

СТАН СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ВВЕДЕННІ КАРБАЦЕТАМУ ЩУРАМ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЄЮ

О.Г. Кметь

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення є пошук нових патогенетичних напрямів медикаментозної профілактики та лікування нейродегенеративних захворювань. Патогенез цих процесів остаточно не вивчено, водночас ряд наукових робіт засвідчує значущу роль дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи, спровокованого гіперпродукуванням оксиду азоту. Недавні дослідження також продемонстрували вплив оксиду азоту на інгібуючу ГАМК-ергічну синаптичну передачу. Окрім того виявлено, що аномальна експресія нейрональної NO-синтази є раннім маркером хвороби Альцгеймера та когнітивних порушень, пов'язаних із нею.

Мета – вивчити вплив карбацетаму на показники функціонального стану системи оксиду азоту та активність антиоксидантних ферментів у корі головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.

Матеріали і методи. Експерименти проводили на нелінійних лабораторних білих щурах-самцях зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Дослідження виконували із дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин. Карбацетам вводили внутрішньоочеревинно в дозі 5 мг/кг (14 днів). Антиоксидантний захист оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази. Стан системи NO визначали за вмістом стабільних метаболітів монооксиду азоту – нітрит-аніонів (NO_2^-), та активністю NO-синтази.

Результати. У групі щурів із модельною патологією після введення протягом 14 днів карбацетаму спостерігалась тенденція до зниження вмісту NO_2^- та активності NO-синтази у корі головного мозку відносно нелікованих тварин. Водночас у щурів із нейродегенерацією зменшувалась активність СОД та каталази. Після введення протягом 14 днів карбацетаму зростала активність каталази та спостерігалась лише тенденція до зростання активності СОД.

Висновок. Підвищення антиоксидантної активності та покращення функціонального стану системи оксиду азоту в корі головного мозку щурів вказує на нейропротекторний потенціал карбацетаму за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.

Ключові слова:

скополамін-індукована нейродегенерація, система оксиду азоту, супероксиддисмутаза, каталаза, карбацетам.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №2 (80). С. 3-8.

DOI:10.24061/1727-4338.XX1.2.80.2022.01

E-mail: kmet.olga@bsmu.edu.ua

THE STATE OF THE NITROGEN OXIDE SYSTEM AND SOME INDICATORS OF ANTIOXIDANT PROTECTION OF THE CEREBRAL CORTEX DURING THE INTRODUCTION OF CARBACETAM TO RATS WITH EXPERIMENTAL NEURODEGENERATION

O. G. Kmet

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

One of the most important medical and social problems of today is the search for new pathogenetic areas of drug prevention and treatment of neurodegenerative diseases of the central nervous system. The pathogenesis of these processes has not been definitively studied, at the same time a number of scientific works testify to the significant role of the imbalance of the prooxidant-antioxidant system provoked by the hyperproduction of nitric oxide. Recent studies have also demonstrated the effect of nitric oxide on inhibiting GABA-ergic synaptic transmission. In addition, abnormal expression of neuronal NO synthase has been found to be an early marker of Alzheimer's disease and related cognitive impairment.

Objective – to study the effect of carbacetam on the performance of nitric oxide and antioxidant enzymes in the cerebral cortex of rats under conditions of scopolamine-induced neurodegeneration.

Materials and methods. The experiments were performed on nonlinear laboratory white male rats with scopolamine-induced neurodegeneration. The studies were performed in compliance with the Council of Europe Convention on the Protection of Vertebrate Animals. Carbacetam was administered intraperitoneally at a dose of 5 mg / kg (14 days). Antioxidant protection was assessed by the activity of superoxide dismutase (SOD)

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 2 (80)

Key words:

scopolamine-induced neurodegeneration, nitric oxide system, superoxide dismutase, catalase, carbacetam.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 2 (80). P. 3-8.

and catalase. The state of the NO system was determined by the content of stable metabolites of nitric oxide – nitrite anions (NO₂), and the activity of NO synthase.

Results. In the group of rats with model pathology after 14 days of carbacetam there was a tendency to decrease the content of NO₂ and NO-synthase activity in the cerebral cortex in relation to untreated animals. At the same time, the activity of SOD and catalase decreased in rats with neurodegeneration. After 14 days of carbacetam, catalase activity increased and only a tendency to increase the activity of SOD was observed.

Conclusion. Therefore, the obtained results allow judging the corrective effect of carbacetam on the nitric oxide system and the activation of antioxidant protection in the cerebral cortex of rats with scopolamine-induced neurodegeneration.

