

DOI: 10.26693/jmbs05.02.064

УДК 615.254.7.011:615.21

Кратенко А. С., Николенко Е. Я., Вовк К. В.,
Беляева Л. В., Мартыненко М. В., Алгураби Маджид Сабри

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ АСПЕКТ АНТИСТРЕССОВОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЛОПУРИНОЛА И ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

vovkkira1970@gmail.com

Одним из факторов риска, способствующим возникновению ряда психосоматических заболеваний, является эмоционально-стрессовое напряжение. В реализации стрессозащитной реакции организма значительная роль отводится метаболитам триптофана, в частности, в условиях действия различных стрессовых факторов изменяется уровень самой аминокислоты и её производных в различных отделах головного мозга, крови и моче.

Это позволяет предположить, что влияние на синтез и распад метаболитов триптофана путем активации или ингибирования ключевых ферментов, может стать одним из путей защиты от неблагоприятных последствий стресса. Фармакологическая нагрузка триптофаном и аллопуринолом больных эпилепсией вызывает гипногенные эффекты в дневное время и тенденцию к нормализации продолжительности и цикличности сна в ночное время, а также нормализацию ЭЭГ у 85,7% больных.

Введение аллопуринола (20 мг/кг) однократно в желудок за 2 часа до эмоционального стресса предупреждает возникновение стрессовых изменений функционального состояния центральной нервной системы, снижает стрессовое напряжение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется оптимизацией интегральных и гормонально-метаболических показателей стресса. Ожидаемое торможение синтеза кинуренина путём ингибирования аллопуринолом триптофанпирролазы наблюдается в коре и стволе при эмоциональном стрессе. При этом интересным является факт стабильного уровня триптофана как прекурсора серотонина и самого серотонина в коре в условиях стресса. Вероятно, именно в коре серотонинэрическая стресслимитирующая система функционирует наиболее выражено, в то время как эмоциональный стресс, возможно приводит к усиленному метаболизму триптофана, серотонина и кинуренина в большинстве остальных структур. Аллопуринол в условиях эмоционального стресса оказывает воздействие на метаболизм триптофана в различных структурах головного мозга, которое проявляется преимущественно восстановле-

нием уровня триптофана и серотонина, а также снижением содержания кинуренина в некоторых структурах, что обуславливает его нейропротекторный эффект. Стрессопротекторное действие аллопуринола является многокомпонентным и, возможно, обусловлено активацией синтеза серотонина в центральной нервной системе, антиоксидантным и другими механизмами.

Ключевые слова: антистрессовый эффект, аллопуринол, серотонин.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является инициативной темой института «Фармакологии и токсикологии АМН Украины» (г. Киев) «Изучение антистрессовых свойств свойств L-триптофана».

Введение. Одним из «факторов риска», способствующих возникновению ряда психосоматических заболеваний, является эмоционально-стрессовое напряжение [1]. В реализации стрессозащитной реакции организма значительная роль отводится метаболитам триптофана [2, 3], в частности, в условиях действия различных стрессовых факторов изменяется уровень самой аминокислоты и её производных в различных отделах головного мозга, крови и моче [4]. Это позволяет предположить, что влияние на синтез и распад метаболитов триптофана путем активации или ингибирования ключевых ферментов, может стать одним из путей защиты от неблагоприятных последствий стресса [5, 6]. В этой связи представляет интерес препарат с антиподагрической активностью аллопуринол, который, наряду с угнетением ксантиноксидазы, ингибирует также и фермент триптофанпирролазу, активизирующий метаболизм триптофана по кинурениновому пути. Результатом блока триптофанпирролазы аллопуринолом является возможное предотвращение «утечки» триптофана на кинурениновый путь и повышение синтеза серотонина – признанного стресслимитирующего нейромедиатора [7, 8]. Описаны положительные эффекты комплексного применения аллопуринола с противосудорожными препаратами для лечения

тяжелых форм эпилепсии [9, 10]. Фармакологическая нагрузка триптофаном и аллопуринолом больных эпилепсией вызывает гипногенные эффекты в дневное время и тенденцию к нормализации продолжительности и цикличности сна в ночное время, а также нормализацию ЭЭГ у 85,7% больных [11, 12]. Также аллопуринол признаётся результативным при подавлении влечения к алкоголю и для устранения проявлений неврологического симптомокомплекса при алкогольно-абстинентном синдроме [13]. В эксперименте аллопуринол устраняет выработку продуктов оксидативного стресса [14], снижает потребление миокардом кислорода и оказывает влияние на эндотелиальную функцию коронарных сосудов, в том числе, у новорожденных. Таким образом, накопленные ранее результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить наличие антистрессовых эффектов у аллопуринола и делает актуальным изучение его в этом направлении [15].

