

DOI 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(3)-05

УДК: 616.89-008.441.1-06:577.164.2:615.357

РОЛЬ КОРТИЗОЛУ В ПАТОГЕНЕЗІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ ТА ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ МЕЛАТОНІНОМ

Бишук М. Ю., Піліпонова В. В., Шипіцина О. В., Ткаченко Т. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:

e-mail: piliponova1977@ukr.net

Статтю отримано 23 травня 2025 р.; прийнято до друку 27 червня 2025 р.

Анотація. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є одним із провідних чинників розвитку метаболічних і нейродеструктивних порушень за рахунок гіперкортизолемії, яка спричиняє нейрозапалення та зменшує нейропластичність. Метою дослідження було визначити ефективність перорального застосування мелатоніну як ад'юванта в лікуванні ПТСР шляхом впливу на концентрацію кортизолу, пірувату, інтерлейкіну-6 (IL-6) та поведінкові зміни в щурів після хронічного іммобілізаційного стресу. Дослідження проведено на 15 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях, яких розподілили на 3 групи по 5 тварин ($n=5$). Група 1 – контрольна, група 2 – тварини зі стресом, група 3 – тварини зі стресом за корекції мелатоніном. Стрес моделювали протягом 21 доби за методикою 12-годинної іммобілізації, після якої слідував 12-годинний період відновлення; групі 3 вводили мелатонін (5 мг/кг) інтрагастралью. Вивчали концентрації кортизолу, пірувату, IL-6 у сироватці крові, а поведінкові реакції за допомогою тест-системи «Відкрите поле». Обробку даних здійснювали за допомогою t-критерію Ст'юдента в програмі Statistica 6.0. Рівень кортизолу в щурів зі стресом підвищився до $13,80 \pm 0,33$ нмоль/л проти $1,66 \pm 0,20$ нмоль/л групи контролю; мелатонін знизив цей показник на 20%. Концентрація пірувату зросла на 89,8% у групі щурів зі стресом та знизилась на 29% після лікування мелатоніном. IL-6 підвищився на 32% під впливом стресу та знизився на 43,6% під час фармакокорекції мелатоніном. Встановлено зниження локомоторної активності (амбуляції центр – на 70,83%,ambuляції периферія – на 68%) та дослідницької активності (кламбінг – на 70%, рерінг – на 86,21%) та підвищення грумінгу на 50% у групі стресу, водночас у групі лікованих мелатоніном ці зміни були менш вираженими. Виявлено нейропротекторну, протизапальну та анксиолітичну дію мелатоніну. Отримані результати підтверджують доцільність використання мелатоніну як ад'юванта для фармакокорекції стрес-індукованих порушень. Результати досліджень можуть бути використані для розробки нових підходів до корекції стрес-індукованих метаболічних і нейродеструктивних порушень, зокрема в контексті ПТСР. Отримані дані будуть корисними для розробки нових стратегій із застосуванням мелатоніну як ад'юванта в лікуванні стресових розладів.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, кортизол, мелатонін, іммобілізаційний стрес, нейрозапалення.

Вступ

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це дезадаптивний та виснажливий психічний розлад, що характеризується повторними переживаннями, уникненням негативних емоцій та думок протягом місяців та років після перенесення важкої травми. Це супроводжується тривалим збудженням, що згодом викликає функціональне виснаження центральної нервової системи (ЦНС). Згідно з міжнародними даними поширеність ПТСР у загальній популяції становить 6–8%, проте цей показник відрізняється за географічним розташуванням і рівнем травмуючого впливу, що спостерігається в окремих групах населення. Відмітимо той факт, що у групах підвищеного ризику

(військовослужбовці, працівники екстрених служб, ветерани бойових дій, біженці, жертви насильства або ДТП) цей показник може сягати 20–25% [4, 10, 13, 14].