Вступ

Нейродегенеративні захворювання (НДЗ) є невилковними та виснажливими станами, що призводять до прогресуючої дегенерації та загибелі нейронів. Однак на сьогоднішній день відсутні радикальні методи лікування, які б дали змогу призупинити патологічний процес і тим більше повернути його назад. Терапія НДЗ здійснюється переважно засобами патогенетичного спрямування і пошук нових шляхів впливу залишається актуальним завданням сучасної фармакології.

Патогенез цього захворювання остаточно не вивчено, водночас ряд наукових робіт засвідчує значущу роль дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи, спровокованої гіперпродукцією оксиду азоту (NO) [1]. За фізіологічних умов NO бере участь у формуванні нейрональної пам'яті, модулює процеси синаптичної передачі, впливає на функціональний стан глутаматних рецепторів, відіграє важливу роль у контролі мозкового кровотоку [2]. Стабільність фізіологічної дії NO залежить від NO-синтазної активності, нітрат- і нітритредуктазної активності та пулу депонованого NO. Зміни експресії ізоформ NO-синтаз, нестача або гіперпродукція NO призводять до дисбалансу активних форм азоту та кисню і, як наслідок – нітрозативного та оксидативного стресу.

Відомі науковці стверджують, що активні радикали азоту є більш потужними окисниками, ніж радикали кисню, тому нітро-оксидативний стрес є основним у механізмі пошкодження нейрональних клітин [3]. Окрім цього, у наукових публікаціях описано вплив оксиду азоту (NO) на інгібуючу ГАМК-ергічну синаптичну передачу [4]. Водночас зниження NO може призвести до нездатності пацієнтів навчатися і запам'ятовувати інформацію через погіршення довгострокового потенціювання [5]. Також виявлено, що аномальна експресія нейрональної NO-синтази є раннім маркером хвороби Альцгеймера та когнітивних порушень, пов'язаних із нею [6].

Враховуючи вище викладене увагу привернув вплив карбацетаму – модулятора ГАМК-рецепторів – на стан нітро-оксидативної системи кори головного мозку щурів за наявності експериментальних скополамін-індукованих нейродегенеративних змін у центральній нервовій системі (ЦНС).

Мета

Вивчити вплив карбацетаму на показники функціонального стану системи оксиду азоту та активність антиоксидантних ферментів у корі

головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.

Матеріали і методи дослідження

Для експериментальних досліджень використовували нелінійних білих щурів-самців масою 0,18-0,20 кг. Тварин утримували за стандартних умов віварію з природною зміною дня і ночі, відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р; Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 року і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року. Методом випадкової вибірки всіх щурів розподілили на дві групи: 1-ша – контрольна група; 2-га – група з моделлю скополамін-індукованої нейродегенерації. Для створення моделі скополаміну гідрохлорид (Sigma, США) вводили внутрішньоочеревинно (в/оч) дозою 1 мг/кг маси тіла у вигляді 0,01 % водного розчину, один раз на добу протягом 27 днів. На 28-му добу групі щурів із модельною патологією (3-тя група) розпочинали в/оч введення карбацетаму дозою 5 мг/кг маси тіла. Щурам 1-ї та 2-ї групи аналогічним шляхом вводили еквівалентну кількість розчинника.

Евтаназію тварин здійснювали під легким ефірним наркозом. На холоді виймали головний мозок, ретельно промивали охолодженням 0,9 % розчином NaCl і виділяли кору головного мозку. Цитоплазматичну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування гомогенату досліджуваної структури на рефрижераторній центрифугі при 1000 g 10 хв, потім 1400 g 10 хв при температурі 4 °С.

Вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту (нітритів) визначали за методом Гріса, активність NO-синтази (NOS) [КФ 1.14.13.39] визначали спектрофотометричним методом [7]. Стан системи антиоксидантного захисту – за активністю супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1] та каталази [КФ 1.11.1.6] [8]. Кількість протеїну в пробі визначали за методом Лоурі [9].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Паралельно використовували критерій Mann-Whitney, який показав подібні результати. Статистично вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що у досліджуваних гомогенатах кори головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією збільшувався вміст метаболітів NO₂ (рис. 1.).