Цель работы – изучить антистрессовое действие аллопуринола и его влияние на метаболизм триптофана в ЦНС в условиях экспериментального эмоционального стресса.

Материал и методы исследования. Исследуемый материал составлял 54 половозрелых крысы линии «Вистар» обоего пола, массой 180–240 граммов. Моделью эмоционального стресса (ЭС) был «конфликт афферентных раздражений» (Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьева), стрессовое воздействие происходило по 2 часа в течение 2-х дней. Исследования выполнялись сразу после эмоционально-стрессового воздействия. О функциональном состоянии ЦНС судили по данным определения суммационно-порогового показателя (СПП) и эмоционально-поведенческих реакций в «открытом поле» (Сперанский С. В., Hall С.). Как показатели стрессового напряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы нами исследовались коэффициенты массы тимуса, селезенки, надпочечников, индекс Паулса (И.И. Брехман), отображающие выраженность трофических нарушений слизистой желудка, содержание витамина С в надпочечниках (Birch R. W.), уровень 11-ОКС в надпочечниках и плазме крови флюорометрическим методом (Ю. А. Панков, И. Я. Усватова, С. А. Еремина). Содержание триптофана и кинуренина в различных структурах головного мозга изучались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Costa Carlo). Уровень серотонина в головном мозге определялся флюорометрически по методу В. М. Когана и Н. В. Нечаева. Препараты вводились в виде раствора перорально за 2 часа до стресса.

Эксперименты проводились согласно положению «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые исследуются для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1985)» «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утверждённых пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Фармакологическим объектом исследования был аллопуринол (Киевский витаминный завод). Препарат вводился в виде раствора перорально в дозе 20 мг/кг за 2 часа до ЭС. Полученный в работе цифровой материал обработан общепринятыми в медико-биологических исследованиях статистическими методами анализа (М. Л. Беленький). Был применен метод вариационного ряда, при котором степень достоверности оценивали по критерию Т Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Экспериментальный ЭС изменяет функциональное состояние ЦНС в виде нарушений, свидетельствующих о возбуждении по данным СПП, некоторых эмоциональных реакций (урикации), а также об угнетении поисковой реакции, горизонтальной и вертикальной активности, остальные эмоциональные реакции – умывание и дефекация – обнаруживают тенденцию к ослаблению. Применение в этих условиях аллопуринола приводит к нормализации СПП, числа умываний, числа обследований и урикации. Все эти показатели становятся статистически достоверными, по сравнению с таковыми при ЭС и не отличаются от контрольных цифр. Горизонтальная активность по числу пересечённых квадратов и число вставаний сохраняются на уровне сдвигов, вызванных ЭС, статистически достоверно отличаясь от таковых в контроле (**табл. 1**).

Моделирование ЭС выявляет функциональное напряжение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) в виде статистически достоверного повышения 11-ОКС в надпочечниках и плазме крови, снижение витамина С в надпочечниках, что свидетельствует о его интенсивном расходовании на синтез кортикостероидов, снижение массы тимуса и селезенки, гипертрофию надпочечников. Также наблюдается повышение индекса Паулса, что характеризует наличие трофических повреждений слизистой желудка.

