким чином, отримані дані свідчать про наявність виражених емоційних порушень у щурів за умов відтворення моделі ХНС. Зареєстровані емоційні розлади практично не змінювалися за вираженістю протягом післястресового періоду спостереження та поступово посилювалися за інтенсивністю відповідних порушень. Відзначені нами емоційні розлади проявлялися формуванням агресивної поведінки в тестах агресивно-захисної поведінки та больової реакції, проте відзначені зміни поведінки тривали 14 діб і з 21-ї доби спостереження змінилися на прилежні, які характеризувалися пригніченням емоційної реакції. Результати тесту Порсолта виявили зміни плавальної поведінки, які характеризувалися збільшенням епізодів, елементів та часу пасивного плавання при порівнянні з такими характеристиками активного плавання. Зареєстровані зміни поведінки за умов примусового плавання поступово прогресували протягом всього терміну спостереження за модельних умов.

Загалом отримані дані з точки зору їх ймовірного обговорення доцільно, на наш погляд, розділити на наступні декілька частин. По-перше, стан ХНС характеризується вираженими емоційними розладами, які погіршують загальний стан організму за даних умов, виснажують нейро-вегетативну та ендокринну регуляцію організму за вказаних модельних умов та сприяють формуванню системної патологічної дезінтеграції, згідно загальнофундаментальних механізмів [12].

По-друге, чітко простежується формування депресивного характеру емоційних змін у щурів за умов моделі ХНС. В цьому аспекті слід відзначити, що в тестах агресивно-захисної поведінки та больової реакції протягом перших двох діб після стресового періоду реєструвалася активні емоційна відповідь, але протягом останнього тижня спостереження всі абсолютні дані засвідчили протилежне. За нашою думкою, зміна спрямованості характеру емоційних реакцій щурів за умов ХНС у вказаних двох тестах є результатом енергетичного та/або біохімічного виснаження резервних можливостей організму, результатом чого стало формування депресивного характеру емоційної складової моделі хронічного стресу, яка застосовувалася.

Таблиця 2

**Поведінкові прояви у щурів з хронічним непередбачуваним стресом в тесті примусового плавання за умов модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромеридіаторних систем**

Групи тварин	Досліджувані показники плавальної поведінки щурів в тесті примусового плавання (тест Порсолта) (M±m)			
	Кількість епізодів пасивного плавання	Кількість намагань вибратися з басейна	Час активного плавання, хв..	Час пасивного плавання, хв.
<b>1 доба після відтворення ХНС</b>				
Контроль, n=7	9	3.2±0.3	3.6±0.3	1.2±0.1
ХНС, n=9	15*	6.3±0.6**	1.4±0.2**	2.7±0.3**
L-T + ХНС, n=9	14*	5.7±0.5*	1.4±0.2**	2.6±0.3**
ПХФ + ХНС, n=9	13	6.4±0.6**	1.3±0.2**	2.4±0.3**
ДП + ХНС, n=9	15*	6.1±0.6*	1.1±0.2**	2.5±0.2**
ГПР + ХНС, n=9	12	5.8±0.6*	1.3±0.2**	2.7±0.3**
ЛД + ХНС, n=9	16*	5.4±0.5*	1.2±0.2**	2.3±0.2**
МП + ХНС, n=9	14*	5.9±0.6**	1.3±0.2**	2.4±0.2**
<b>7 доба після відтворення ХНС</b>				
Контроль, n=7	8	2.6±0.2	3.2±0.3	1.1±0.1
ХНС, n=9	17*	6.8±0.7**	1.2±0.2**	3.1±0.3***
L-T + ХНС, n=9	16*	6.7±0.6*	1.3±0.2**	2.7±0.3***
ПХФ + ХНС, n=9	15*	6.4±0.6*	1.2±0.2**	2.8±0.3***
ДП + ХНС, n=9	16*	6.3±0.6*	1.1±0.2**	2.6±0.3***
ГПР + ХНС, n=9	10#	4.4±0.4* #	2.6±0.4 #	1.6±0.2#
ЛД + ХНС, n=9	14*	6.9±0.6**	1.4±0.2**	2.9±0.3***
МП + ХНС, n=9	15*	6.2±0.5*	1.1±0.1**	2.8±0.3***
<b>14 доба після відтворення ХНС</b>				
Контроль, n=7	8	2.4±0.2	3.3±0.3	1.2±0.1
ХНС, n=9	19*	7.2±0.7**	1.0±0.1***	3.2±0.3***
L-T + ХНС, n=9	14*	4.6±0.4* #	2.5±0.3#	1.8±0.2#
ПХФ + ХНС, n=9	15*	6.6±0.6**	1.1±0.1***	2.9±0.3***
ДП + ХНС, n=9	16*	6.7±0.7**	1.3±0.1***	2.5±0.3**
ГПР + ХНС, n=9	10#	4.3±0.4* #	2.8±0.3##	1.4±0.2##
ЛД + ХНС, n=9	16*	6.9±0.7**	1.2±0.2***	2.7±0.3**
МП + ХНС, n=9	15*	7.1±0.7**	1.1±0.1***	2.6±0.2**
<b>21 доба після відтворення ХНС</b>				
Контроль, n=7	9	2.4±0.2	3.0±0.3	1.4±0.2
ХНС, n=9	21**	6.6±0.7**	0.8±0.2***	3.4±0.3**
L-T + ХНС, n=9	18*	4.1±0.1* #	2.4±0.3##	1.7±0.2##
ПХФ + ХНС, n=9	12#	6.8±0.7**	0.9±0.1***	3.1±0.3**
ДП + ХНС, n=9	19*	6.9±0.7**	0.9±0.2***	2.7±0.3**
ГПР + ХНС, n=9	11#	3.6±0.3* #	1.6±0.2##	1.6±0.2##
ЛД + ХНС, n=9	17*	6.7±0.6**	0.8±0.1***	3.2±0.3**
МП + ХНС, n=9	19*	7.1±0.7**	1.1±0.1***	2.8±0.3**

Примітки: \* - P<0.05, \*\* - P<0.01 і \*\*\* - P<0.001 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів;

# - P<0.05 і ## - P<0.01 – – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ХНС.

По-третє, слід зауважити, що застосований нами тест Порсолта саме і є тим

експериментальним методом, який здатний оцінити наявність та виявити саме депресивну спрямованість у даному випадку плавальної примусової поведінки. Важливим вважаємо те, що отримані фактичні дані в тесті Порсолта, які засвідчили переважання епізодів та часу пасивного плавання, підтверджують наші дані стосовно формування депресивного характеру поведінки в тестах агресивно-захисної поведінки та больової реакції наприкінці після стресового періоду. Як проміжний висновок, зауважимо, що відтворений нами стан ХНС корелює з нестабільним емоційним фоном [20, 21].

По-четверте, наші дані щодо модуляції активності моноамінергічних НС потребують детально обговорення, але й в цьому короткому вигляді акцентувати увагу слід, на наш погляд, на наступному. Пригнічення функціональної активності дофамінергічної НС введенням ГПР сприяло зменшенню вираженості емоційних реакцій тварин в тестах агресивно-захисної поведінки та больової реакції протягом всього терміну спостереження. Активація серотонінергічної НС введенням L-T сприяло активації емоційних реакцій тварин у вказаних двох в тестах протягом останнього тижня дослідження.

Результатом пригнічення функціональної активності дофамінергічної НС в тесті Порсолта стало зменшення вираженості і кількості характерних для депресивного стану елементів пасивної плавальної поведінки, часу пасивного плавання та збільшення часу активного плавання. Відзначені зміни плавальної поведінки в тесті Порсолта при пригніченні функціональної активності дофамінергічної НС тривали протягом всього терміну спостереження і виявилися тотожними в разі активації функціональної активності серотонінергічної НС, що реєструвалося протягом 14-21 доби післястресового періоду.

Отже, резюмуючи патобіохімічний фрагмент отриманих результатів, зауважуємо про те, що пригнічення активності дофамінергічної НС і активація серотонінергічної НС детермінують вираженість емоційних розладів протягом після стресового періоду за умов ХНС. Їх загальний вплив на вираженість емоційних реакцій є подібним, який характеризує усунення депресивного характеру емоційної поведінки за вказаних модельних умов. Модуляція активності адренергічної НС, рівно як і пригнічення активності серотонінергічної НС і активація дофамінергічної НС не вплинули на характер вираженості емоційних реакцій в динаміці після стресового періоду.

Цей масив фактичних даних певним чином узгоджується в результатами, які засвідчили формування моторної дисфункції та знерухомленості тварин при ХНС, патофізіологічними механізмами чого також ми вважаємо активацію стрес-реалізуючих систем [5], виражений енергетичний дефіцит та формування патологічної дезінтеграції органів та систем організму [12, 13, 15]. Зареєстрований депресивний компонент емоційної складової моделі хронічного стресу, який нами відтворювався, пояснюється притаманним для стресового стану ендокринним (гуморальним) виснаженням [22].

Важливим вважаємо доведення опосередкування серотонінергічною та дофамінергічною НС емоційних розладів за умов ХНС, що пояснюємо відомим даними стосовно залучення моноамінергічних НС до опосередкування емоційної поведінки, яка детермінується утвореннями лімбічної системи мозку [22-26].

Резюмуючи, відзначимо, що вважаємо отримані дані в якості експериментального підґрунтя, яке слід враховувати при намаганнях розробки комплексної патогенетичної терапії стресових емоційних розладів в динаміці післястресового періоду з точки зору ймовірної активації серотонінергічної та пригнічення дофамінергічної нейротрансмісії.

Ми сподіваємося, що подальші дослідження дозволять зробити більш детальні висновки стосовно залучення окремих моноамінергічних НС в опосередкування стрес-спричинених моторних, емоційних, когнітивних та інших змін в організмі.

### **Висновки**

1. Хронічний непередбачуваний стрес спричиняє наявність виражених емоційних порушень у щурів. Зареєстровані емоційні розлади практично не змінювалися за вираженістю протягом післястресового періоду спостереження та поступово посилювалися за інтенсивністю відповідних порушень.

2. Стрес-індуковані емоційні порушення проявлялися формуванням агресивної поведінки в тестах агресивно-захисної поведінки та больової реакції, проте відзначені зміни поведінки тривали 14 діб і з 21-ї доби спостереження змінилися на прилежні, які

характеризувалися пригніченням емоційної реакції

3. Результати тесту Порсолта виявили зміни плавальної поведінки, які характеризувалися збільшенням епізодів, елементів та часу пасивного плавання при порівнянні з такими характеристиками активного плавання. Заресстровані зміни поведінки за умов примусового плавання поступово прогресували протягом всього терміну спостереження за модельних умов.

4. Хронічний непередбачуваний стрес характеризується вираженими емоційними розладами, які погіршують загальний стан організму за даних умов, виснажують нейро-вегетативну та ендокринну регуляцію організму за вказаних модельних умов та сприяють формуванню системної патологічної дезінтеграції.

5. Простежується формування депресивного характеру емоційних змін у щурів за умов моделі ХНС в тестах агресивно-захисної поведінки та больової реакції протягом перших і тесті примусового плавання (Порсолта).

6. Пригнічення активності дофамінергічної НС і активація серотонінергічної НС детермінують вираженість емоційних розладів протягом післястресового періоду за умов ХНС. Їх загальний вплив на вираженість емоційних реакцій є подібним, який характеризує усунення депресивного характеру емоційної поведінки за вказаних модельних умов. Модуляція активності адренергічної НС, рівно як і пригнічення активності серотонінергічної НС і активація дофамінергічної НС не вплинули на характер вираженості емоційних реакцій в динаміці після стресового періоду.

7. Вважаємо отримані дані в якості експериментального підґрунтя, яке слід враховувати при намаганнях розробки комплексної патогенетичної терапії стресових емоційних розладів в динаміці післястресового періоду з точки зору ймовірної активації серотонінергічної та пригнічення дофамінергічної нейротрансмісії.

### References/Література

1. Fang X, Jiang S, Wang J, Bai Yu, Kim CH, Blake D. et al. Chronic unpredictable stress induces depression-related behaviors by suppressing AgRP neuron activity. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(6): 2299–2315.

2. Markov DD, Novosadova EV. Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Possible Sources of Poor Reproducibility and Latent Variables. *Biology (Basel)* 2022; 11(11): 1621. doi: 10.3390/biology11111621

3. Malgoyre A, Siracusa J, Tardo-Dino P-E, Garcia-Vicencio S, Koulmann N, Charlot K. A basal heat stress test to detect military operational readiness after a 14-day operational heat acclimatization period. *Temperature (Austin)* 2020; 7(3): 277–289.

4. Воробьева Т.М. Системно-биологические аспекты исследования стресса. Стресс и адаптация. Кишинев: Штиинца, 1978: 17. (In Russian). [*Vorobyova T.M. Systemic biological aspects of stress research. Stress and adaptation. Chisinau: Shtiintsa, 1978: 17*]

5. Апельханс О.Л., Матюшенко П.М. Зміни рухової активності у щурів в тесті «відкрите поле» при хронічному непередбачуваному стресі при модуляції активності моноамінергічних нейромедіаторних систем. Вісник морської медицини. 2024; 1(102): 148-154. (In Ukrainian). [*Appelhans O.L., Matyushenko P.M. Changes in motor activity in rats in the "open field" test under chronic unpredictable stress with modulation of the activity of monoaminergic neurotransmitter systems. Journal of marine medicine. 2024; 1(102): 148-154.*]

6. Sliwinski MJ, Freed S, Scott SB, Pasquini G, Smyth JM. Does Chronic Stress Moderate Age Differences in Emotional Well-Being? Testing Predictions of Strength and Vulnerability Integration. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2021; 76(6): 1104–1113.

7. Goddard AW. The Neurobiology of Panic: A Chronic Stress Disorder. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2017; 1: 2470547017736038. doi: 10.1177/2470547017736038

8. Hirschfeld RMA. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3(6): 244–254.

9. de Ornelas Maia ACC, de Azevedo Braga A, Paes F, Machado S, Carta MG, Nardi AE, Silva AC. Comorbidity of Depression and Anxiety: Association with Poor Quality of Life in Type 1 and 2 Diabetic Patients. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013; 9: 136–141.

10. Patriquin MA, Mathew SJ. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress* (Thousand Oaks) 2017; 1: 2470547017703993. doi: 10.1177/2470547017703993
11. Woo E, Sansing LH, Arnsten AFT, Datta D. Chronic Stress Weakens Connectivity in the Prefrontal Cortex: Architectural and Molecular Changes. *Chronic Stress* (Thousand Oaks) 2021; 5: 24705470211029254. Doi: 10.1177/24705470211029254
12. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169. (In Russian). [*Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169.*]
13. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
14. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost, 2009. 99-120.
15. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1148: 64–73. doi: 10.1196/annals.1410.012
16. Banwinkler M, Theis H, Prange S, van Eimeren T. Imaging the Limbic System in Parkinson’s Disease—A Review of Limbic Pathology and Clinical Symptoms. *Brain Sci*. 2022; 12(9): 1248. Doi: 10.3390/brainsci12091248
17. Стоянов О.М., Пулик О.Р., Вастьянов Р.С. Патогенетичне значення центральної моноамінергічної нейротрансмісії в механізмах розвитку моторних дисфункцій та неврологічного дефіциту після легкої черепно-мозкової травми. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2015; 1(51): 100-107. (In Ukrainian). [*Stoyanov O.M., Pulyk O.R., Vastyanov R.S. Pathogenetic significance of central monoaminergic neurotransmission in the mechanisms of development of motor dysfunctions and neurological deficits after mild traumatic brain injury. Scientific Bulletin of Uzhgorod University, "Medicine" series. 2015; 1(51): 100-107.*]
18. Yan H-C, Cao X, Das M, Zhu X-H, Gao T-M. Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull*. 2010; 26(4): 327-337.
19. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*. 1977; 229: 327-336.
20. Fang X, Jiang S, Wang J, Bai Yu, Kim CS, Blake D. et al. Chronic unpredictable stress induces depression-related behaviors by suppressing AgRP neuron activity. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(6): 2299–2315.
21. McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress* (Thousand Oaks) 2017; 1: 2470547017692328. doi: 10.1177/2470547017692328
22. Seo D, Rabinowitz AG, Douglas RJ, Sinha R. Limbic response to stress linking life trauma and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 99: 38–46.
23. Baffa A, Hohoff C, Baune BT, Müller-Tidow C, Tidow N, Freitag C, Domschke K. Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression. *Neuropsychobiology*. 2010; 62(2): 121.
24. Fedotova YuO. D<sub>2</sub>-type dopaminergic receptors and anxiety-depression-like behavior in female rats, *Experimental and clinical pharmacology*. 2012; 75(2): 3.
25. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(1): 88.
26. Schaffer J, Fogelman N., Seo D, Sinha R. Chronic pain, chronic stress and substance use: overlapping mechanisms and implications. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023; 4: 1145934. doi: 10.3389/fpain.2023.1145934

**Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Аппельханс О.Л.), методологія (Аппельханс О.Л.), формальний аналіз (Матюшенко П.М.), керування даних (Аппельханс О.Л.), формування висновків (Аппельханс О.Л., Матюшенко П.М.), написання статті (Матюшенко П.М.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

**Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

**Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

**Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковому колективу свого закладу

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла до редакції 21.05.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.