Згідно зі статистикою Міністерства охорони здоров'я України, кількість зареєстрованих випадків ПТСР в електронній системі охорони здоров'я (ЕОЗ) у 2023 році зросла майже вчетверо проти 2021 року, а за перші два місяці 2024 року приріст пацієнтів дорівнював річним показникам 2021 року [7]. Ці дані свідчать про нагальну потребу в ефективних і доступних підходах до корекції ПТСР, особливо в умовах тривалого впливу стресових чинників, властивих українському суспільстві під час війни (рис. 1).



Рис. 1. Приріст випадків ПТСР за даними ЕОЗ.

ПТСР асоціюється з порушенням функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГГН), що проявляється підвищенням рівня кортизолу, активацією нейрозапалення, зниженням нейропластичності та виникненням когнітивних і поведінкових порушень [11, 16, 17]. Це зумовлює актуальність пошуку засобів, які б могли зменшити негативні наслідки хронічного стресу шляхом регуляції нейроендокринної відповіді. Одним із перспективних препаратів є «Мелатонін», що має антиоксидантні, імуностимулюючі, протизапальні, анкіолітичні властивості, стабілізує емоційний стан, покращує циркадний ритм та нормалізує сон. Нейропротекторна ефективність пов'язана з ослабленням глутаматної нейротоксичності, активацією факторів росту нейронів та обмеженням апоптозу нервових клітин [5, 12].

У контексті новітніх терапевтичних стратегій значну увагу приділено психоделічно асоційованій терапії, зокрема застосуванню метилендіоксиметамфетаміну (МДМА), кетаміну, псilocибіну – речовин, що потенційно можуть зменшити симптоми ПТСР у пацієнтів, резистентних до традиційної фармакотерапії [3, 8, 19].

Водночас клінічне використання цих речовин досі обмежене юридичними та етичними бар'єрами. У цьому контексті використання мелатоніну є безпечнішим та практичнішим з огляду на його багатовекторну дію, відсутність токсичності та добру переносимість.

Мета дослідження – визначити ефективність перорального застосування мелатоніну як ад'юванта у лікуванні ПТСР й інших психічних розладів, спричинених дисрегуляцією мигдале-кортико-парагіпокампального контуру.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на 15 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях роду Wistar з початковою масою 200–250 г. Тварин розподілили на три групи (n=5). Перша група – контрольна, щурам другої та третьої груп моделювали експериментальний стрес за методикою 12-годинної іммобілізації, у спеціально виготовленому іммобілізаторі, після якої слідував 12-годинний період відпочинку [2]. Оскільки щурі ведуть нічний спосіб життя, іммобілізацію проводили в темний період доби (з 21:00 до 09:00), коли активність була на найвищому рівні. Експеримент тривав 21 добу. Піддослідні тварини усіх груп мали необмежений доступ до води та їжі, за винятком періодів формування стресу у другій та третій групах. Щурам третьої групи проводили фармакокорекцію мелатоніном (Fidem Pharm, ТОВ «ЗДРАВФАРМ» із розрахунку 5 мг/кг маси тіла на 1% крохмальному гелі вранці перед проведенням першої та наступних іммобілізацій [2]. Щурі першої та другої груп отримували еквів'ємну кількість 1% крохмального гелю. Протягом усього періоду проведення експерименту суворо дотримувались мікрокліматичні умови навколишнього середовища: температура – 19–23°C та вологість – 50–75%.

Під час дослідження також дотримані норми Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986), відповідно до Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р., протокол № 44 від 28.05.14 засідання Комісії з біоетичної експертизи Інституту біології тварин НААН України).

Оцінку поведінкової активності, рівня тривожності, когнітивних здібностей та дослідницької поведінки тварин досліджували за допомогою тест-системи «Відкрите поле». Арена представляла собою квадрантну камеру, підлога якої виготовлена з дерева, а бічні стінки – з прозорого пластику. Її розміри такі: периметр – 60×60 см, дно розділене на 25 однакових квадратів, у центрі кожного з них розташована «нірка» діаметром 2 см, висота бічних стінок – 40 см. Оцінку тесту проводили протягом 3 хвилин (рис. 2).