При применении аллопуринола в условиях ЭС коэффициенты массы тимуса и селезенки восстанавливаются. Гипертрофия надпочечников не предупреждается аллопуринолом, в тоже время, значительно снижается индекс Паулса по сравнению с таковым при ЭС, повышается до нормы содержание витамина С в надпочечниках. Аллопуринол нормализует до контрольных цифр содержание 11- ОКС в надпочечниках, однако в плазме

Таблиця 1 – Влияние аллопуринола на состояние ЦНС у крыс в условиях ЭС

Условия опыта	Кол-во животных, п	СПП	Эмоционально-поведенческие реакции в «Открытом поле»					
			Кол-во пересечённых квадратов	Кол-во вставаний	Кол-во обследований	Кол-во умываний	Кол-во уринаций	Кол-во дефекаций
Контроль	6	6,1±0,3	51,3±3,0	7,0±0,5	3,0±0,3	2,0±0,3	0,6±0,2	2,9±0,1
ЭС	6	4,2±0,2 ¹	31,4±3,3	5,0±0,5 ¹	1,0±0,2 ¹	1,6±0,2	1,1±0,1 ¹	0,6±0,1
Аллопуринол+ЭС	6	6,0±0,5 ²	38,0±4,1 ¹	4,0±0,6 ¹	2,0±0,3 ²	2,7±0,6 ²	0,6±0,1 ²	0,8±0,2

Примечания: ¹ – статистически достоверно в сравнении с контролем; ² – статистически достоверно в сравнении со стрессом.

крови уровень гормонов не достигает контроля (табл. 2). ЭС достоверно снижает уровень триптофана и его метаболитов в большинстве структур головного мозга.

Таблиця 2 – Влияние аллопуринола на функциональные показатели ГГНС у крыс в условиях ЭС

Условия	Контроль	ЭС	Аллопуринол + ЭС
Показатели			
Коэффициент массы, %			
Тимус	0,089±±0,005	0,063±±0,008 ¹	0,091±±0,005 ²
Надпочечники	0,004±±0,0004	0,006±±0,0006 ¹	0,006±±0,0005
Селезенка	0,35±±0,16	0,27±±0,02	0,38±±0,013 ²
Содержание вит. С в надпочечниках мкМ/г	13,0±±0,13	7,2±±0,32 ¹	14,0±±0,62 ²
Индекс Паулса, баллы	0	0,65 ¹	0,02 ²
Содержание 11-ОКС в надпочечниках нМ/г такни	26,0±±2,6	56,9±±3,5 ¹	33,0±±6,92 ²
Содержание 11-ОКС в плазме крови, нМ/мл	0,30±±0,04	0,44±±0,04	0,37±±0,06

Примечания: ¹ – статистически достоверно в сравнении с контролем; ² – статистически достоверно в сравнении со стрессом.

В опытах с введением аллопуринола при ЭС получены следующие результаты, относящиеся к особенностям метаболизма триптофана (табл. 3).

Аллопуринол сохраняет содержание триптофана на контрольном уровне в коре и стволе головного мозга; в гипоталамусе он повышается по сравнению со стрессом, но не до контрольных значений. При этом содержание серотонина нормализуется в гипоталамусе и мозжечке, но снижается в стволе. Концентрация кинуренина остается на сниженном стрессом уровне в коре и стволе, сохраняется на контрольном уровне в мозжечке и проявляет тенденцию к восстановлению в гипоталамусе.

Таким образом, препарат аллопуринол (20 мг/кг) достаточно выражено предотвращает стрессовые изменения со стороны ЦНС, метаболических и интегральных показателей ГГНС [15]. При этом

наблюдается специфические сдвиги в метаболизме триптофана, которые косвенно могут свидетельствовать об ингибировании аллопуринолом кинуренинового пути обмена и о возможном преимущественном использовании триптофана для синтеза серотонина [5, 7].

Таблиця 3 – Влияние аллопуринола на содержание триптофана, серотонина и кинуренина в различных структурах головного мозга крыс при ЭС

