

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕЙРОНАУКИ

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГАМК,  
КАТЕХОЛАМИНОВ И АКТИВНОСТИ MAO-A  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ  
СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ У КРЫС**

© В. Э. Цейликман,<sup>1</sup> М. С. Лапшин,<sup>1</sup> М. В. Комелькова,<sup>1,2</sup>  
О. Б. Цейликман,<sup>1</sup> Р. В. Деев,<sup>2</sup> П. Н. Попков,<sup>2</sup>  
П. О. Платковский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный университет  
(национальный исследовательский университет),  
Челябинск, Россия  
E-mail: mkomelkova@mail.ru

<sup>2</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ,  
Челябинск, Россия

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) развивается как отсроченное последствие психологической травмы, которое сопровождается характерными изменениями в уровне биогенных аминов. Цель исследования состояла в комплексном изучении динамических изменений показателей поведенческой активности, содержания норадреналина и дофамина, с учетом активности метаболизирующего их фермента моноаминоксидазы А (MAO-A), а также тормозного медиатора ГАМК при ПТСР.

ПТСР моделировали у крыс линии Вистар запахом кошки. Поведенческие изменения исследовали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В головном мозге определяли содержание ГАМК, катехоламинов и активность MAO-A.

Показано, что развитие постстрессорной тревожности связано с изменением уровня нейромедиаторов в головном мозге. Появлению анксиогенных расстройств предшествовала анксиолитическая фаза, на 3-и сутки связанная с повышенным уровнем ГАМК, а на 7-е сутки за счет снижения уровня норадреналина в головном мозге. И только на 10-е сутки наблюдалось увеличение содержания норадреналина, синхронизированное с ростом тревожности. Таким образом, установлена достоверная взаимосвязь между развитием поведенческих признаков ПТСР и повышением содержания норадреналина в головном мозге.

*Ключевые слова:* посттравматическое стрессовое расстройство, мозг, норадреналин, дофамин, моноаминоксидаза А, ГАМК.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 2. С. 156—163. 2018

V. E. Tselikman,<sup>1</sup> M. S. Lapshin,<sup>1</sup> M. V. Komel'kova,<sup>1,2</sup> O. B. Tselikman,<sup>1</sup> R. V. Deev,<sup>2</sup> P. N. Popkov,<sup>2</sup> P. O. Platkovskii.<sup>1</sup> DYNAMICS OF CHANGES IN CONTENT OF GABA, CATECHOLAMINS AND MAO-A ACTIVITY IN EXPERIMENTAL POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER IN RATS. <sup>1</sup> South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia; <sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: mkomelkova@mail.ru.

Post-traumatic stress disorder (PTSD) develops as a delayed consequence of psychological trauma, which is accompanied by characteristic changes in the level of biogenic amine. The aim of the study was to comprehensively study the dynamic changes in the indices of behavioral activity, the content of norepinephrine and dopamine, taking into account the activity of the monoamine oxidase A (MAO-A) metabolizing enzyme, as well as the inhibitory GABA mediator in PTSD.

PTSD was modeled in the Wistar rats by the smell of a cat. Behavioral changes were investigated in an «elevated cross-shaped labyrinth». The content of GABA, catecholamines, and MAO-A activity was determined in the brain.

It was shown that the development of post-stress anxiety is associated with a change in the level of neurotransmitters in the brain. The occurrence of anxiolytic disorders was preceded by the anxiolytic phase, associated with an elevated GABA level on day 3, and on the 7<sup>th</sup> day the due to a decrease in the level of norepinephrine in the brain. And only on the 10<sup>th</sup> day there was an increase in the content of norepinephrine synchronized with an increase in anxiety. Thus, a reliable relationship between the development of behavioral signs of PTSD and an increase in the content of norepinephrine in the brain is established.

*Key words:* PTSD, brain, norepinephrine, dopamine, monoamine oxidase A, GABA.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 2. P. 156—163. 2018