Рис. 2. Оцінка рівня рухової активності, тривожності, когнітивних здібностей та дослідницької поведінки тварин у тест-системі «Відкрите поле».

Локомоторну активність та стан тривожності оцінювали за такими параметрами: кількість перетинів ліній розмітки, кількість зупинок і час нерухомості, амбуляція (локомоція) – переміщення тварини в горизонтальній площині (амбуляція периферія, амбуляція центр), кламбінг – вертикальна стійка тварини на задніх лапах біля стінки, рерінг – вільна вертикальна стійка на задніх лапах, грумінг – кількість умивань).

Числові показники надані у таблицях, представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення ($M \pm m$).

Гіперактивацію ГГН-осі оцінювали за рівнем кортизолу в сироватці крові імунохемілюмінесцентним аналізатором ACCESS-2 (Beckman Coulter, Inc., США), що має високу чутливість, специфічність і можливість виявлення навіть незначних змін у концентрації цього гормону. Стан вуглеводного обміну оцінювали за показниками піровиноградної кислоти (ПВК) у сироватці крові, визначених фотоколориметричним методом за допомогою фотоелектроколориметру КФК-2МП (ЗОМЗ). Запальну відповідь на стрес вивчали за рівнем IL-6, що був визначений ензим-зв'язаним імуносорбентним аналізом у наборі ELISA (Fine Test, Китайська народна республіка). Кров отримували методом декапітації після

попередньо проведеної евтаназії тварин севофлурановим інгаляційним наркозом. Кров центрифугували при 1200 g протягом 15 хвилин за температури 19–23°C, аліквоти постядерного супернатанту сироватки відбирали в пластикові мікропробірки типу Eppendorf і зберігали за температури –20°C.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) із використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати

Результати тестування за допомогою системи «Відкрите поле» наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники тесту «Відкрите поле» за умов стресу і на тлі корекції мелатоніном.

Групи тварин	Амбуляція центр	Амбуляція периферія	Кламбінг	Рерінг	Грумінг
Група №1. Контроль	9,60±1,03	35,00±3,39	4,00±0,45	5,80±1,69	8,40±0,98
Група №2. Стрес	2,80±0,37*	11,20±0,86*	1,20±0,20*	0,80±0,20*	12,60±1,12*
Група №3. Стрес+мелатонін	4,80±0,37*	20,00±0,71#	2,60±0,24#	2,40±0,24#	11,00±0,63#

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; # – $p < 0,05$ відносно тварин зі стресом без корекції.

Аналізуючи результати проведеного нами тесту «Відкрите поле» встановили:

Локомоторна активність у центрі арени у тварин другої групи менша на 70,83% ($p < 0,05$), ніж у групі контролю, водночас у третій групі – менша на 50% ($p < 0,05$).

Локомоторна активність на периферії арени в щурів другої групи менша на 68% ($p < 0,05$) проти контрольної групи, водночас у тварин третьої групи – менша на 42,86% ($p < 0,05$).

Кламбінг у щурів другої групи зменшився на 70% ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю, водночас у третій групі – на 35% ($p < 0,05$).

Рерінг у щурів другої групи зменшився на 86,21% ($p < 0,05$) проти групи контролю, а у третій групі – лише на 58,62% ($p < 0,05$).

Грумінг у тварин другої групи зріс на 50% ($p < 0,05$) порівняно з контролем, а у третій групі – на 30,95% ($p < 0,05$) (рис. 4).

Під час дослідження встановлено, що хронічний стрес значно знижує загальну рухову активність щурів, що проявляється суттєвим зменшенням амбуляції як у центрі, так і на периферії арени. Крім того, спостерігається зменшення кількості вертикальних стійок та лазіння, що свідчить про зниження дослідницької поведінки. Значне збільшення грумінгу в умовах стресу вказує на підвищений рівень тривожності, оскільки грумінг часто асоціюється з компульсивною поведінкою, спричиненою стресом.