Условия опыта	Число животных	Триптофан, нМ/г			
		Кора	Гипоталамус	Ствол	Мозжечок
Контроль	6	31,0±±2,4	31,3±±3,4	11,3±±1,5	15,1±±1,4
ЭС	6	19,2±±3,7	3,6±±0,4 ¹	5,6±±0,5 ¹	7,8±±0,6 ¹
Аллопуринол+ЭС	6	20,1±±1,5	9,0±±0,9 ^{1,2}	9,1±±1,0 ²	9,1±±1,1 ¹
		Серотонин, нМ/г			
Контроль	6	2,8±±0,3	13,4±±3,9	3,8±±0,6	2,4±±0,4
ЭС	6	3,1±±0,5	5,4±±1,1 ¹	2,9±±0,5	1,5±±0,2 ¹
Аллопуринол+ЭС	6	2,2±±0,3	9,7±±0,6 ^{1,2}	1,9±±0,3 ^{1,2}	2,9±±0,4 ²
		Кинуренин, нМ/г			
Контроль	6	1,25±±0,3	1,63±±0,18	1,15±±0,14	0,48±±0,05
ЭС	6	0,48±±0,05 ¹	0,29±±0,05 ¹	0,38±±0,05 ¹	0,38±±0,002
Аллопуринол+ЭС	6	0,48±±0,09 ¹	0,77±±0,05 ^{1,2}	0,34±±0,04 ¹	0,48±±0,09

Примечания: ¹ – статистически достоверно в сравнении с контролем; ² – статистически достоверно в сравнении со стрессом.

В частности, речь идет о сохранении в условиях ЭС уровня триптофана в коре, стволе и гипоталамусе, серотонина – в гипоталамусе и мозжечке при применении аллопуринола. Ожидаемое торможение синтеза кинуренина путём ингибирования аллопуринолом триптофанпирролазы наблюдается в коре и стволе при ЭС. При этом интересным является факт стабильного уровня триптофана как

прекурсора серотонина и самого серотонина в коре в условиях стресса. Вероятно, именно в коре серотонинэрическая стресслимитирующая система функционирует наиболее выражено, в то время как ЭС, возможно приводит к усиленному метаболизму триптофана, серотонина и кинуренина в большинстве остальных структур. Антистрессовое действие аллопуринола может быть обусловлено и его антиоксидантным эффектом и другими механизмами [7, 8].

Выводы

1. Введение аллопуринола (20 мг/кг) однократно в желудок за 2 часа до ЭС предупреждает возникновение стрессовых изменений функционального состояния ЦНС, снижает стрессовое напряжение ГНС, что проявляется оптимизацией интегральных и гормонально- метаболических показателей стресса.

2. Аллопуринол в условиях ЭС оказывает воздействие на метаболизм триптофана в различных структурах головного мозга, которое проявляется преимущественно восстановлением уровня триптофана и серотонина, а также снижением содержания кинуренина в некоторых структурах, что обуславливает его нейропротекторный эффект.

3. Стрессопротекторное действие аллопуринола является многокомпонентным и, возможно, обусловлено активацией синтеза серотонина в ЦНС, антиоксидантным и другими механизмами.

Перспективы дальнейших исследований.

Перспективными направлениями в данной области является изучение влияния аллопуринола на иммунную систему, а также изучение данного препарата на больных, страдающих депрессивными расстройствами.