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 2 (80)

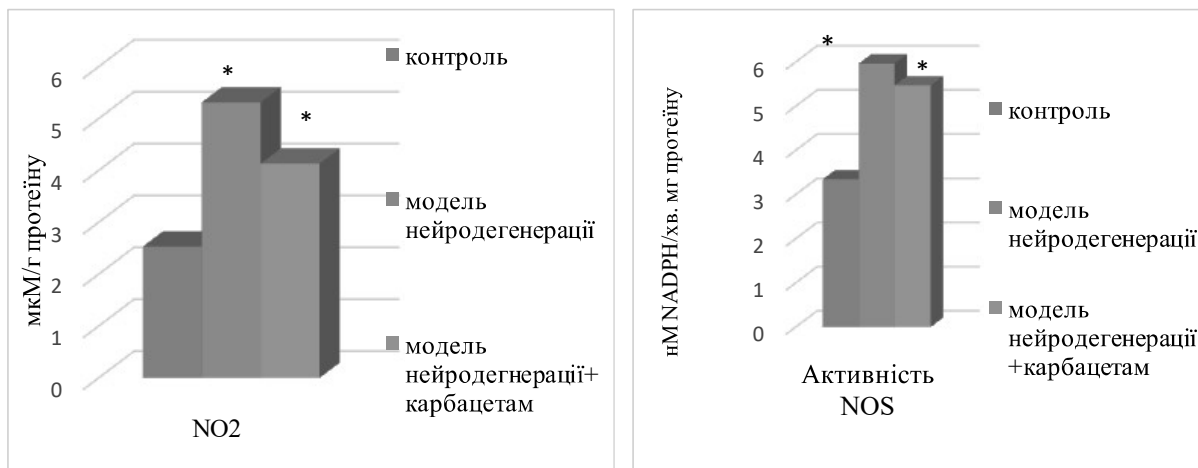


Рис. 1. Вплив карбацетаму на показники системи оксиду азоту у цитозольній фракції кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$).

Примітка: * – достовірність порівняно з контролем.

Порівняно з контрольною групою, вміст метаболітів NO2 збільшувався на 109,9%. Літературні дані підтверджують отриманий результат про те, що під час прогресування хвороби Альцгеймера спостерігається надлишкове продукування оксиду азоту [10]. Це, у свою чергу, сприяє порушенню просторової пам'яті при вказаній патології [11]. У наших попередніх дослідженнях теж виявлено порушення пам'яті у щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації [12]. У групі щурів із модельною патологією після введення протягом 14 днів карбацетаму спостерігалась

тенденція до зниження вмісту NO2 у корі головного мозку відносно нелікованих тварин.

Опираючись на наукові публікації, що біосинтез оксиду азоту пов'язаний, у першу чергу, з активністю NOS, ми дослідили активність цього ензиму (див. рис 1.). Виявлено, що в корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією збільшувалась активність NOS, порівняно з контрольними щурами, на 78,4 %. Слід зауважити, що після введення карбацетаму спостерігалась лише тенденція до зниження активності NOS у досліджуваній структурі.

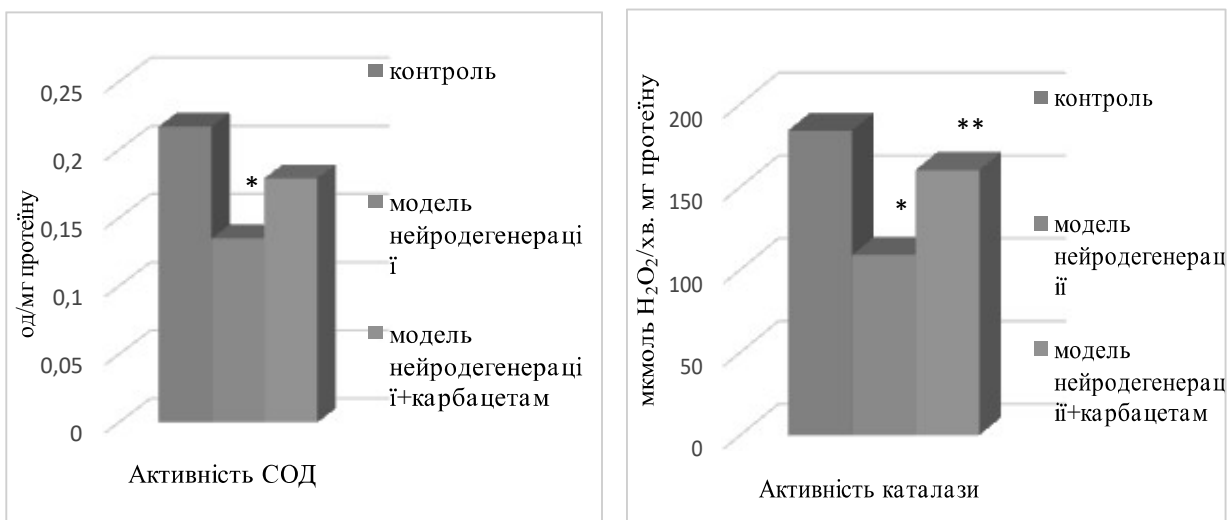


Рис. 2. Вплив карбацетаму на стан антиоксидантного захисту у цитозольній фракції кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$).

Примітка: * – достовірність порівняно з контролем, ** – достовірність порівняно з нейродегенерацією.

Існують дослідження, які показують, що збільшення експресії усіх ізоформ синтаз оксиду азоту у різних клітинах мозку сприяє утворенню пероксинітриду, який є непрямим показником прогресування нейродегенеративних процесів [13]. А враховуючи те, що пусковим ферментом антиоксидантної системи організму

є СОД [3], яка запобігає утворенню пероксинітриду та відіграє важливу роль у внутрішньоклітинному захисті від активних форм кисню, нами проведено визначення активності цього ензиму.

Зокрема, виявлено зниження активності СОД у щурів із нейродегенерацією на 37,8 % порівняно

з контрольними тваринами (рис. 2). Проте при введенні карбацетаму відзначали тенденцію до зростання активності СОД.

Ще одним із ензимів антиоксидантної системи є каталаза, яка включається в антиоксидантний захист після утворення пероксиду водню і розщеплює його на молекулярний кисень і воду. У щурів із модельною патологією активність цього ензиму знижувалась порівняно з групою контролю на 40,8 %. Проте у тварин, яким 14 днів вводили карбацетам, активність каталази зростала на 47,2 % порівняно з нелікованою групою.

Отже, зростання активності каталази дає змогу сформулювати судження про коригуючий вплив карбацетаму на активність антиоксидантного захисту у корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Одним із можливих механізмів дії карбацетаму є модулюючий вплив препарату на систему ГАМК через рецептори типу А, які регулюють проникність хлорних каналів [14]. Також, враховуючи дані про існування в стінках мозкових судин системи синтезу та деградації ГАМК [15], що відіграє суттєву роль у регуляції мозкового кровообігу: розширенні мозкових судин, підвищенні об'ємного кровотоку та вмісту кисню в клітинах мозку, можна стверджувати про протекторну роль карбацетаму на основі нормалізації прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в корі головного мозку, що підтверджено нашими попередніми дослідженнями [16].

Можна думати, що підвищення об'ємного кровотоку за рахунок модуляції карбацетамом ГАМК рецепторів судинної стінки сприяє покращенню оксигенації головного мозку, і, як наслідок, зростанню активності ензимів антиоксидантного захисту, зокрема, каталази, яка руйнує гідрогену пероксид, що підтверджує певний антиоксидантний ефект досліджуваного засобу [17]. Водночас це запускає каскад процесів, які сприяють нормалізації балансу системи оксиду азоту. Оскільки надлишок NO пригнічує мітохондріальне дихання шляхом інгібування цитохром оксидази, це сприяє виходу із мітохондрій супероксиду [18], який у поєднанні з NO та його окисленні сприяє розвитку патологічного нітрування та ексайтотоксичності. Пригнічення збудження сприятиме зменшенню кількості Ca^{2+} в нейроні і сповільненню нейродегенеративних процесів.

Висновки

1. За умов скополамін-індукованої нейродегенерації у корі головного мозку щурів знижується активність супероксиддисмутази, каталази; підвищуються показники функціонального стану системи оксиду азоту (рівень нітрит-аніонів та активність NO-синтази).

2. Після введення протягом 14 днів карбацетаму щурам із модельною патологією стан антиоксидантної системи в корі головного мозку характеризується збільшенням активності каталази.

3. Підвищення антиоксидантної активності та покращення функціонального стану системи

оксиду азоту в корі головного мозку щурів вказує на нейропротекторний потенціал карбацетаму за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.

Перспективи подальших досліджень

Планується дослідити вплив карбацетаму на морфо-функціональний стан ЦНС за умов експериментальної нейродегенерації різного генезу.

Список літератури

1. Kumar V, Khan AA, Tripathi A, Dixit PK, Bajaj UK. Role of oxidative stress in various diseases: Relevance of dietary antioxidants. The Journal of Phytopharmacology. 2015;4(2):126-32.
2. Balez R, Ooi L. Getting to NO Alzheimer's Disease: Neuroprotection versus Neurotoxicity Mediated by Nitric Oxide. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:3806157. doi: 10.1155/2016/3806157
3. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2016[cited 2022 May 31];2016:1245049. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4960346/pdf/OMCL2016-1245049.pdf> doi: 10.1155/2016/1245049
4. Yamamoto K, Takei H, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M. Presynaptic cell type-dependent regulation of GABAergic synaptic transmission by nitric oxide in rat insular cortex. Neuroscience. 2015;284:65-77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.062
5. Dong Z, Han H, Li H, Bai Y, Wang W, Tu M, et al. Long-term potentiation decay and memory loss are mediated by AMPAR endocytosis. J Clin Invest. 2015;125(1):234-47. doi: 10.1172/JCI77888
6. Kwon KJ, Park JH, Jo I, Song KH, Han JS, Park SH, et al. Disruption of neuronal nitric oxide synthase dimerization contributes to the development of Alzheimer's disease: Involvement of cyclin-dependent kinase 5-mediated phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase at Ser293. Neurochem Int. 2016;99:52-61. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.005
7. Kmet O, Filipets N, Kmet T, Vepriuk Yu, Tymkul D. Experimental evaluation of enalapril on the antioxidant protection and nitrogen oxide system of the brain in rats with type 2 diabetes mellitus. Medical Science. 2020;24(104):2732-8.
8. Кметь ОГ, Зяблицев СВ, Філіпец НД. Особливості системи антиоксидантного захисту та оксиду азоту головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом 2-го типу після застосування карбацетаму. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(5):376-80. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040
9. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicate durolithiasis. J Med Life. 2016;9(3):259-62.
10. Zhu HY, Hong FF, Yang SL. The Roles of Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway in the Pathology of Vascular Dementia and Related Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci [Internet]. 2021[cited 2022 May 28];22(9):4540. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8123648/pdf/ijms-22-04540.pdf> doi: 10.3390/ijms22094540
11. Zhu J, Song W, Li L, Fan X. Endothelial nitric oxide synthase: a potential therapeutic target for cerebrovascular diseases. Mol Brain [Internet]. 2016[cited 2022 May 30];9:30. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802712/pdf/13041_2016_Article_211.pdf doi: 10.1186/s13041-016-0211-9
12. Kmet OG, Ziablitsev SV, Filipets ND, Kmet TI, Slobodian XV. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. Archives of the Balkan Medical Union. 2019;54(1):124-9. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.17

13. Spiers JG, Chen HJC, Bourgognon JM, Steinert JR. Dysregulation of stress systems and nitric oxide signaling underlies neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2019;134:468-83. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.025
14. Currin CB, Trevelyan AJ, Akerman CJ, Raimondo JV. Chloride dynamics alter the input-output properties of neurons. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2020[cited 2022 May 28];16(5):e10007932. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307785/pdf/pcbi.1007932.pdf> doi: 10.1371/journal.pcbi.1007932
15. Trujeque-Ramos S, Castillo-Rolón D, Galarraga E, Tapia D, Arenas-López G, Mihailescu S, et al. Insulin Regulates GABAA Receptor-Mediated Tonic Currents in the Prefrontal Cortex. *Front Neurosci* [Internet]. 2018[cited 2022 May 30];12:345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990629/pdf/fnins-12-00345.pdf> doi: 10.3389/fnins.2018.00345
16. Kmet OG, Filipets ND, Davydenko IS, Kmet TI, Slobodian XV, Vepriuk YM. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. *PharmacologyOnLine*. 2019;1:36-42.
17. Govindpani K, McNamara LG, Smith NR, Vinnakota C, Waldvogel HJ, Faull RLM, et al. Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Prelude to the Pathological Process or a Consequence of It? *J Clin Med* [Internet]. 2019[cited 2022 May 28];8(5):651. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571853/pdf/jcm-08-00651.pdf> doi: 10.3390/jcm8050651
18. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017;11:613-9. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.035
7. Kmet O, Filipets N, Kmet T, Vepriuk Yu, Tymkul D. Experimental evaluation of enalapril on the antioxidant protection and nitrogen oxide system of the brain in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020;24(104):2732-8.
8. Kmet OG, Ziablitsev SV, Filipets ND. Osoblyvosti systemy antyoksydantnoho zakhystu ta oksydu azotu holovnoho mozku schuriv z eksperymental'nym tsukrovym diabetom 2-ho typu pislia zastosuvannya karbatsetamu [Peculiarities of the antioxidant protection and nitrogen oxide systems of the brain in rats with experimental type 2 diabetes mellitus after carbacetam administration]. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(5):376-80. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040 (in Ukrainian)
9. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicate durolithiasis. *J Med Life*. 2016;9(3):259-62.
10. Zhu HY, Hong FF, Yang SL. The Roles of Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway in the Pathology of Vascular Dementia and Related Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 May 28];22(9):4540. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8123648/pdf/ijms-22-04540.pdf> doi: 10.3390/ijms22094540
11. Zhu J, Song W, Li L, Fan X. Endothelial nitric oxide synthase: a potential therapeutic target for cerebrovascular diseases. *Mol Brain* [Internet]. 2016[cited 2022 May 30];9:30. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802712/pdf/13041_2016_Article_211.pdf doi: 10.1186/s13041-016-0211-9
12. Kmet OG, Ziablitsev SV, Filipets ND, Kmet TI, Slobodian XV. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019;54(1):124-9. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.17
13. Spiers JG, Chen HJC, Bourgognon JM, Steinert JR. Dysregulation of stress systems and nitric oxide signaling underlies neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2019;134:468-83. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.025
14. Currin CB, Trevelyan AJ, Akerman CJ, Raimondo JV. Chloride dynamics alter the input-output properties of neurons. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2020[cited 2022 May 28];16(5):e10007932. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307785/pdf/pcbi.1007932.pdf> doi: 10.1371/journal.pcbi.1007932
15. Trujeque-Ramos S, Castillo-Rolón D, Galarraga E, Tapia D, Arenas-López G, Mihailescu S, et al. Insulin Regulates GABAA Receptor-Mediated Tonic Currents in the Prefrontal Cortex. *Front Neurosci* [Internet]. 2018[cited 2022 May 30];12:345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990629/pdf/fnins-12-00345.pdf> doi: 10.3389/fnins.2018.00345
16. Kmet OG, Filipets ND, Davydenko IS, Kmet TI, Slobodian XV, Vepriuk YM. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. *PharmacologyOnLine*. 2019;1:36-42.
17. Govindpani K, McNamara LG, Smith NR, Vinnakota C, Waldvogel HJ, Faull RLM, et al. Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Prelude to the Pathological Process or a Consequence of It? *J Clin Med* [Internet]. 2019[cited 2022 May 28];8(5):651. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571853/pdf/jcm-08-00651.pdf> doi: 10.3390/jcm8050651
18. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017;11:613-9. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.035

References

1. Kumar V, Khan AA, Tripathi A, Dixit PK, Bajaj UK. Role of oxidative stress in various diseases: Relevance of dietary antioxidants. *The Journal of Phytopharmacology*. 2015;4(2):126-32.
2. Balez R, Ooi L. Getting to NO Alzheimer's Disease: Neuroprotection versus Neurotoxicity Mediated by Nitric Oxide. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3806157. doi: 10.1155/2016/3806157
3. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016[cited 2022 May 31];2016:1245049. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4960346/pdf/OMCL2016-1245049.pdf> doi: 10.1155/2016/1245049
4. Yamamoto K, Takei H, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M. Presynaptic cell type-dependent regulation of GABAergic synaptic transmission by nitric oxide in rat insular cortex. *Neuroscience*. 2015;284:65-77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.062
5. Dong Z, Han H, Li H, Bai Y, Wang W, Tu M, et al. Long-term potentiation decay and memory loss are mediated by AMPAR endocytosis. *J Clin Invest*. 2015;125(1):234-47. doi: 10.1172/JCI77888
6. Kwon KJ, Park JH, Jo I, Song KH, Han JS, Park SH, et al. Disruption of neuronal nitric oxide synthase dimerization contributes to the development of Alzheimer's disease: Involvement of cyclin-dependent kinase 5-mediated phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase at Ser293. *Neurochem Int*. 2016;99:52-61. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.005

Відомості про автора:

Кметь О. Г. – к. мед. н., доцент, доцент кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: kmet.olga@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0336-1103>

Information about the author:

Kmet O.H. – PhD, Associate professor of the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: kmet.olga@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0336-1103>

Стаття надійшла до редакції 18.03.2022 р.

© О.Г. Кметь, 2022