Водночас застосування мелатоніну частково корегує ці зміни, що було виявлено у тварин третьої групи. Під час експерименту в щурів спостерігали менш виражене

— ГРУПА 1. Контроль — ГРУПА 2. Стрес — ГРУПА 3. Стрес+мелатонін

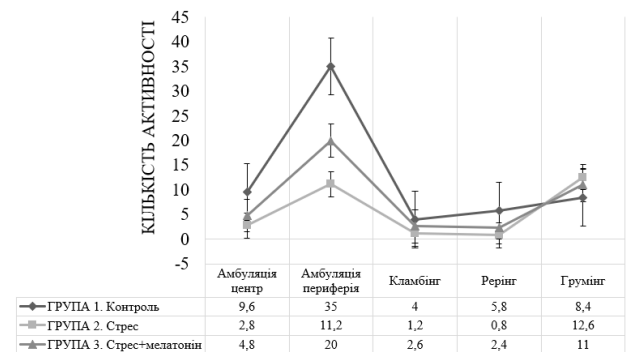


Рис. 3. Кореляція показників рухової активності в тесті «Відкрите поле».

зниження амбуляції, рерінгу та кламбінгу проти контрольної групи, а також менше підвищення рівня грумінгу, що свідчить про зниження рівня стресу.

Таблиця 2. Показники концентрації кортизолу в сироватці крові щурів за умов стресу і на тлі корекції мелатоніном.

Групи тварин	Група №1. Контроль	Група №2. Стрес	Група №3. Стрес+мелатонін
Кортизол, нмоль/л	1,66±0,20	13,80±0,33*	11,04±0,28#

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; # – $p < 0,05$ відносно тварин зі стресом без корекції.

Дані хемілюмінісцентного аналізу рівня кортизолу в сироватці крові у експериментальних тварин наведені у таблиці 2.

Встановлено, що у щурів другої групи рівень кортизолу значно підвищувався, досягаючи 13,80±0,33 нмоль/л проти групи контролю – 1,66±0,20 нмоль/л. Це свідчить про активацію ГН-системи у відповідь на стресовий чинник.

Фармакокорекція мелатоніном сприяла зниженню рівня кортизолу в щурів третьої групи, хоча показники залишилися дещо вищими, ніж у групи контролю.

Рівень кортизолу у третій групі становив 11,04±0,28 нмоль/л, що на 20% ($p < 0,05$) менше, ніж у другій групі. Це вказує на часткову корекцію порушень, викликаних стресом (рис. 4).

— Група 1. Контроль — Група 2. Стрес — Група 3. Стрес+мелатонін

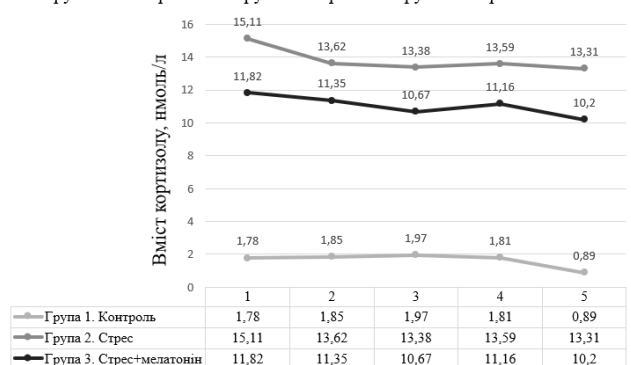


Рис. 4. Кореляція вмісту кортизолу в сироватці крові щурів.

Результати проведеного фотоколориметричного аналізу сироватки крові на рівень пірувату представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Показники концентрації пірувату в сироватці крові щурів за умов стресу та на тлі корекції мелатоніном.