References

1. Baraboy VA. *Stress: priroda, biologicheskaya rol, mekhanizmy, iskhody* [Stress: nature, biological role, mechanisms, outcomes]. K: Fitotsentri; 2011. 424 c. [Russian]
2. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insight into the Therapeutic Use of High-Dose Allopurinol in Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16; 58(8): 820-8. PMID: 21835317. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.052
3. Martyushev-Poklad AV, Voronina TA. Stress-limitiruyushchie sistemy i neyronalnaya plastichnost v patogeneze psikhicheskikh i nevrologicheskikh rasstroystv [Stress-limiting systems and neuronal plasticity in the pathogenesis of mental and neurological disorders]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2010; 2(4): 15–25. [Russian]
4. Annink KV, Franz AR, Derks JB, Rudiger M, van Bel F, Benders MJNL. Allopurinol: Oll Drug, New indication in Neonates? *Current pharmaceutical Design*. 2017; 23(38): 5935–42. PMID: 28925896. doi: 10.2174/1381612823666170918123307
5. Funktsionalno-metabolicheskie osobennosti zhivotnykh s razlichnoy individualnoy rezistentnostyu k gipoksii. In: *Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskije i meditsinskie aspekty* [Functional and metabolic features of animals with different individual resistance to hypoxia. In: Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects]. Ed by Lukyanova LD, Ushakov IB. M–Voronezh: Izd-vo «Istoki»; 2014. p. 156–9. [Russian]
6. Kirichek LG. *Stressprotektory v eksperimente i v klinike* [Stressprotectors in the experiment and in the clinic]. Kh: «Kontrakt»; 2012. 302 p. [Russian]
7. Carson AJ, Ringbauer B, MacKenzie L, Warlow C, Sharpe M. Neurological disease, emotional disorder, and disability: they are related: a study of 300 consecutive new referrals to a neurology outpatient department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb; 68(2): 202-6. PMID: 10644788. PMID: PMC1736760. DOI: 10.1136/jnnp.68.2.202
8. Maksimova MYu, Domashenko MA, Tanashyan MM. Sovremennye podkhody k profilaktike i lecheniyu khronicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya [Modern approaches to the prevention and treatment of chronic cerebrovascular disorders]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya I psikhosomatika*. 2012; 4: 88–91. [Russian]
9. Gannushkina IV, Konorova IL, Koplík EV, Antelava AL. Correction of cerebral ischemia in low-resistant animals with an antistress drug Deltaran. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 141(3): 288–291.
10. Sudakov KV. Itogi i perspektivy razvitiya teorii funktsionalnykh sistem [Results and development prospects of the theory of functional systems]. *Vestnik RAMN*. 2014; 8(3): 11-9. [Russian]
11. Gusev EI, Nikiforov AS, Gekht AB. *Lekarstvennye sredstva v nevrologicheskoy klinike* [Medicines in a neurological clinic]. M: MEDpress-inform; 2013. [Russian]
12. Bansal Y, Singh R, Saroj P, Sodhi RK, Kuhad A. Naringenin protects against oxido-inflammatory aberrations and altered tryptophan metabolism in olfactory bulbectomized-mice model of depression. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Sep 15; 355: 257-68. PMID: 30017640. doi: 10.1016/j.taap.2018.07.010
13. Vasileva LV, Saracheva KE, Ivanovska MV, Petrova AP, Marchev AS, Georgiev MI, et al. Antidepressant-like effect of salidroside and curcumin on the immunoreactivity of rats subjected to a chronic mild stress model. *Food Chem Toxicol*. 2018; 121: 604-11. PMID: 30268794. doi: 10.1016/j.fct.2018.09.065
14. Kandilarov IK, Zlatanova HI, Georgieva-Kotetarova MT, Kostadinova II, Katsarova MN, Dimitrova SZ, et al. Antidepressant Effect and Recognition Memory Improvement of Two Novel Plant Extract Combinations - Antistress I

and Anti-stress II on Rats Subjected to a Model of Mild Chronic Stress. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018; 60(1): 110-6. PMID: 29668446. doi: 10.1515/folmed-2017-0073

15. García-Arroyo FE, Monroy-Sánchez F, Muñoz-Jiménez I, Gonzaga G, Andrés-Hernando A, Zazueta C, et al. Allopurinol Prevents the Lipogenic Response Induced by an Acute Oral Fructose Challenge in Short-Term Fructose Fed Rats. *Biomolecules*. 2019 Oct 11; 9(10): 601. PMID: 31614639. PMCID: PMC6843394. doi: 10.3390/biom9100601

УДК 615.254.7.011:615.21

НЕЙРОПРОТЕКТОРНИЙ АСПЕКТ АНТИСТРЕСОВОЇ ДІЇ АЛОПУРИНОЛУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІЧНІ КОРЕЛЯТИ

Кратенко Г. С., Ніколенко Є. Я., Вовк К. В., Бєляєва Л. В., Мартиненко М. В., Алгурабі Маджид Сабрі

Резюме. Одним з чинників ризику, що сприяють виникненню ряду психосоматичних захворювань, є емоційно-стресову напругу. У реалізації стрессозахисної реакції організму значна роль відводиться метаболітам триптофану, зокрема, в умовах дії різних стресових чинників змінюється рівень самої амінокислоти і її похідних в різних відділах головного мозку, крові і сечі. Це дозволяє припустити, що вплив на синтез і розпад метаболітів триптофану шляхом активації або інгібування ключових ферментів, може стати одним із шляхів захисту від несприятливих наслідків стресу.