В настоящее время вследствие нарастания социальной напряженности, повлекшей за собой рост экстремальных ситуаций психотравмирующего характера, во всем мире резко повысился интерес к проблеме посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Характерные для ПТСР поведенческие расстройства в виде повышенной тревожности, страха, болезненных воспоминаний и немотивированной агрессии и т. д. появляются спустя значительный промежуток времени после выхода организма из экстремальной ситуации [22, 27]. Любые существенные нарушения поведенческой активности так или иначе связаны с нарушенным балансом нейротрансмиттеров [17]. В частности, клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об активации норадренергической системы при ПТСР [26]. Для больных ПТСР повышенный уровень норадреналина в цереброспинальной жидкости коррелирует с тяжестью заболевания. ГАМК как центральный тормозной медиатор относят к стресс-лимитирующим системам. Одним из проявлений стресс-лимитирующего действия ГАМК является ограничение активности норадренергической системы [6, 7]. Поэтому представляется возможным осуществлять противодействие развитию ПТСР симптоматики путем ГАМК-зависимой регуляции активности норадренергических нейронов. Однако остается не известным, в какой степени постстрессорные динамические изменения поведенческой активности синхронизированы с динамическими изменениями уровня ГАМК и норадреналина.

Содержание норадреналина в тканях определяется балансом между его синтезом и распадом. Норадреналин синтезируется из 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА) через дофамин как промежуточный продукт синтеза, а разрушается путем окислительного дезаминирования моноаминоксидазой (MAO) [10]. Целесообразно помимо определения уровня норадреналина определять уровень его предшественников и уровень активности MAO. Поэтому целью исследования являлось сопоставление между динамикой поведенческих реакций и изменением содержания ГАМК, норадреналина и его предшественников, а также уровня активности изофермента MAO-A в головном мозге у крыс с экспериментальным ПТСР.

## МЕТОДИКА

Экспериментальный ПТСР моделировали путем создания контакта крыс с ароматами кошки (предаторный стресс). Модели предаторного стресса прошли валидацию по таким симптомам ПТСР, как тревожность, страх, травматическая память и панические атаки. Кроме того, в отличие от других экспериментальных

моделей ПТСР (стресс-рестресс, иммобилизационный стресс, фудшок и т. д.) стресс присутствием хищника не приносит животному физических страданий и является исключительно психологическим стрессом [11]. Мы использовали собственную модификацию [5] экспериментальной модели Н. Cohen и соавт. Базовая модель предаторного стресса направлена на воспроизведения ПТСР после острого стресса. В нашей модификации количество ежедневных эпизодов предаторного стресса увеличилось до 10, что позволило воспроизвести симптоматику ПТСР после хронического стресса. Исследование выполнено на 42 самцах крыс линии Вистар массой 220—255 г. ПТСР моделировали путем содержания животных в условиях постоянного воздействия сильного безусловного раздражителя. Продолжительность воздействия для всех опытных групп составила 10 суток. Первая опытная группа после 10-суточного воздействия стрессора содержалась в обычных условиях еще в течение 3 суток, вторая — 7, третья — 10 суток. В каждой опытной группе было 8 крыс. В 3 группах динамического контроля было по 6 крыс.

Поведенческую активность животных изучали с использованием нейроэтологических тестов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Анализ содержания норадреналина, дофамина и ДОФА в гомогенатах целого головного мозга проводили методом колоночной хроматографии с адсорбцией на окиси алюминия и детекцией флуоресценции продуктов окисления (рН 4.2—6.2) на приборе «ФЛЮОРАТ-02-АБЛФ-Т» с использованием комплектующих светофильтров «1» — 410—520 нм; «2» — 360—520 нм; «3» — 360—410 нм. [4]. Исследование окисленных норадреналина и адреналина (рН 6.0—7.2) проводили с использованием набора светофильтров «1». Совместную флуоресценцию адреналина, норадреналина и ДОФА измеряли, используя набор светофильтров «2». По концентрации адреналина и норадреналина в 1 мл элюата и флуоресценции стандартных растворов этих моноаминов с использованием набора светофильтров «2» рассчитывали содержание ДОФА в уксуснокислом элюате. Используя набор светофильтров «2», оценивали уровень свечения окисленного продукта ДОФА в солянокислом элюате. Флуоресценцию дофамина оценивали с использованием набора светофильтров «3» с учетом концентрации ДОФА и его флуоресценции при окислении раствором йода.

Каталитическая активность MAO-A определялась в митохондриях, которые выделялись из гомогенатов целого мозга в соответствии с рекомендациями [9]. Об интенсивности активности MAO-A судили по содержанию продукта окислительного дезаминирования серотонина при длине волны 250 нм [8]. Концентрацию ГАМК в головном мозге крыс определяли флюорометрически при поглощении 485 нм и активации на 375 нм [25].

Результаты обработаны методами вариационной статистики и выражены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). С помощью теста Шапиро—Уилка проверялась нормальность распределения числовых значений в выборках. В связи с отсутствием нормального распределения, статистически значимые различия определяли с использованием критерия непараметрической статистики Манна—Уитни (U). Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчет коэффициентов корреляции рангов по Спирмену ( $R_s$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 3 суток после завершения повторных стрессорных эпизодов обнаружено снижение вертикальной активности в тесте «открытое поле» (контроль:  $7.8 \pm 1.8$  стоек/10 мин; опыт:  $4.8 \pm 1.4$  стоек/10 мин;  $p = 0.045$  U) и уровня анксиогенной дефекации (контроль:  $1.8 \pm 0.3$  болюсов/10 мин; опыт:  $0.25 \pm 0.02$  болюсов/10 мин;  $p = 0.034$  U). В этот период в головном мозге наблюдалось повы-

Содержание катехоламинов, ГАМК и активности МАО-А у интактных крыс и крыс, подвергнутых ПТСР

Показатель/группа	3-й день		7-й день
	контроль, <i>n</i> = 6	опыт, <i>n</i> = 8	контроль, <i>n</i> = 6
Норадреналин (мкг/г ткани)	0.33 ± 0.045	0.25 ± 0.062	0.34 ± 0.025
Дофамин (мкг/г ткани)	2.80 ± 0.39	3.16 ± 0.42	2.04 ± 0.19
ДОФА (мкг/г ткани)	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.04	0.038 ± 0.01
Норадреналин/дофамин	0.13 ± 0.04	0.077 ± 0.05	0.28 ± 0.04
Норадреналин/ДОФА	34.74 ± 5.45	29.08 ± 7.85	61.88 ± 16.49
Норадреналин/дофамин+ДОФА	35.06 ± 4.68	29.34 ± 6.45	62.67 ± 6.45
МАО-А (нМ/мин/мг белка)	1.44 ± 0.12	0.94 ± 0.07*	1.34 ± 0.07
ГАМК (мкМ/г ткани)	4.49 ± 0.15	5.45 ± 0.21*	4.28 ± 0.37

*Продолжение таблицы*

Показатель/группа	7-й день	10-й день	
	опыт, <i>n</i> = 8	контроль, <i>n</i> = 6	опыт, <i>n</i> = 8
Норадреналин (мкг/г ткани)	0.16 ± 0.01*	0.27 ± 0.034	0.89 ± 0.041*
Дофамин (мкг/г ткани)	2.11 ± 0.56	2.19 ± 0.24	5.3 ± 0.41*
ДОФА (мкг/г ткани)	0.067 ± 0.02	0.078 ± 0.004	0.15 ± 0.002
Норадреналин/дофамин	0.05 ± 0.006*	0.17 ± 0.032	0.18 ± 0.044
Норадреналин/ДОФА	45.21 ± 9.45	32.9 ± 9.56	52.51 ± 12.41
Норадреналин/дофамин+ДОФА	54.38 ± 7.25	33.17 ± 4.26	53.4 ± 5.27
МАО-А (нМ/мин/мг белка)	1.60 ± 0.05*	1.36 ± 0.04	1.74 ± 0.02*
ГАМК (мкМ/г ткани)	4.19 ± 0.24	3.6 ± 0.75	3.8 ± 0.49

Примечание. \* статистически значимые отличия от контрольной группы,  $p < 0.05$ .

шение содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК; контроль:  $4.49 \pm 0.21$  мкмоль/г ткани; опыт:  $5.45 \pm 0.34$  мкмоль/г ткани;  $p = 0.037$  U), являющейся основным тормозным медиатором головного мозга (см. таблицу). При этом отмечены отрицательные корреляции между содержанием ГАМК и вертикальной активностью животных ( $r_s = -0.774$ ;  $p = 0.040$ ), а также между содержанием ГАМК и уровнем груминга ( $r_s = -0.771$ ;  $p = 0.042$ ). Таким образом, снижение уровня тревожности в этот период сопряжено с повышением содержания ГАМК в головном мозге.

Содержание норадреналина, дофамина и их предшественника ДОФА не отличалось статистически значимо от контроля. Но при этом снизилась активность церебральной МАО-А — фермента, осуществляющего окислительное дезаминирование биогенных моноаминов. Вероятно, регуляция уровня биогенных моноаминов в этот период реализуется через изменение активности МАО-А.

На 7-е сутки после завершения повторных стрессорных воздействий содержание ГАМК в головном мозге вернулось к уровню контроля. Однако при этом наблюдалось снижение содержания норадреналина при одновременном снижении соотношения норадреналина к дофамину. Кроме того, в этот период наряду со снижением содержания норадреналина наблюдалось увеличение активности МАО-А.

Почти все изученные показатели поведенческой активности в этот период не отличались статистически значимо от контроля. Однако сниженный уровень

вертикальной активности был характерен и в этот период (контроль:  $21.5 \pm 3.8$  стоек/10 мин; опыт:  $12.5 \pm 5.5$  стоек/10 мин;  $p = 0.035$  U). В связи с этим интересно отметить наличие положительной корреляционной зависимости между содержанием норадреналина и уровнем вертикальной активности животного ( $r_s = 0.805$ ;  $p = 0.015$ ).

Через 10 суток после завершения повторных стрессорных эпизодов появлялись признаки повышенной тревожности, выразившиеся в усилении анксиогенной дефекации (контроль:  $1.5 \pm 0.1$  болюсов/10 мин; опыт:  $3.0 \pm 0.1$  болюсов/10 мин;  $p = 0.0396$  U) и в сниженном времени пребывания в открытых рукавах крестообразного лабиринта (контроль:  $104.2 \pm 10.4$  с/10 мин; опыт:  $38.6 \pm 5.4$  с/10 мин;  $p = 0.046$  U). Развитие постстрессорных тревожных расстройств сопряжено с повышением содержания норадреналина, дофамина и ДОФА в головном мозге. Вероятно, здесь наблюдается усиление продукции катехоламинов, приводящее к активации дофаминергических и норадренергических нейронов. При этом уровень активности МАО-А остается повышенным по сравнению с контролем. О существовании связи между повышенным уровнем катехоламинов в головном мозге и постстрессорных изменений поведенческой активности свидетельствуют отрицательные корреляции между содержанием дофамина и уровнем вертикальной активности ( $r_s = -0.731$ ;  $p = 0.038$ ), а также норадреналина и уровнем свисания ( $r_s = -0.756$ ;  $p = 0.029$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в ходе исследований установлено, что развитие постстрессорной тревожности связано с изменением уровня нейромедиаторов в головном мозге. В первую очередь стоит обратить внимание на то, что появлению анксиогенных расстройств предшествовала транзиторная анксиолитическая фаза. При этом сниженный уровень тревожности был синхронизирован с повышенным уровнем ГАМК. В настоящее время интенсивность тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС в значительной степени определяется уровнями активности глутаматергических и ГАМКергических нейронов [1].

Кроме того, ГАМК обладает анксиолитическим действием, которое в определенной степени связано с наличием проекций ГАМКергических нейронов на кортиколиберинергические нейроны в амигдале, а также на клетки паравентрикулярного ядра гипоталамуса [19]. Особый интерес вызывает обнаруженная через 3 суток после завершения повторных стрессорных воздействий негативная корреляция между уровнем ГАМК и уровнем груминга. В настоящее время груминг рассматривается как поведенческий коррелят уровня основного медиатора тревожности — экстрагипоталамического кортиколиберина [2].

Проекции ГАМКергических нейронов присутствуют в норадренергическом ядре *Locus Coeruleus*. Соответственно ГАМК ингибирует активность норадренергических нейронов [16, 18]. Возможно, на 3-и сутки после завершения повторных эпизодов предаторного стресса активация ГАМКергических нейронов сдерживает активность норадренергических нейронов в головном мозге. В пользу этого предположения свидетельствует отрицательная корреляция между уровнем ГАМК и норадреналиновым индексом, который рассчитывается в виде соотношения между уровнем норадреналина и его непосредственным предшественником в биосинтезе — дофамином ( $r_s = -0.821$ ;  $p = 0.023$ ). В свою очередь норадренергическая сигнализация усиливает синтез экстрагипоталамического кортиколиберина в миндалине, что приводит к развитию тревожной симптоматики при ПТСР [20, 24].

При экспериментальном ПТСР с повышенным уровнем норадреналина в гиппокампе и префронтальной коре связывают развитие тревожной симптоматики, сверхбдительности и гипербозбудимости [14, 19].

Другим существенным моментом в этот период является снижение активности МАО-А. Причиной снижения активности МАО-А может быть уменьшение экспрессии гена белка МАО-А в различных структурах головного мозга [15]. Вместе с тем благодаря наличию эндогенных ингибиторов активности МАО — трибулинов, активность фермента может снижаться не зависимо от уровня его экспрессии [21]. Известно, что трибулины являются медиаторами тревожности [13]. Не исключено, что в этот период уровень активности МАО-А снизился в результате увеличения содержания трибулинов. Кроме того, снижение активности МАО в этих условиях может препятствовать снижению уровня биогенных аминов — нейротрансмиттеров, являющихся основными субстратами для этого фермента.

На 7-е сутки после завершения повторных стрессорных воздействий формируется уже иной баланс между нейромедиаторами. В этот период содержание ГАМК оставалось на контрольном уровне, а содержание норадреналина понизилось по сравнению с контролем. Если принять во внимание то, что снижение уровня норадреналина наблюдалось на фоне неизменного уровня дофамина и ДОФА при повышенном уровне активности МАО-А, можно предположить, что в этот период идет усиленный распад норадреналина. Разумеется, на основании представленных здесь результатов невозможно идентифицировать те нейроны, в которых наблюдалась активация МАО-А. Тем не менее о наличии в норадренергических нейронах повышенной активности МАО-А можно косвенно предположить по синхронизированному снижению уровня норадреналина в головном мозге. Скорее всего, путем повышения активности МАО-А ограничивается чрезмерная активация норадренергических нейронов, что в свою очередь позволяет сдерживать последующее развитие тревожной симптоматики ПТСР.

Зато на 10-е сутки установившийся баланс нейромедиаторов нарушается за счет повышенного уровня норадреналина при неизменном содержании ГАМК. Здесь активация биосинтеза катехоламинов осуществляется более высокими темпами, чем активация их окислительного дезаминирования. Можно допустить, что это становится возможным в результате избыточной экспрессии ключевых ферментов биосинтеза норадреналина. Именно на этом фоне у экспериментальных животных впервые появляются признаки повышенной тревожности. Полученные результаты, касающиеся синхронизации между повышенным уровнем норадреналина в головном мозге и повышенным уровнем тревожности, хорошо согласуются с данными литературы [23]. Следует отметить, что увеличение уровня норадреналина в гиппокампе и префронтальной коре воспроизводилось и на других моделях ПТСР после предаторного стресса [26].

Таким образом, среди полученных результатов принципиально важным является факт отсутствия поведенческих расстройств в динамике развития ПТСР до момента повышения содержания норадреналина в головном мозге. Через 3 суток после завершения повторных эпизодов предаторного стресса на фоне повышенного уровня ГАМК формировался сниженный уровень тревожности. Через 7 суток уже не наблюдался повышенный уровень ГАМК, но при этом еще не развивались анксиогенные расстройства. Здесь отсутствие фона для развития повышенной тревожности связано с повышенным распадом норадреналина в головном мозге. В свою очередь, распад норадреналина может быть связан с активацией МАО-А. Только через 10 суток после завершения повторных стрессорных воздействий был отмечен повышенный уровень норадреналина. И только тогда впервые был зарегистрирован повышенный уровень тревожности. Полученные результаты могут быть полезны не только для понимания механизмов развития ПТСР, но и для понимания природы устойчивости к ПТСР. Вполне возможно, что у устойчивых к ПТСР животных, в отличие от восприимчивых животных, сдерживается прирост содержания норадреналина в постстрессорный период. Для дальнейшего изучения развития типичных для ПТСР поведенческих расстройств и нарушений функциональной активности представляется уместным

обратить внимание на представления о «критических точках», по достижении которых происходит скачкообразный переход организма из одного состояния в другое, в том числе из адаптации к патологии [3]. Обнаруженная нами синхронизация появления тревожных расстройств с повышенным уровнем норадреналина в головном мозге через 10 дней после завершения повторных воздействий predatorного стресса дает основание рассматривать этот период как некий переломный момент, после которого начинают формироваться признаки ПТСР. Сформировавшиеся в этот период поведенческие и структурно-функциональные расстройства имеют затяжной характер, в пользу этого свидетельствуют наши данные об устойчивости признаков экспериментального ПТСР в более поздние сроки [5].

Исследование выполнено в рамках базовой части Государственного задания Министерства образования и науки РФ № 17.7255.2017/8.9.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Ашмарин И. П., Ещенко Н. Д., Казеева Е. П. Нейрохимия в схемах и в таблицах. М. Экзмен. 1996.
- [2] Жуков Д. А. Биология поведения: гуморальные механизмы. СПб. Речь. 2007.
- [3] Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. СПб. Элби. 1999.
- [4] Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М. МЕДпресс-информ. 2009.
- [5] Кондашевская М. В., Цейликман В. Э., Манухина Е. Б., Дауни Г. Ф., Комелькова М. В., Лапшин М. С., Самойлов Е. А., Алилуев А. В., Курганов А. С., Мальцева Н. В., Цейликман О. Б. Корреляция между поведенческими проявлениями и морфофункциональными изменениями в надпочечниках при моделировании синдрома посттравматических стрессорных расстройств у крыс линии Вистар. Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103(7): 808—818. 2017.
- [6] Кулинский В. И., Михельсон Г. В. Рецепторные механизмы нейропротекторного эффекта ГАМКергических веществ. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 125(2): 162—164. 1998.
- [7] Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М. Наука. 1981.
- [8] Москвитина Т. А., Соловьева Н. И. Физиологическое значение аминоксидаз и методы определения их активности. Клиническая лабораторная диагностика. 1: 3—6. 2011.
- [9] Орехович В. Н. Современные методы в биохимии. М. Медицина. 1977.
- [10] Тенпермен Дж., Тенпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М. Мир. 1989.
- [11] Adamec R., Holmes A., Blundell J. Vulnerability to lasting anxiogenic effects of brief exposure to predator stimuli: sex, serotonin and other factors—relevance to PTSD. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32(7): 1287—1292. 2008.
- [12] Cohen H., Zohar J., Matar M. The relevance of different response to trauma in animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 53(6): 463—473. 2003.
- [13] Glover V. J. Function of endogenous monoamine oxidase inhibitors (tribulin). *Neural Transm Suppl.* 52: 307—13. 1998.
- [14] Gold P. W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol. Psychiatry.* 20(1): 32—47. 2015.
- [15] Grunewald M., Johnson S., Lu D., Wang Z., Lomber G., Albert P. R., Stockmeier C. A., Meyer J. H., Urrutia R., Miczek K. A. Mechanistic role for a novel glucocorticoid-KLF11 (TIEG2) protein pathway in stress-induced monoamine oxidase A expression. *J. Biol. Chem.* 287(29): 24 195—24 206. 2012.
- [16] Harvey B. H., Oosthuizen F., Brand L., Wegener G., Stein D. J. Stress-restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology (Berl).* 175(4): 494—502. 2004.
- [17] Heim C., Nemeroff C. B. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr.* 14(1 Suppl 1): 13—24. 2009.

- [18] *Huang Z. J.* Activity-dependent development of inhibitory synapses and innervation pattern: role of GABA signalling and beyond. *Physiol.* 587(Pt 9) : 1881—1888. 2009.
- [19] *Krystal J., Neumeister A.* Noradrenergic and Serotonergic Mechanisms in the Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder and Resilience *Brain Res.* 1293 : 13—23. 2009.
- [20] *Kvetnansky R., Sabban E. L., Palkovits M.* Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol. Rev.* 89 : 535—606. 2009.
- [21] *Medvedev A. E., Glover V.* Tribulin and endogenous MAO-inhibitory regulation in vivo. *Neurotoxicology.* 25(1—2): 185—192. 2004.
- [22] *Pitman R., Rasmusson A., Koenen K., Shin L., Orr S., Gilbertson M., Milad M., Liberzon I.* Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Rev. Neurosci.* 13(11): 769—787. 2012.
- [23] *Ronzoni G., Del Arco A., Mora F., Segovia G.* Enhanced noradrenergic activity in the amygdala contributes to hyperarousal in an animal model of PTSD. *Psychoneuroendocrinology.* 70: 1—9. 2016.
- [24] *Sabban E. L., Serova L. I., Newman E., Aisenberg N., Akirav I.* Changes in Gene Expression in the Locus Coeruleus-Amygdala Circuitry in Inhibitory Avoidance PTSD. *Cell Mol. Neurobiol. Sep.* 9. doi: 10.1007/S 10571-017-0548-3. 2017.
- [25] *Sutton I., Simmonds M. A.* Effects of acute and chronic pentobarbitone on the  $\gamma$ -aminobutyric acid system in rat brain. *Biochemical pharmacology.* 23(13): 1801—1808. 1974.
- [26] *Wilson C., Ebenezer P., Mc Laughlin Francis L.* Predator Exposure/Psychosocial Stress Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder Modulates Neurotransmitters in the Rat Hippocampus and Prefrontal Cortex. *PLoS One.* 9(2) : e89104. 2014.
- [27] *Yehuda R.* Risk and resilience in posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 65. Suppl 1 : 29—36. 2004.

Поступила 12 X 2017  
После доработки 7 XII 2017