Групи тварин	Група №1. Контроль	Група №2. Стрес	Група №3. Стрес+мелатонін
Піруват, мкмоль/мл	0,0813±0,0071	0,1543±0,0089*	0,1095±0,0119#

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; # – $p < 0,05$ відносно тварин зі стресом без корекції.

Дослідження показників обміну вуглеводів показало, що внаслідок гіперактивації ГГН-осі під час стресу в сироватці крові щурів другої групи зростає концентрація ПВК на 89,8% ($p < 0,05$) та дорівнює $0,1543 \pm 0,0089$ мкмоль/мл проти групи контролю, де цей показник становить $0,0813 \pm 0,0071$ мкмоль/мл (рис. 5).

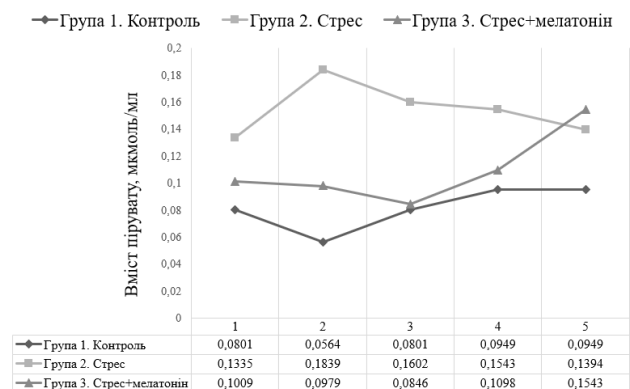


Рис. 5. Кореляція вмісту пірувату в сироватці крові щурів.

Це свідчить про значну активацію ферментів гліко-неогенезу, унаслідок чого зростає концентрація глюкози, посилюється процес гліколізу, метаболітом якого є піруват. Щоденне пероральне вживання мелатоніну достовірно знизило показники концентрації ПВК у сироватці крові щурів третьої групи на 29% ($p < 0,05$) проти другої групи, а порівняно з групою контролю показник пірувату зріс на 34,7% ($p < 0,05$).

Результати імуносорбентного аналізу ELISA на рівень IL-6 в сироватці крові представлені в таблиці 4.

Таблиця 4. Показники концентрації IL-6 у сироватці крові щурів за умов стресу і на тлі корекції мелатоніном.

Групи тварин	Група №1. (контроль)	Група №2. (стрес)	Група №3. (стрес+мелатонін)
IL-6, пг/мл	15,4±0,07	35,8±0,23*	20,2±0,24#

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ відносно контролю; 2. # – $p < 0,05$ відносно тварин зі стресом без корекції.

Дослідження рівня прозапального цитокіну – IL-6 показало, що внаслідок гіперактивації ГГН-осі в сироватці крові щурів другої групи зі змодельованим стресом його концентрація зросла до $35,8 \pm 0,23$ пг/мл на противагу контрольній групі, де цей показник становив $15,4 \pm 0,07$ пг/мл, що можна інтерпретувати як посилення запальної

відповіді під впливом стресу (рис. 6).

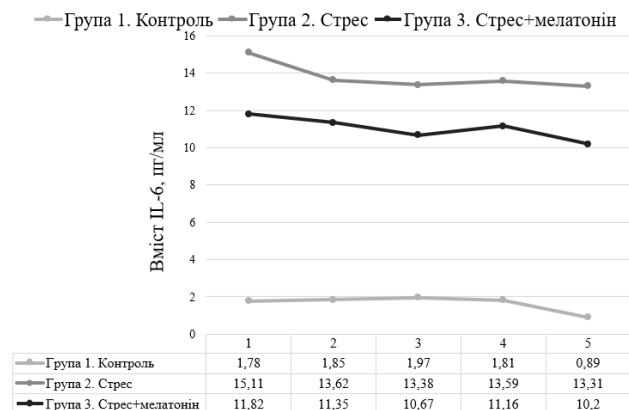


Рис. 6. Кореляція вмісту IL-6 у сироватці крові щурів.

Щоденне пероральне введення мелатоніну суттєво знизило рівень IL-6 у сироватці крові щурів третьої групи на 43,6% ($p < 0,05$) порівняно з другою групою. Однак проти контрольної групи рівень IL-6 залишався підвищеним на 31,2% ($p < 0,05$), що вказує на часткове зниження запальної реакції під впливом мелатоніну.

Обговорення

Уперше проведено комплексне дослідження впливу перорального застосування мелатоніну на рівень кортизолу, пірувату та IL-6 у сироватці крові щурів після штучно створеного хронічного стресу, спричиненого іммобілізацією. Досліджено вплив мелатоніну на поведінкові та когнітивні реакції тварин у тесті «Відкрите поле», що дозволяє оцінити його потенціал у корекції стрес-індукованих порушень. Проведене нами дослідження довело, що хронічний стрес значно знижує загальну рухову активність щурів, що проявляється суттєвим зменшення локомоторної активності, зниженням дослідницької поведінки. Посилення активності грумінгу в умовах стресу вказує на підвищений рівень тривожності, що часто асоційоване з компульсивною поведінкою, спричиненою стресом. Фармакокорекція мелатоніном частково корегує ці зміни, що мало відтворення у тварин третьої групи. Під час експерименту в щурів спостерігали менш виражене зниження амбуляції, рерінгу та кламбінгу, ніж у контрольній групі, а також менше підвищення рівня грумінгу, що може свідчити про зниження рівня стресу.

Уперше нами встановлено, що фармакокорекція мелатоніном достовірно знижувала рівні кортизолу, пірувату та IL-6 в умовах стресу. У третій групі щурів, які отримували мелатонін, концентрація вищезазначених речовин у сироватці крові була достовірно нижчою, ніж у тварин, які зазнавали лише стресового впливу. Це свідчить про здатність мелатоніну впливати на регулювання ГГН-осі через пригнічення її активності, що призведе до нормалізації рівня глюкокортикоїдів.

Зниження рівня кортизолу, виявлене у групі щурів з експериментальним стресом на тлі корекції

мелатоніном може бути зумовлене пригніченням секреції кортиколиберину в гіпоталамусі, що зменшує стимуляцію аденогіпофізу до синтезу кортикотропіну та зменшення викиду кортизолу наднирниками. Ця особливість ефекту мелатоніну може лежати в основі його нейропротекторного та антиоксидантного ефектів.

Отримані результати розширюють розуміння механізмів нейропротекторної дії мелатоніну та його ролі в нормалізації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі в умовах стресу. Перспективність застосування мелатоніну як потенційного ад'юванта в терапії ПТСР та інших патологічних станів, пов'язаних із дисрегуляцією стресової відповіді, висока.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що хронічний стрес значно знижує загальну рухову активність, дослідницьку поведінку та підвищує рівень тривожності в щурів. Фармакокорекція мелатоніном частково корегує ці зміни, які проявлялися у зменшенні гальмівної поведінки, покращенні локомоторної активності, зниженні гримінгу, що свідчить про потенційну нейропротекторну дію препарату.

2. Фармакокорекція мелатоніном знизила концентрацію кортизолу в сироватці крові щурів третьої групи на 20% ($p < 0,05$) порівняно з другою групою, де був

відтворений стрес без фармакокорекції, що демонструє нормалізуючий вплив мелатоніну на регуляцію ГГН-осі.

3. Стрес як наслідок хронічної гіперактивності ГГН-осі викликає активацію ферментів гліюкогеногенезу, гліколізу, що супроводжується накопиченням пірувату. Фармакокорекція мелатоніном знизила показники концентрації ПВК у сироватці крові щурів третьої групи на 29% ($p < 0,05$) проти щурів другої групи зі змодельованим стресом без лікування, що свідчить про нормалізуючий вплив на метаболізм вуглеводів.

4. Гіперкортицизм пригнічує імунологічну реактивність та активує запальну відповідь. Терапія мелатоніном знизила рівень прозапального цитокіну – IL-6 у сироватці крові щурів третьої групи на 43,6% ($p < 0,05$) проти другої групи зі стресом без фармакокорекції, що вказує на його протизапальні та антиоксидантні властивості.

Результати дослідження засвідчують, що мелатонін є перспективним засобом корекції наслідків хронічного стресу та має високий потенціал у комплексному лікуванні ПТСР.

Результати досліджень можуть бути використані для розробки нових підходів до корекції стрес-індукованих метаболічних і нейродеструктивних порушень, зокрема в контексті ПТСР. Отримані дані можуть бути корисними для розробки нових стратегій застосування мелатоніну як ад'юванта в лікуванні стресових розладів.

Список посилань – References

- [1] Bremner, J. D., Hoffman, M., Afzal, N., Cheema, F. A., Novik, O., Ashraf, A., & Vaccarino, V. (2021). The environment contributes more than genetics to smaller hippocampal volume in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of psychiatric research*, (137), 579-588. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.042>
- [2] Darlington, R., Bergeron, J., & Leporé, F. (1981). Stress of immobilization: Description and validation of a restraining technique for rats. *Psychological Reports*, 48(1), 315-322. <https://doi.org/10.2466/pr0.1981.48.1.315>
- [3] Feder, A., Costi, S., Rutter, S. B., Collins, A. B., Govindarajulu, U., Jha, M. K., ... & Charney, D. S. (2021). A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 178(2), 193-202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20050596>
- [4] Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010-1016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>
- [5] Korshniak, V. O. (2016). The role of melatonin in neuroendocrine regulation of the nervous system in patients with consequences of closed traumatic brain injuries (literature review). *Pain. Joints. Spine*, (4), 108-113. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.82.2016.77712>
- [6] Logue, M. W., van Rooij, S. J. H., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., & Morey, R. A. (2018). Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multi-site ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biological psychiatry*, 83(3), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.006>
- [7] Ministry of Health of Ukraine. (2024). Кількість пацієнтів зі встановленим діагнозом ПТСР в Україні зростає: що треба знати про посттравматичний стресовий розлад [The number of patients diagnosed with PTSD in Ukraine is growing: What you need to know about post-traumatic stress disorder]. URL: <https://moz.gov.ua/uk/kilkist-pacientiv-zi-vstanovlenim-diagnozom-ptsr-v-ukraini-zrostaє-scho-treba-znati-pro-post-travmatichnij-stresovij-rozlad>
- [8] Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., ... & Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.*, 27(6), 1025-1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- [9] Nikolaev, G., Robeva, R., & Konakchieva, R. (2022). Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 471. <https://doi.org/10.3390/ijms23010471>
- [10] Norman, M., & Hearing, S. D. (2002). Glucocorticoid resistance – what is known? *Current opinion in pharmacology*, 2(6), 723-729. [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(02\)00232-1](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(02)00232-1)
- [11] Phelps, A. J., Kanaan, R. A. A., Worsnop, C., Redston, S., Ralph, N., & Forbes, D. (2018). An Ambulatory Polysomnography Study of the Post-traumatic Nightmares of Post-traumatic Stress Disorder. *Sleep*, 41(1), 10.1093/sleep/zsx188. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx188>
- [12] Repova, K., Baka, T., Krajcovicova, K., Stanko, P., Aziriova, S., Reiter, R. J., & Simko, F. (2022). Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 16187. <https://doi.org/10.3390/ijms232416187>
- [13] Ressler, K. J., Berretta, S., Bolshakov, V. Y., Rosso, I. M., Meloni, E. G., Rauch, S. L., & Carlezon, W. A., Jr (2022). Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nature reviews. Neurology*, 18(5), 273-288. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00635-8>
- [14] Serhiyenko, V., Sehin, V., Pankiv, V., & Serhiyenko, A.

- (2024). Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 20(1), 58-67. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359>
- [15] Sic, A., Bogicevic, M., Brezic, N., Nemr, C., & Knezevic, N. N. (2025). Chronic stress and headaches: The role of the HPA axis and autonomic nervous system. *Biomedicines*, 13(2), 463. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020463>
- [16] Shekhar, A., Truitt, W., Rainnie, D., & Sajdyk, T. (2005). Role of stress, corticotrophin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety. *Stress*, 8(4), 209-219. <https://doi.org/10.1080/10253890500504557>
- [17] Lightman, S. L., Birnie, M. T., & Conway-Campbell, B. L. (2020). Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa002. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa002>
- [18] Ushakova, O. (2017). Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії. Монографія [Molecular mechanisms of encephalopathy development. Monograph]. Dnipro: Oles Honchar National University of Dnipro. URL: https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/downloads/metodichki/ushakova_molekularni-mehanizmy-encefalopatiji.pdf
- [19] Zaretsky, T. G., Jagodnik, K. M., Barsic, R., Antonio, J. H., Bonanno, P. A., MacLeod, C., ... & Yehuda, R. (2024). The Psychedelic Future of Post-Traumatic Stress Disorder Treatment. *Current neuropharmacology*, 22(4), 636-735. doi: 10.2174/1570159X22666231027111147

THE ROLE OF CORTISOL IN THE PATHOGENESIS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND PHARMACOCORRECTION WITH MELATONIN

Byshek M. Yu., Piliponova V. V., Shypitsyna O. V., Tkachenko T. V.

Annotation. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is one of the key factors contributing to the development of metabolic and neurodegenerative disorders due to hypercortisolemia, which induces neuroinflammation and reduces neuroplasticity. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of oral melatonin administration as an adjuvant in the treatment of PTSD by assessing its impact on cortisol, pyruvate, interleukin-6 (IL-6) levels, and behavioral changes in rats following chronic immobilization stress. The study involved 15 mature male non-linear white rats, divided into three groups (n=5): Group 1 – control, Group 2 – stress, Group 3 – stress with melatonin correction. Stress was simulated for 21 days using a 12-hour immobilization technique followed by a 12-hour recovery period; Group 3 received melatonin intragastrically at a dose of 5 mg/kg. Cortisol, pyruvate, and IL-6 concentrations were measured in blood serum, and behavioral responses were assessed using the Open Field test. Data were analyzed using Student's t-test in Statistica 6.0. Cortisol levels in stressed rats increased to 13.80 ± 0.33 nmol/L compared to 1.66 ± 0.20 nmol/L in the control group; melatonin reduced this indicator by 20%. Pyruvate concentration increased by 89.8% in Group 2 and decreased by 29% after melatonin administration. IL-6 levels increased under stress but were reduced by 43.6% with melatonin treatment. Behavioral tests showed reduced ambulation (center — by 70.83%, periphery — by 68%), exploratory activity (climbing — by 70%, rearing — by 86.21%), and increased grooming by 50% in the stress group. These changes were less pronounced in the melatonin group. Melatonin demonstrated neuroprotective, anti-inflammatory, and anxiolytic effects. The results support the feasibility of using melatonin as an adjuvant in the pharmacological correction of stress-induced disorders. Further studies should focus on determining optimal dosing, clarifying mechanisms of action, and evaluating therapeutic efficacy in clinical settings. The results of the study may contribute to the development of new approaches for correcting stress-induced metabolic and neurodegenerative disorders, particularly in the context of PTSD. The data obtained may also be valuable for designing novel strategies involving the use of melatonin as an adjuvant in the treatment of stress-related disorders.

Keywords: post-traumatic stress disorder, cortisol, melatonin, immobilization stress, neuroinflammation.