Фармакологічна навантаження триптофаном та алопуринолом хворих на епілепсію викликає гіпногенні ефекти в денний час і тенденцію до нормалізації тривалості і циклічності сну в нічний час, а також нормалізацію ЕЕГ у 85,7% хворих. Введення алопуринолу (20 мг / кг) одноразово в шлунок за 2 години до емоційного стресу попереджає виникнення стресових змін функціонального стану центральної нервової системи, знижує стресову напругу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, що проявляється оптимізацією інтегральних та гормонально- метаболічних показників стресу.

Очікуване гальмування синтезу кінуреніна шляхом пригнічення алопуринолом триптофанпірролази спостерігається в корі і стовбурі при емоційний стрес. При цьому цікавим є факт стабільного рівня триптофану як прекурсора серотоніну і самого серотоніну в корі в умовах стресу. Ймовірно, саме в корі серотонінерічна стреслімітуюча система функціонує найбільш виражено, в той час як емоційний стрес, можливо призводить до посиленого метаболізму триптофану, серотоніну і кінуреніна в більшості інших структур.

Алопуринол в умовах емоційного стресу впливає на метаболізм триптофану в різних структурах головного мозку, яке проявляється переважно відновленням рівня триптофану і серотоніну, а також зниженням змісту кінуреніна в деяких структурах, що обумовлює його нейропротекторний ефект. Стресопротекторна дія алопуринолу багатокомпонентна і, можливо, зумовлена активацією синтезу серотоніну в центральній нервовій системі, антиоксидантним та іншими механізмами.

Ключові слова: антистресовий ефект, алопуринол, серотонін.

UDC 615.254.7.011:615.21

The Neuroprotective Aspect of the Anti-stress Effect of Allopurinol and its Metabolic Correlates

Kratenko A. S., Nikolenko E. Y., Vovk K. V., Belyaeva L. V., Martynenko M. V., Algurabi Madjid Sabri

Abstract. One of the risk factors contributing to the emergence of a number of psychosomatic diseases is emotional stress. The positive effects of the complex use of allopurinol with antiepileptic drugs for the treatment of severe forms of epilepsy were described.

The pharmacological load of tryptophan and allopurinol in patients with epilepsy causes hypnogenic effects in the daytime and a tendency to normalize the duration and periodicity of sleep at night, as well as the normalization of EEG in 85.7% of patients. Allopurinol is also recognized as effective in suppressing the craving for alcohol and for eliminating the manifestations of a neurological symptom complex in alcohol-withdrawal syndrome. In the experiment, allopurinol eliminates the production of oxidative stress products, reduces oxygen consumption by the myocardium and affects the endothelial function of coronary vessels, including in newborns.

Thus, the previously accumulated results of experimental and clinical studies suggest the presence of anti-stress effects in allopurinol and make the study in this direction relevant.

Results and discussion. Allopurinol keeps tryptophan levels at a control level in the cortex and brain stem; in the hypothalamus, it rises compared to stress, but not to control values. At the same time, the content of serotonin is normalized in the hypothalamus and cerebellum, but decreases in the trunk. The concentration of kinurenin remains at a stress-reduced level in the cortex and trunk, remains at a control level in the cerebellum

and tends to recover in the hypothalamus. The introduction of allopurinol (20 mg / kg) once into the stomach 2 hours before emotional stress prevents the occurrence of stressful changes in the functional state of the central nervous system, reduces the stress tension of GNSS, which is manifested by the optimization of integral and hormonal-metabolic stress indicators. Allopurinol in emotional stress conditions affects the metabolism of tryptophan in various brain structures, which is manifested mainly by the restoration of tryptophan and serotonin levels, as well as a decrease in the content of kinurenin in some structures, which causes its neuroprotective effect.

Conclusion. The stress-protective effect of allopurinol is multicomponent and, possibly, is due to the activation of the synthesis of serotonin in the central nervous system, antioxidant and other mechanisms. A promising area in this area is the study of the effect of allopurinol on the immune system, as well as the study of this drug on patients suffering from depressive disorders.

Keywords: anti-stress effect, allopurinol, serotonin.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.11.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування