

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

КОМЕЛЬКОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТСРОЧЕННЫХ
ДИСТРЕССОРНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖИВОТНЫХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО
И РЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПОВ, ПОДВЕРЖЕННЫХ
ХРОНИЧЕСКОМУ ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ
(экспериментальное исследование)**

14.03.03 Патологическая физиология

Диссертация на соискание

ученой степени доктора биологических наук

Научные консультанты:

Черешнев В.А., академик РАН, доктор
медицинских наук, профессор

Цейликман В.Э., доктор биологических
наук, профессор

Екатеринбург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	с.
Введение	8
Глава 1 – Современное представление о механизмах чувствительности и резистентности к хроническому психотравматическому воздействию (обзор литературы)	17
1.1 – Хронический стресс в современном мире.....	17
1.2 – Синдром посттравматического стрессового расстройства. Определение. Хронический ПТСР. Комплексный ПТСР.....	18
1.3 – Этиология и эпидемиология. Социально-экономические последствия ПТСР.....	20
1.4 – Патогенез ПТСР (общепринятые схемы развития)	22
1.5 – Устойчивость и восприимчивость к ПТСР.....	26
1.5.1 – Нейрохимические механизмы формирования устойчивости или восприимчивости к ПТСР.....	27
1.5.1.1 – Изменения норадренергической системы мозга.....	27
1.5.1.2 – Изменения дофаминергической системы мозга.....	30
1.5.1.3 – Изменения серотонинергической системы мозга.....	31
1.5.2 – Нейрогормональные механизмы формирования устойчивости или восприимчивости к ПТСР.....	34
1.5.2.1 – Гормоны гипоталамуса и гипофиза, рецепторы.....	34
1.5.2.2 – Глюкокортикоиды, глюкокортикоидные и минералкортикоидные рецепторы.....	36
1.5.2.3 – Метаболизм глюкокортикоидов. Ферменты, осуществляющие метаболизм.....	40
1.5.2.4 – Влияние нейромедиаторов мозга на метаболизм глюкокортикоидов.....	42
1.5.3 – Нейробиологические основы поведения при ПТСР.....	46
1.5.3.1 – Поведенческие особенности устойчивых и восприимчивых организмов в момент стрессорного воздействия (адаптационные стратегии, копинг-стиль)	47
1.6 – Современные подходы к прогнозу возникновения, динамики и эффективности коррекции заболевания.....	49
1.7 – Анималистические модели ПТСР. Модели ПТСР, основанные на	

воздействии предаторного стресса. Критерии достоверности трансляционных моделей ПТСР.....	52
Глава 2 – Материалы и методы исследования.....	58
2.1 – Моделирование изучаемых состояния в эксперименте.....	58
2.2 – Методы анализа изучаемых явлений в эксперименте.....	60
2.2.1 – Изучение поведенческих реакций животных.....	60
2.2.1.1 – Исследование поведенческих реакций с помощью теста «Приподнятый крестообразный лабиринт». Измерение тревожности.....	60
2.2.1.2 – Исследование поведенческих реакций в ответ на предъявление «запаха хищника». Активная и пассивная оборонительные реакции.....	61
2.2.2 – Оценка метаболического статуса организма.....	63
2.2.3 – Выделение структур головного мозга крыс.....	65
2.3 – Лабораторные методы исследования.....	65
2.3.1 – Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).....	65
2.3.1.1 – Определение моноаминов и их метаболитов в отделах головного мозга крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	65
2.3.1.2 – Определение кортикостероидных гормонов в плазме крови и надпочечниках крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	68
2.3.1.3 – Определение активности фермента 11 β ГСДГ в гомогенатах коры почек и ткани печени.....	70
2.3.2 – Методы количественного определения цитохромов и оксидоредуктазной активности.....	71
2.3.2.1 – Выделение микросом печени.....	71
2.3.2.2 – Определение содержания цитохромов b5 и P450 в микросомах печени.....	71
2.3.2.3 – Определение НАДФН:2,6-ДХФИФ-редуктазной активности микросом печени.....	71
2.3.2.4 – Определение общего содержания белка в исследуемом материале.....	72
2.3.3 – Метод твердофазного иммуноферментного анализа.....	72
2.3.4 – Определение белков теплового шока HSP70 методом вестрн-иммуноблоттинга.....	73

2.3.5 – Оценка показателей морфофункционального состояния надпочечников.....	74
2.3.6 – Статистические методы исследования.....	74
Глава 3 – Фенотипические различия у животных чувствительного и резистентного фенотипа в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	76
3.1 – Особенности поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	76
3.1.1 – Особенности поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	77
3.1.2 – Особенности поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	79
3.2 – Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	82
3.2.1 – Особенности обмена нейромедиаторов в отделах переднего мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	82
3.2.2 – Особенности обмена нейромедиаторов в среднем мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	90
3.2.3 – Особенности обмена нейромедиаторов в отделах заднего мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	93
3.2.4 – Особенности обмена нейромедиаторов в продолговатом мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	97
3.3 – Содержание белков теплового шока HSP70 в головном мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	100
3.4 – Особенности метаболизма глюкокортикоидов у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после	

завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	101
3.4.1 – Биосинтез, метаболизм и содержание кортикостерона в крови и надпочечниках у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	101
3.4.1.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	101
3.4.1.2 – Влияние хронического психотравматического воздействия на биосинтез и метаболизм кортикостерона в надпочечниках через 14 суток после его завершения.....	103
3.4.2–Биосинтез, метаболизм и содержание кортикостерона в крови и надпочечниках у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	108
3.4.2.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	108
3.4.2.2 – Влияние хронического психотравматического воздействия на биосинтез и метаболизм кортикостерона в надпочечниках через 30 суток после его завершения.....	109
3.5 – Влияние хронического психотравматического воздействия на содержание маркеров воспаления у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	116
3.6 – Обсуждение главы 3.....	117
Глава 4 – Фенотипические различия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора, в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	133
4.1 – Особенности поведенческих реакций крыс в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора.....	134
4.2 – Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора.....	138
4.2.1 – Особенности обмена нейромедиаторов в отделах переднего мозга у животных, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора, в отдаленный период	

после завершения хронического психотравмирующего воздействия...	138
4.2.2 – Особенности обмена нейромедиаторов в среднем мозге у животных, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора, в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	145
4.3 – Особенности метаболизма глюкокортикоидов после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора.....	147
4.3.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора.....	147
4.3.2 – Влияние хронического психотравмирующего воздействия через 14 суток после его завершения на стероидогенез и метаболизм кортикостерона у крыс, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора.....	148
4.4 – Обсуждение главы 4.....	154
Глава 5 – Фенотипические различия у животных, отличающихся по метаболическому статусу, в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия.....	164
5.1 – Особенности поведенческих реакций крыс в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия, разделенных по метаболическому статусу.....	164
5.2 – Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу.....	166
5.2.1 – Изменение содержания моноаминов-нейротрансмиттеров в структурах переднего мозга в условиях хронического психотравмирующего воздействия.....	166
5.2.2 – Изменение содержания моноаминов-нейротрансмиттеров в среднем мозге в условиях хронического психотравматического воздействия.....	174
5.3 – Особенности метаболизма глюкокортикоидов после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу.....	176
5.3.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу.....	176

5.3.2 – Влияние хронического психотравмирующего воздействия через 14 суток после его завершения на стероидогенез и метаболизм кортикостерона у крыс, разделенных по метаболическому статусу.....	177
5.4 – Особенности работы тиреоидной оси после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу.....	186
5.5 – Обсуждение главы 5.....	187
Заключение.....	206
Выводы.....	235
Практические рекомендации.....	237
Список сокращений.....	227
Список литературы.....	240

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Развитие научно-технического прогресса может осложниться возникновением глобальных катастроф при одновременном бессилии и беспомощности человека перед стихийными бедствиями. [1, 146]. Известно, что именно хронический стресс рассматривается как одно из наиболее важных звеньев патогенеза "болезней цивилизации", таких как сердечно-сосудистые, иммунодефицитные, аутоиммунные, аллергические, онкологические заболевания и психические расстройства. [30, 31, 265, 287, 344, 383]. Развитию дистресса, как правило, предшествует пережитая психологическая травма или заболевание. Одним из ярких примеров развития дистресса является ПТСР (посттравматическое стрессовое расстройство), которое развивается в отдаленный период после завершения психотравмирующего события [229], выступающего в качестве пускового сигнала (триггера). Наличие триггера является диагностическим критерием для постановки диагноза согласно современной международной классификации болезней 10 пересмотра. Часто ПТСР диагностируется у участников боевых действий, у лиц, переживших драматические события в личной жизни, жертв насилия и т.д. Развившийся впоследствии хронический дистресс нейроэндокринной системы оказывает мощное, негативное влияние на организм.

По мнению F Matsuhisa (2014), именно хронический, а не острый психологический стресс способен усиливать спонтанную агрегацию тромбоцитов независимо от содержания ионов Ca^{2+} в плазме крови. По данным ряда авторов больные с ПТСР имеют повышенный риск нарушений со стороны коронарного кровообращения [320, 405]. В частности, у больных с ПТСР более чем в два раза чаще фиксируется ишемическая болезнь сердца вне зависимости от наличия других факторов, таких как образ жизни и стандартные факторы риска характерные для этого заболевания [405].

При этом ПТСР выявляется у 2–5% общего населения развитых стран [9]. В свою очередь, эпидемиологические исследования в Соединенных Штатах Америки, показали, что частота ПТСР в популяции колеблется в пределах между 1-7,8% [286], по мнению отдельных авторов, достигая 11,8% [18, 286]. В то же время как среди лиц, переживших серьезные стрессы и переживания, симптоматика ПТСР уже определяется в 50-75% [340, 365]. В 2020 году на фоне пандемии, вызванной вирусом COVID-19, частота заболевших ПТСР в Китае варьировала от 18% до 30% [264]. При этом выявлена зависимость распространенности ПТСР от характера травмы, пола, возраста, социально-культурных особенностей: у мужчин расстройство отмечается в 0,5% случаев, у женщин – 1,2% [1, 151, 199, 222]. Число страдающих ПТСР закономерно возрастает в группах риска (жителей областей в повышенных зонах риска стихийных бедствий, катастроф, военных конфликтов) до 73-92% [146]. Принципиально важно, что после стрессового воздействия ПТСР развивается далеко не у всех респондентов [232]. У некоторых может отмечаться наличие отдельных симптомов, а у остальных – полная устойчивость к пережитому стрессу. Именно поэтому, при исследовании ПТСР целесообразно осуществлять не только сопоставление между здоровыми и больными (в клинических исследованиях), релевантное сравнительному анализу параметров опытной и контрольной групп в экспериментальных исследованиях, но и исследовать механизмы развития чувствительности и устойчивости к перенесённому стрессу, выделяя отдельные группы. В клинических исследованиях для этой цели используются универсальные подходы на основе специализированных диагностических шкал, тогда как для экспериментальных исследований на лабораторных животных подобных систем не предложено.

Необходимо отметить, что, в то время как ни одна экспериментальная модель не может воспроизвести весь комплекс симптомов ПТСР, основные нейроэндокринные, нейробиологические и нейрохимические изменения, наблюдаемые у больных ПТСР в клинике, воспроизводятся достаточно успешно [81, 113, 458]. При этом, воспроизведение ПТСР, несмотря на обилие описанных

экспериментальных моделей, является весьма трудоемкой задачей. Лаборатории, занимающиеся исследованием ПТСР на животных моделях, сталкиваются с проблемой противоречивых данных. Это может объясняться наличием в общей выборке как чувствительных, так и резистентных к ПТСР особей, что будет давать разнонаправленные результаты в экспериментальных сериях. Именно поэтому, деление общей выборки на фенотипы может существенно снизить вероятность ошибки при анализе экспериментальных данных.

Цель диссертационного исследования – выявить патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний чувствительного и резистентного фенотипов крыс, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию.

Задачи исследования

1. Определить основные паттерны поведенческих реакций в ответ на хроническое психотравмирующее воздействие в отдаленный период после его завершения.
2. Определить взаимосвязь паттернов поведенческих реакций и адаптационной стратегии с преобладающими типами активности микросомальных ферментов печени.
3. Оценить состояние гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы путем сопоставления уровня циркулирующего кортикостерона с показателями стероидогенеза в надпочечниках и тканевого обмена глюкокортикоидов у чувствительного и резистентного фенотипов к хроническому психотравмирующему воздействию в отдаленный период после его завершения.
4. Определить содержание моноаминов-нейротрансмиттеров и их метаболитов в различных отделах головного мозга у чувствительного и резистентного фенотипов к хроническому психотравмирующему воздействию в отдаленный период после его завершения.

5. Выявить особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у животных чувствительного и резистентного фенотипов до начала хронического психотравмирующего воздействия.

6. Оценить возможность наступления отдаленных последствий хронического стресса и развития дистресса нейроэндокринной системы на основе изменений метаболического статуса и поведенческих стратегий животных.

Методология и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач были использованы поведенческие, биохимические, иммунологические, гистологические и статистические методы исследования.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе экспериментальных животных, использованных в экспериментах, полноте и широте литературного обзора, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ Statsoft Statistica v. 8.0 for Windows, глубоком и аргументированном анализе полученных результатов. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 10.09.2021 (приказ №16а от 17 августа 2021 г.).

Основные положения работы представлены и обсуждены на Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии – 2017» (Санкт-Петербург, Россия, 2017), V съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, Россия, 2017), X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием "Здоровье человека в 21 веке" (Казань, Россия, 2018), 46th Annual Conference of the International-Society-of-Psychoneuroendocrinology - Personalized Medicine in the Neurosciences - Genetics, Imaging, and Hormones (Miami, USA,

2016), 48th Annual Conference of the International-Society-of-Psychoneuroendocrinology (ISPNE) (Irvine, USA, 2018), X Юбилейной Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия», (Витебск, Беларусь, 2018), Twelfth Symposium On Catecholamines And Other Neurotransmitters In Stress (Smolenice, Slovakia, 2019), 49th Annual Conference of the International-Society-of-Psychoneuroendocrinology – 50 Years of Psychoneuroendocrinology - Returning to Where It All Began, (Milan, Italy, 2019), The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) (Athens, Greece, 2019).

Планирование научной работы, постановка цели и задач проводилось совместно с научными консультантами: академиком РАН, д.м.н., профессором В.А. Черешневым и д.б.н., профессором В.Э. Цейликманом.

Постановка теста «гексеналовый сон» проводилась на базе Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (г. Екатеринбург) совместно с д.б.н., профессором В.В. Котомцевым; гистологические исследования проводились в ФГБНУ НИИ морфологии человека (г. Москва) совместно с д.б.н. М.В. Кондашевской; исследования нейромедиаторов и их метаболитов проводилось в ФГБНУ Институте экспериментальной медицины под руководством к.м.н., доцента М.Н. Карпенко (г. Санкт-Петербург). Автор выражает искреннюю благодарность названным коллективам и сотрудникам.

Автор выражает огромную признательность и благодарность профессору, д.б.н. Е.Б. Манухиной, д.б.н. О.П. Черкасовой, DSc E. Dremencov за консультативную помощь при анализе экспериментальных данных.

Выбор методов исследования, научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в учебно-образовательную практику учреждений высшего образования осуществлено лично автором.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Чувствительный к психотравмирующему воздействию фенотип ассоциирован с использованием преимущественно пассивно-оборонительной поведенческой стратегии в момент предъявления стрессора и медленным типом микросомального окисления в печени, а резистентный к психотравмирующему воздействию фенотип ассоциирован с активно-оборонительной поведенческой стратегией на действие стрессора и быстрым типом микросомального окисления в печени.

2. Чувствительные к психотравмирующему воздействию животные характеризуются преобладанием 11β ГСДГ2-зависимого (11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа) пути метаболизма глюкокортикоидов, напротив, резистентные к психотравмирующему воздействию животные характеризуются доминированием СУРЗА-зависимого типа метаболизма глюкокортикоидов до и в отдаленный период после эпизодов хронического предаторного стресса.

3. Сниженный уровень кортикостерона у животных чувствительных к психотравмирующему воздействию в отдаленный период после его завершения имеет стойкий характер и ассоциируется со сниженной способностью к восстановлению коры надпочечников, напротив, у резистентных к психотравмирующему воздействию животных снижение уровня кортикостерона носит транзиторный характер и ассоциируется с высокой способностью коры надпочечников к восстановлению.

4. Межфенотипические различия чувствительных и резистентных к психотравмирующему воздействию животных затрагивают показатели метаболизма моноаминов-нейротрансмиттеров в корковых и стволовых структурах мозга до и в отдаленный период после эпизодов хронического предаторного стресса.

Научная новизна работы

В ходе работы над диссертационным исследованием впервые получены следующие результаты:

- на экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс (патент на изобретение № 2746901) произведено разделение животных по устойчивости к хроническому психотравмирующему воздействию (ХПВ);

- проанализированы особенности поведенческого, нейроэндокринного и метаболического профилей у чувствительных и резистентных к ХПВ крыс;

- установлены механизмы развития гипокортикостероидемии в крови и надпочечниках у чувствительных и резистентных к психотравмирующему воздействию животных;

- установлена связь между механизмами развития гипокортикостероидемии и формированием поведенческих и метаболических изменений в отдаленный период после завершения эпизодов ХПВ;

- показано, что животные, отличающиеся по скорости микросомального окисления в печени, имеют различную предрасположенность к развитию ПТСР-подобного состояния;

- установлена связь между скоростью микросомального окисления, используемой копинг-стратегией и особенностями нейрометаболического профиля в различных отделах головного мозга до и в отдаленный период после завершения эпизодов психотравмирующего события;

- выявлена роль исходного состояния гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС) в формировании чувствительного и резистентного фенотипа в ответ на ХПВ;

- показана эффективность использования гексеналового теста, прижизненно характеризующего интенсивность микросомального окисления печени, и оценки данных наиболее часто используемой копинг-стратегии для прогнозирования развития отсроченных последствий ХПВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В теоретическом плане работа расширяет уже существующие представления о молекулярных механизмах развития поведенческих расстройств, гипокортикоидного состояния в отдаленный период после завершения эпизодов ХПВ; дополняет существующие концепции о механизмах чувствительности и резистентности к действию стрессора. В практическом плане на основе полученных экспериментальных данных могут быть разработаны новые подходы для заблаговременного прогноза отдаленных последствий ХПВ. Возможность прогнозирования развития дистресс-синдрома задолго до психотравмы может быть использована в качестве персонифицированного подхода к превентивной коррекции и своевременному купированию этого патологического состояния в медицине. Предложенная модель посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс полезна для углубленного изучения механизмов чувствительности и резистентности к ХПВ, а также для выяснения причин неэффективности лечения ПТСР медикаментозными препаратами, которые используют в настоящее время.

Конкурсная поддержка

Работа поддержана грантом РФФ № 17-15-013418 от 19.05.2017 и бюджетной программой Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*) РФ № Гос. регистрации – АААА-А21-121012090090-9.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры общей и клинической патологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», в научно-исследовательскую деятельность лаборатории иммунофизиологии и

иммунофармакологии, лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН; лаборатории перспективных исследований молекулярных механизмов стресса и лаборатории молекулярно-генетических исследований здоровья и развития человека ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)». Получен патент на изобретение № 2746901 «Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс» (2020 г).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ общим объемом 9,7 печатных листов, из них 18 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных WoS и Scopus, получен патент на изобретение, 7 тезисов докладов, опубликованных в сборниках конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения и выводов, а также списка сокращений, и списка литературы, включающего в себя 489 источников, из них 41 отечественный и 448 зарубежных. Работа содержит 31 таблицу, 45 рисунков.

Соответствие паспорту номенклатуры специальностей. Содержание диссертационной работы соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

ГЛАВА 1 – СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМАХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ХРОНИЧЕСКОМУ ПСИХОТРАВМАТИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

(обзор литературы)

1.1 – Хронический стресс в современном мире

Хронический стресс является неспецифической системной реакцией организма на длительное действие различных негативных факторов внешней и внутренней среды. Физиологическая реакция организма на хроническое стрессовое воздействие давно признана сильнейшим индуктором возникновения различного рода патологических состояний таких как сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, иммунные и онкологические заболевания [31, 269, 313, 383, 429, 468]. Хронический стресс наносит вред физическому и психическому здоровью людей всех полов, рас и возрастов [233, 270, 394].

В ответ на стрессовое воздействие в организме происходят метаболические изменения, которые приводят к активации центральных симпатических структур и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС). Это способствует усилению пластического и энергетического обмена в клетках, отвечающих за реализацию стресс-опосредованной реакции. Однако если стрессовая ситуация продолжается достаточно длительное время, то резервы организма истощаются, а поддержание жизненно важных функций начинает осуществляться за счет деструкции собственных структур. Угнетение активности ГГАС и симпатoadреналовой систем приводит к подавлению многих защитно-приспособительных реакций и, как следствие, к снижению резистентности и истощению организма [13,14, 19, 22].

Доклинические и клинические исследования, посвященные изучению эффектов хронического стресса, показали, что его действие вызывает биохимические и морфологические изменения в различных органах и тканях [15,

28, 29, 32, 41, 278, 284, 484]. Несмотря на то, что в концепции Г. Селье об общем адаптационном синдроме [22] нервной системе не уделено должного внимания, на сегодняшний день известно, что ей принадлежит ведущая роль в регуляции адаптации организма к стрессовым воздействиям [276, 278, 337]. Мозг является ключевым органом в реакции на стресс, аллостаз и аллостатическую нагрузку. Именно мозг определяет, что является угрожающим и, следовательно, стрессовым, а также определяет физиологические и поведенческие реакции. Такие отделы мозга как гиппокамп, миндалина и префронтальная кора (ПФК) реагируют на острый и хронический стресс путем структурного ремоделирования, которое изменяет поведенческие и физиологические реакции [276]. Подобные изменения могут приводить к серьезным психическим заболеваниям, например, депрессии, тревожности, посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР), расстройствам потребления психоактивных веществ и расстройствам личности.

1.2 – Синдром посттравматического стрессового расстройства.

Определение. Хронический ПТСР. Комплексный ПТСР

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является одной из основных проблем общественного здравоохранения вследствие частоты, хроничности и инвалидности, которую оно порождает в повседневной жизни. Диагноз ПТСР появился в 80-х годах прошлого века и изначально считался болезнью солдат (контузия времен Первой мировой войны, вьетнамский синдром, чеченский синдром) [136, 296, 348]. Сегодня этот диагноз распространен и среди гражданского населения в связи с большим количеством травмирующих событий, таких как террористические акты, природные и техногенные катастрофы, домашнее насилие.

Развитие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) может возникнуть в результате переживаний, которые часто сопровождаются ощущением беспричинного страха, и беспомощности. Первоначально считалось, что ПТСР представляет собой стереотипную отсроченную реакцию, последствия

которой связаны в первую очередь с интенсивностью психологической травмы или стрессора. Однако со временем стало ясно, что реакция человека на травму зависит не только от характеристик стрессора, но и от его личностных черт. Для подавляющего большинства населения пережитая психологическая травма ограничивается острым временным нарушением, которое характеризуется четырьмя основными аспектами: повторное переживание, избегание, гипервозбуждение и когнитивные расстройства, и расстройства настроения. У большинства людей эти реакции затухают с течением времени. Однако, для значительного меньшинства населения травматическое событие приводит к долговременному синдрому, который был определен, подтвержден и назван в клинической литературе посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

Посттравматическое стрессовое расстройство часто сопровождается тяжелыми функциональными нарушениями, характеризующимися наличием вышеописанных признаков, длительность которых превышает один месяц. В некоторых случаях такие периоды могут возникать спустя долгое время после первоначального травмирующего воздействия. Следовательно, признаки и симптомы ПТСР, по-видимому, отражают стойкую ненормальную адаптацию нейробиологических систем к стрессу, вызванную травматическим событием. Функциональные системы, регулирующие реакции на стресс, включают определенные эндокринные и нейромедиаторные пути, а их морфологические субстраты содержат контуры ряда областей мозга, которые, как известно, регулируют поведение страха как на сознательном, так и на бессознательном уровнях [348]. Люди с ПТСР испытывают большие трудности в регулировании своего страха перед стимулами, связанными с травмой, что делает изучение страха неотъемлемой частью полного понимания этого расстройства. Неспособность подавлять реакцию страха часто приводит к развитию психопатологии ПТСР. [180, 228, 229, 289].

Согласно МКБ-10, в некоторых случаях болезнь может принимать хроническое течение на многие годы с возможным переходом в устойчивое изменение личности [424]. Однако данный диагноз не имел клинической

значимости и не подвергался масштабным исследованиям в связи с отсутствием конкретности его критериев и трудности использования на практике. Позже, Briere J и коллеги разработали диагностические критерии [87], которые были использованы для формулировки сложного (комплексного) ПТСР в МКБ-11 [219]. Эти исследования показали, что пациенты со сложными травматическими эпизодами не только испытывали аффективные проблемы, проблемы с отношениями и самооценкой, но и демонстрировали основные симптомы "классического" ПТСР, т.е. симптомы вторжения, избегания и гиперреактивности [112, 166, 271].

1.3 – Этиология и эпидемиология. Социально-экономические последствия ПТСР

Воздействие травматических событий в течение жизни любого человека практически неизбежно. Известно, что 60,7% мужчин и 51,2% женщин испытали по крайней мере одно потенциально травматическое событие в своей жизни. В подавляющем большинстве случаев исход травматического воздействия разрешается положительно для испытавшего и лишь у небольшой части пострадавших развиваются психические расстройства, которые могут быть причислены к травматическим.

Процент распространенности ПТСР в обществе зависит от частоты катастроф и травматических событий. Исследования показали, что ПТСР встречается примерно в 2,6 % случаях от общего числа обследуемого населения [9]. При этом частота встречаемости ПТСР среди гражданского населения в мирное время варьирует от 1 до 12 % случаев, а влияние природных и техногенных катастроф может повышать ее до 30% [18, 286]. Согласно результатам эпидемиологических исследований выявлено, что частота ПТСР увеличивается в условиях действия экстремальных стрессов (военные конфликты, природные катастрофы, террористические акты, автомобильные аварии). Было также показано, что вероятность развития ПТСР выше после воздействия

преднамеренной, персонифицированной травмы, чем если травма была получена случайно и непреднамеренно [380].

Характер и сила травматического события, пол, возраст, социально-культурные особенности могут вносить свой вклад в развитие ПТСР [1; 172, 222, 340, 365]. Несмотря на то, что ПТСР может развиваться в любом возрасте, наиболее часто оно встречается у молодых людей. Это связано с тем, что они более подвержены воздействию травматических ситуаций. Исследования показали, что распространенность ПТСР среди детей, подвергшихся жестокому обращению или переживших стихийные бедствия [199], выше, чем у взрослых. А потеря родителя в детстве является тяжелой травмой, которая имеет сильную связь с психиатрическими последствиями по сравнению с внезапной и естественной смертью родителей [301].

Распространенность ПТСР значительно выше у женщин, чем у мужчин [151, 426], что может объясняться различием в характере получаемых травм, их силе, а также гендерных особенностях. Распространенность ПТСР сильно варьируется среди различных групп населения. Так частота встречаемости ПТСР увеличивается в группах риска, т.е. у жителей, проживающих в областях с риском стихийных бедствий, катастроф, военных конфликтов [146]. ПТСР затрагивает не только жертв травматических событий, но также влияет на спасателей, врачей, работников полиции, пожарных. Частота распространенности среди этого контингента колеблется по разным данным от 10% до 32% [196, 385]. Работа с тяжелобольными или неизлечимо больными пациентами может вызвать чувство горя, гнева и безнадежности, что в некоторых случаях, в конечном итоге, может привести к ПТСР.

Среди психических расстройств ПТСР является особенно инвалидирующим и имеет высокую ассоциацию с другими сопутствующими заболеваниями [265, 421], такими как сердечно-сосудистые (гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), аутоиммунные, онкологические заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет, что может приводить к ранней смертности [302, 373, 405]. При этом тяжесть соматических заболеваний,

как правило, зависит от выраженности тревожно-депрессивных симптомов [302, 398]. Таким образом, ПТСР можно рассматривать как состояние, ассоциированное со множественными системными патологиями, а не только как психическое заболевание или расстройство мозга [287, 319, 320, 329].

Однако на сегодняшний день нет полного понимания причинно-следственных связей и механизмов развития сопутствующих соматических заболеваний при ПТСР. Понимание патогенеза ПТСР имеет решающее значение в его лечении и проведении профилактических мер на ранних стадиях. Пациенты, страдающие ПТСР, различаются по степени тяжести (выраженности) заболевания, которое может быть обусловлено различными факторами. Предполагаемые факторы риска ПТСР можно разделить на несколько категорий. Они могут включать как факторы, описывающие само травмирующее событие (серьезность или тип травмы), так и характеристики, описывающие тех, кто пережил эти события (пол, предыдущий опыт, личностные характеристики). Хотя некоторые факторы риска ПТСР, по-видимому, связаны с ситуативными или «средовыми» факторами (такими как социально-демографический статус), уже появились данные, указывающие на биологические и, возможно, генетические факторы риска ПТСР.

1.4 – Патогенез ПТСР (общепринятые схемы развития)

На сегодняшний день определение патогенетических механизмов ПТСР представляет особую сложность. Различные взгляды на развитие ПТСР, а также использование различных методологических подходов исследователей позволили выделить психологические, биологические и комплексные модели патогенеза.

Наибольший интерес среди психологических моделей представляют работы Mardi J. Horowitz, который определяет сильнейшее внешнее воздействие как «травматическое стрессовое событие» [214]. Это событие является абсолютно новой информацией, которая должна быть интегрирована индивидуумом в свой жизненный опыт путем ее переработки и осмысления. M.J. Horowitz предложил

следующую концептуальную модель с соответствующими клиническими проявлениями: «травматический стресс - отрицание - повторное переживание - принятие». Он полагал, что излечение пациента с ПТСР произойдет только в том случае, если случится эффективная переработка и принятие «травмозависимой информации». В случае если человек находится в постоянном переходе из состояния навязчивости к состоянию избегания, то травматические события будут сохраняться в активной памяти и ПТСР перейдет в хроническую форму. В связи с этим патогенез ПТСР может рассматриваться как результат взаимодействия психологических механизмов «вытеснения» и «повторного переживания» [214, 215, 216].

В основе биологических моделей патогенеза ПТСР лежит нарушение нейроэндокринной регуляции, вызванное сверхмощным стрессовым воздействием. Исследования нейроэндокринных изменений у лиц с ПТСР обнаружили повышение кортикотропин-рилизинг фактора (CRF) в спинномозговой жидкости [58, 84]. Несмотря на повышенный уровень CRF, концентрация АКТГ в гипофизе, а также сывороточный кортизол у больных ПТСР снижены [471]. Кроме того, при проведении «дексаметазонового теста» наблюдается подавление секреции АКТГ и кортизола [473]. Также известно, что CRF действует на базолатеральный комплекс миндалина, регулируя тем самым процесс консолидации памяти, что может способствовать развитию заболевания [368].

Имеются также данные о повышении концентрации норадреналина в спинномозговой жидкости и крови у пациентов с ПТСР [170; 470]. Норадреналин также, как и CRF может способствовать консолидации памяти страха миндалевидным телом [133]. Еще одной характерной особенностью ПТСР является уменьшение объема гиппокампа. К атрофии гиппокампа, ассоциированной с ПТСР, может привести нейротоксичность, причиной которой может быть либо повышенный уровень кортизола во время травматического события, либо повышенная чувствительность глюкокортикоидных рецепторов в органе [318]. Поражение гиппокампа приводит к повышению уровня CRF в

головном мозге [201]. Таким образом, дисфункция гиппокампа может играть важную роль в патогенезе ПТСР.

Однако наиболее перспективной патогенетической моделью является комплексная модель, сочетающая в себе как психологические, так и биологические патогенетические аспекты. В частности, “нейропсихологическая гипотеза” L.C. Kolb (1987) интегрирует в себе психофизиологические и биохимические звенья патогенеза ПТСР [234]. По мнению L.C. Kolb, следствием травматического стресса являются изменения в метаболизме нейронов (вплоть до их возможной гибели), которая может приводить к нарушению синаптической передачи [234]. Наиболее чувствительными к травматическому воздействию являются зоны мозга, связанные с контролем над агрессивностью и циклами сна.

До недавнего времени основной теоретической концепцией патогенетического механизма развития ПТСР выступала "двухфакторная теория". В ее основу в качестве первого фактора был положен классический принцип условно-рефлекторной обусловленности ПТСР (согласно И. П. Павлову). Главная роль при этом в формировании патологии отводится непосредственно психотравмирующему событию, которое представляет из себя интенсивный безусловный стимул, вызывающий безусловно-рефлекторную стрессовую реакцию. Одновременно, события, которые происходят параллельно во времени и являющиеся нейтральными по своей сути, но каким-либо образом связанные с травматическим событием, могут послужить условно-рефлекторными раздражителями (триггерами). Они способны возобновить воспоминания о первичной травме и вызывать соответствующую эмоциональную реакцию (страх, гнев) по условно-рефлекторному типу [30]. Второй частью двухфакторной теории ПТСР стала теория поведенческой, оперантной обусловленности развития синдрома. Данная теория гласит о том, что при действии событий, сходных с травмирующим стимулом (явно или ассоциативно), будет развиваться эмоциональный дистресс, в результате чего пострадавший будет каждый раз избегать такое воздействие.

Однако данная теория не объясняет ряд симптомов характерных только для ПТСР (например, постоянное переживание травмирующего события в виде навязчивых воспоминаний о пережитом, ночные кошмары, флэшбэк-эффекты). Эти симптомы возникают независимо от «условных стимулов» и практически не имеют связи с травматическим событием. Попыткой объяснить такие клинические проявления ПТСР стала теория патологических ассоциативных эмоциональных сетей. Смысл этой теории заключается в том, что ассоциативная сеть активируется только при определенных условиях, формируя эмоциональную составляющую. При ПТСР происходит формирование аналогично построенных патологических ассоциативных структур, которые способствуют развитию интенсивной эмоциональной реакции в процессе переживания в воображении элементов травматической ситуации. Данная теория описывает механизм развития флэшбэк-феномена, но не объясняет такие симптомы как ночные кошмары и навязчивые воспоминания. Поэтому было высказано предположение, что патологические эмоциональные сети при ПТСР должны обладать свойством самопроизвольной активации, механизмы которой скорее всего кроются в биохимических процессах нейрональных структур мозга.

Этиологическая мультифакторная концепция была сформулирована с целью объяснить почему у одних людей после переживания травматического события развивается ПТСР, а у других нет. Идея концепции заключается в сочетании факторов, которые совместно приводят к возникновению ПТСР. Эти факторы можно выделить в три группы:

- 1) Факторы, связанные с травматическим событием (тяжесть травмы, ее неконтролируемость, неожиданность);
- 2) Защитные факторы (способность к осмыслению произошедшего, наличие социальной поддержки, механизмы совладания);
- 3) Факторы риска (возраст к моменту травматизации, отрицательный прошлый опыт, психические расстройства в анамнезе, низкие интеллект и социальноэкономический уровень).

1.5 – Устойчивость и восприимчивость к ПТСР

Известно, что травматические события переживают более 70% населения в целом [69, 232, 401]. Значительная часть пострадавших впоследствии не имеет никаких отклонений в психическом здоровье, у 27% людей развиваются начальные симптомы ПТСР, но затем они выздоравливают, у 10,3% развивается хроническое ПТСР, а у 6,4%-отсроченное ПТСР [168]. Таким образом, травматический стресс влияет на всех не одинаково. В то время как восприимчивые люди плохо адаптируются к стрессовым факторам и выражают неадекватные реакции, которые могут привести к патологии, устойчивые люди, чаще всего, воспринимают невзгоды как минимально угрожающие и развивают адаптивные физиологические и психологические реакции [132]. Такие различия в индивидуальных реакциях на травматические события (устойчивости/подверженности) могут зависеть от комбинации генетических и негенетических факторов, которые взаимодействуют друг с другом сложным образом.

Многочисленные клинические и доклинические исследования позволяют выделить множество потенциальных биомаркеров, которые могли бы служить косвенными показателями устойчивости к ПТСР [401, 445]. Потенциальными кандидатами устойчивости к травматическому стрессу могут быть нейростероиды, метаболиты моноаминовых нейромедиаторов, кортикостерон/кортизол, тестостерон, фактор роста фибробластов (FGF) и нейротрофический фактор мозга (BDNF). В свою очередь, иммуномодулирующие молекулы, например, p38 MAP-киназа, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL-1 β), фактор некроза опухоли (TNF α) и интерлейкин IL-6, активированные действием стрессора могли бы быть подходящими маркерами восприимчивости к ПТСР [355].

Поскольку успешная адаптация основывается на эффективном реагировании на вызовы окружающей среды и абсолютной устойчивости к пагубным последствиям стресса, более глубокое понимание факторов,

Нейромедиатор норадреналин (НА) высвобождается нейронами голубого пятна (*locus coeruleus*, LC), проекции нейронов которого идут в префронтальную кору, миндалевидное тело и гипоталамус [174, 307]. Таким образом, реализуется его участие в обеспечении избирательного внимания по отношению к положительным и отрицательным стимулам, реакциям стресса и страха [175, 318]. Результаты исследований показывают, что люди, подвергшиеся травматическому воздействию, но не демонстрирующие симптомы ПТСР имели низкие уровни норадреналина, по сравнению с теми, у кого развилось заболевание, что может указывать на потенциальный механизм устойчивости [176, 482, 198].

Норадренергическая передача играет важную роль в формировании стресс-резистентности [152]. Спустя десять дней после переживания социального стресса, у стресс-устойчивых мышей наблюдалось повышение концентрации норадреналина в вентральной области покрышки (VTA), но не в других структурах лимбической системы [220].

Ранние исследования с использованием селективного антагониста α_2 -адренорецепторов йохимбина, который связывается как с пре-, так и с постсинаптическими рецепторами, показали, что повышение активности норадренергической системы приводит к нарушению функции префронтальной коры [292, 396] и нарушению экстинкции страха [288, 300], что способствует усугублению симптоматики ПТСР [85, 406, 407].

Потенциальной мишенью лекарственной коррекции при ПТСР является белок-переносчик норадреналина NET (*norepinephrine transporter*). NET-белок в высоких концентрациях присутствует в LC, небольшие его количества обнаружены во фронтальной коре, гиппокампе, амигдале, таламусе и коре мозжечка [344]. Кроме функции мембранного переноса норадреналина и поддержания его пресинаптической концентрации [430], NET-белок участвует в регуляции обратного захвата дофамина, нарушения которой могут приводить к расстройствам настроения и стресс-связанным расстройствам [53, 261, 292, 303].

В доклинических исследованиях было показано, что хронический стресс может приводить к расстройству регуляции норадренергической системы,

снижать концентрацию NET в пределах LC и повышать его синаптическую концентрацию в кортикальных зонах [371]. ПЭТ-сканирование подтвердило доклинические данные о пониженной концентрации NET-белка у пациентов с ПТСР [344].

Аномалии NET-переносчиков могут помочь выявлению и классификации пациентов с ПТСР, что может иметь значение для лечения таких пациентов.

В экспериментах на животных было показано, что аксоны норадренергических нейронов в ПФК обладают способностью к синтезу и восстановлению NET-переносчика, что может являться важным механизмом адаптации к стрессу, который отсутствует у лиц с ПТСР [245]. Хронический стресс ведет к повышению мембранной экспрессии NET-переносчика в префронтальной коре, указывая на то, что это может быть попыткой поддержать нормальную концентрацию и, следовательно, нормальную функцию дофамина и норадреналина в префронтальной коре [292].

Исследования, связанные с изучением вклада норадренергической системы в развитие ПТСР, демонстрируют, что ослабленный норадренергический ответ может играть определенную роль в устойчивости к ПТСР [321]. Так TERS-устойчивые мыши демонстрируют сниженную активацию в BNST, области мозга, которая получает одну из самых плотных норадренергических иннерваций в мозге [419]. Стресс повышает высвобождение НА в BNST [268]. Было показано, что блокада рецепторов НА в этой области блокирует анксиогенные эффекты стресса [99]. Одним из возможных механизмов, с помощью которого TERS-резистентные мыши могли бы снизить норадренергическую секрецию в этой и других областях, является повышенная регуляция активности нейропептида Y. Клинические исследования показали, что у людей, испытавших экстремальный стресс, но имеющих более низкую тревожность, концентрации нейропептида Y повышены и, по-видимому, могут быть вовлечены в устойчивость к стрессу [360, 475]. Эти данные свидетельствуют о том, что нейропептид Y может играть не только неспецифическую роль в психопатологии, но и участвовать в механизмах устойчивости к ПТСР. В целом можно выдвинуть гипотезу о том, что

нейропептид Y может играть определенную роль в ослаблении воздействия НА и поэтому может представлять интерес для разработки новых подходов к лечению ПТСР [143].

1.5.1.2 – Изменения дофаминергической система мозга

Известно, что дофаминергические нейроны отвечают за выполнение широкого спектра биологических функций, таких как обучение, память, мотивация, система вознаграждения, зависимость и желание [70, 181, 274, 386, 451, 455, 461]. В последнее время все больше данных свидетельствуют о том, что дофамин может также играть решающую роль в регулировании памяти страха и поведения [42, 150, 253]. Дофамин (ДА) может управлять синаптической пластичностью в миндалине, а также контролировать формирование памяти страха, снижая подавление обратной связи к проекционным нейронам латерального ядра миндалевидного тела посредством дофамин-опосредованного увеличения тормозного постсинаптического потенциала в локальных интернейронах [74, 369].

Дофаминовые нейроны вентральной тегментальной области (VTA) в контуре вознаграждения мозга играют решающую роль в опосредовании стрессовых реакций, в том числе определение восприимчивости и устойчивости к поведенческим аномалиям, вызванным социальным стрессом. Дофаминовые нейроны VTA имеют два паттерна возбуждения *in vivo*: низкочастотное тоническое возбуждение и высокочастотное фазическое возбуждение. В экспериментах на мышах было показано, что дофаминергические нейроны VTA среднего мозга у депрессивных мышей демонстрировали более высокую скорость возбуждения, чем у стрессоустойчивых [105, 163, 242]. Оптогенетическая активация этих нейронов способствует проявлению восприимчивого фенотипа, в то время как снижение активации нейронов с помощью оптогенетики способствует уменьшению поведенческих реакций, связанных с депрессией и тревожностью [105]. Длительное лечение антидепрессантом флуоксетином

снижает гиперактивность дофаминергических нейронов VTA. Таким образом, эти наблюдения показывают, что гиперактивность и повышенная возбудимость в дофаминергических нейронах вентральной тегментальной области среднего мозга являются патофизиологическими механизмами, лежащими в основе восприимчивого к стрессу фенотипа [95, 163]. Помимо этого показано, что контроль дофаминергических нейронов VTA осуществляется посредством их ингибирования норадренергическими нейронами LC [220].

По результатам работ последних десяти лет установлено, что варианты гена, кодирующего катехол-о-метилтрансферазу (КОМТ), фермента, участвующего в метаболизме катехоламинов, связаны с устойчивостью/подверженностью к ПТСР. Вариант гена COMT val158met, вызывающий замену валина на метионин, связан со снижением стрессоустойчивости и развитием ПТСР [125, 134, 135, 266].

1.5.1.3 – Изменения серотонинергической система мозга

Исследования показывают, что серотонинергическая система влияет как на риск развития ПТСР, так и на тяжесть симптомов [348]. Тела серотонинергических нейронов формируют ядра шва, которые располагаются в области ствола мозга. Они иннервируют такие структуры как миндалину, гиппокамп и префронтальную кору и регулируют ГАМКергические тормозные нейроны [311]. Многочисленные доклинические и клинические исследования показали, что в ответ на острый и хронический стресс наблюдается усиление нейрональной активности в ядрах дорсального шва и увеличивается секреция и метаболизм серотонина, а введение агониста рецепторов 5-НТ_{2C} приводит к острой тревоге, паническим атакам и развитию симптомов ПТСР [243, 244]. Нарушение экспрессии рецепторов 5-НТ_{1A} в структурах переднего мозга приводит к развитию восприимчивого фенотипа. Рецептор 5-НТ_{1A} участвует в регуляции настроения и уровня тревоги и представляет собой трансмембранный G-зависимый белок, локализованный как на пресинаптической, так и на постсинаптической мембранах нейронов ядра шва. Так в экспериментах с

нокаутированными животными по гену рецептора 5-НТ_{1А} было показано, что мыши демонстрируют повышенную реакцию тревоги и страха [356]. Другие результаты получены в исследованиях на двух генетически различных линиях мышей (LAL-низкоагрессивных и SAL-высокоагрессивных). У мышей SAL наблюдалась преимущественная активация пресинаптических 5-НТ_{1А} рецепторов, что приводит к снижению метаболизма серотонина [447]. Связь рецепторов 5-НТ_{1А} с ПТСР показаны при исследовании пациентов с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Выявлено, что пациенты с ПТСР имеют более высокий уровень связывания лиганда с рецепторами 5-НТ_{1А} (26-43%) по сравнению со здоровым контролем во всех корковых отделах, миндалевидном теле и ядрах шва ствола мозга, кроме гиппокампа, причем самая высокая концентрация обнаружена в ядрах шва [414, 417]. Рецептор 5-НТ_{1А} может противодействовать эффектам активации рецептора 5-НТ_{2А}. Активация рецептора 5-НТ_{1А} приводит к гиперполяризации кортикальных нейронов, тогда как активация рецептора 5-НТ_{2А} к деполяризации. Активация рецепторов 5-НТ_{2А} приводит к высвобождению глутамата из таламокортикальных афферентов, а его повышенный уровень снижает нейронные, сосудистые и глиальные трофические факторы, которые в сочетании с глюкокортикоидными эффектами способствуют нарушению нейрогенеза и даже гибели нейронов в лимбических и кортикальных областях мозга [207]. Таким образом, эти события могут привести к поведенческой чувствительности к стрессу, приводя к появлению симптомов ПТСР и нарушению обучения/памяти.

В ряде других исследований была доказана причастность рецептора 5-НТ_{1В} к развитию тревожной симптоматики. Показано, что приводящий к сверхэкспрессии рецептора 5-НТ_{1В} нокаут гена рецептора 5-НТ_{1В} [185] и вирус-опосредованный перенос генов [111] подтверждают концепцию, согласно которой гиперактивность 5-НТ_{1В} ауторецепторов в нейронах дорсального ядра шва может быть важным предиктором патологических реакций на стрессовые события за счет снижения доступности серотонина в терминальных полях переднего мозга [275, 308]. Поэтому правильное функционирование рецептора 5-НТ_{1В} является

критическим механизмом, который может предотвратить развитие симптомов ПТСР после воздействия травмы, в то время как его нарушение может увеличить риск развития ПТСР после травматического события.

Транспортер серотонина (5-НТТ, SERT) регулирует серотонинергическую нейротрансмиссию, удаляя серотонин из синаптической щели. Существует также все больше доказательств причастности SERT к стрессовым расстройствам. Например, было обнаружено, что уровни SERT значительно ниже в префронтальной коре и миндалевидном теле мужчин и женщин с депрессией по сравнению с контрольной группой [323, 335]. В этом контексте есть доказательства того, что генетические вариации в SERT могут влиять на предрасположенность к сниженной стрессоустойчивости. Распространенный полиморфный вариант в регуляторной области гена SERT (SLC6A4) был связан с повышенным риском развития связанных со стрессом расстройств, таких как тревога и депрессия. В частности, было обнаружено, что так называемая короткая (s) аллельная версия этого гена вызывает относительно сниженную экспрессию SERT в мозге и меньший обратный захват серотонина *in vitro* [258, 263, 480]. Таким образом, люди, несущие этот вариант гена более склонны к повышенному риску развития тревожности и депрессии на фоне переживания травматических событий [98, 231, 258, 404]. J.H. Lee и соавторы установили наличие связи между аллелем SERT (s) и ПТСР: было обнаружено, что частота аллеля (s) значительно выше у пациентов с ПТСР, чем в контроле, что позволяет предположить, что этот генотип является фактором риска ПТСР [252]. Повышенное метилирование в проксимальной области промотора SERT является эпигенетическим изменением, которое имеет положительную корреляцию с повышенной реактивностью на угрозу в миндалевидном теле [315].

Триптофангидроксилаза (ТРН) – ключевой фермент биосинтеза серотонина. Изоформа ТРН2 находится исключительно в головном мозге. У человека обнаружено более 25 мутаций гена ТРН2, а некоторые из них ассоциированы с предрасположенностью к аффективным психозам. Так однонуклеотидные полиморфизмы rs11178997 и rs1386494 в гене ТРН2 исследованы в отношении

ПТСР и депрессии [94, 178, 179] и могут определять устойчивость и восприимчивость к травматическому событию.

1.5.2 – Нейрогормональные механизмы формирования устойчивости или восприимчивости к ПТСР

Изменения в нейроэндокринологии подчеркивают центральную дисфункцию при ПТСР. В то время как некоторые нейроэндокринные нарушения являются общими для ПТСР и хронической стрессовой реакции, другие факторы указывают на изменения в функциях, специфичных для ПТСР.

1.5.2.1 – Гормоны гипоталамуса и гипофиза, рецепторы

ГГАС является гормональным каскадом, определяющим уровень циркулирующего кортизола/кортикостерона в организме. При обработке стрессовой ситуации норадреналин и непрямые лимбические сигналы из гиппокампа, медиальной префронтальной коры и миндалина воздействуют на нейроны паравентрикулярного ядра (PVN) гипоталамуса, которые в ответ секретируют кортикотропин-рилизинг фактор (CRF, также называемый кортикотропин-рилизинг гормоном), являющийся ключевым модулятором физиологических, эндокринных и поведенческих реакций во время стресса. [203]. Таким образом, активация ГГАС начинается с высвобождения CRF, который перемещается по гипофизарным сосудам к передней доле гипофиза, где связывает рецепторы CRF типа 1 (CRF1), чтобы стимулировать высвобождение адренкортикотропного гормона (АКТГ) в системный кровоток. Связывание АКТГ с рецепторами меланокортина 2 типа в пучковой зоне коры надпочечников стимулирует высвобождение кортизола/кортикостерона, который вызывает множество эффектов во всем организме для поддержки стрессовой реакции, включая ингибирование инсулина и повышение доступности глюкозы,

регулирование функций иммунной системы и влияние на баланс электролитов [306].

Хотя CRF изначально характеризуется как гипоталамический нейрогормон, который инициирует выделение АКТГ гипофизом в ответ на стресс, в настоящее время известно, что он опосредует многие физиологические и поведенческие последствия стресса с помощью нейросетей, представляющих взаимосвязь CRF-синтезирующих нейронов и CRF-экспрессирующих рецепторов (CRFR1 и CRFR2) в экстрагипоталамических областях мозга [130]. Несмотря на то, что самые высокие концентрации рецепторов CRF находятся в гипофизе, CRFR1 также расположен в миндалине, гиппокампе, мозжечке и коре головного мозга. CRFR2 имеет частично перекрывающееся кортикальное распределение, но отсутствует в мозжечке и более широко присутствует в периферических тканях [218]. Эффекты активации CRFR1 имеют анксиогенный характер, а CRFR2 – анксиолитический, хотя специфические рецепторные эффекты могут варьироваться в зависимости от вовлеченной области мозга. CRF также может косвенно влиять на функцию ГГАС через свои регулирующие эффекты на стероидогенез в надпочечниках [431]. Хотя роль CRF имеет решающее значение в опосредовании острой реакции на стресс, чрезмерная нейротрансмиссия CRF вовлечена в патологию различных психических расстройств, связанных с хроническим или сильным стрессом, в том числе в ПТСР [60, 84, 290, 309].

Переживание стресса перераспределяет рецепторы CRF 1 и 2 типа в ядре дорсального шва крыс, приводящий к изменению в нейрональных реакциях на действие CRF с ингибирования на CRFR2-опосредованное возбуждение, что указывает на клеточный механизм, позволяющий переключать поведенческие стратегии при стрессе [454]. Таким образом, проактивная стратегия совладания со стрессом связана с перераспределением CRFR1 и CRFR2 в серотониновых нейронах дорсального шва, что заставляет систему активироваться при последующем стрессе. Нарушение механизмов переключения с пассивного копинг-стиля может привести к развитию депрессивно-тревожного фенотипа [464].

CRFR2 высоко экспрессируется в ядре ложа *stria terminalis* (BNST) [444] и участвует в регуляции тревожности и стресса, а также играет решающую роль в восстановительный период после стресса. В экспериментах, посвященных исследованию механизмов устойчивости/восприимчивости к ПТСР, выявлено, что животные восприимчивые к ПТСР, характеризовались аномально высокими уровнями экспрессии CRFR2 в BNST по сравнению с устойчивыми животными, а нормализация этих уровней значительно ослабляла их ПТСР-подобный фенотип [145, 249].

Известно, что устойчивость/восприимчивость к стрессу имеет гендерные особенности. Было показано, что у женщин тоническое возбуждение нейронов LC увеличивается в ответ на низкие дозы CRF, которые не влияют на возбуждение нейронов LC у мужчин. Чувствительность нейронов LC к CRF опосредована половыми различиями в рекрутировании рецепторов CRFR1 внутриклеточных сигнальных путей [59, 61, 120].

1.5.2.2 – Глюкокортикоиды, глюкокортикоидные и минералкортикоидные рецепторы

Позвоночные реагируют на различные стрессоры быстрым повышением уровня глюкокортикоидов (ГК). Изменения в физиологии и поведении, вызванные этой реакцией, могут иметь решающее значение для выживания в различных ситуациях. Однако тот же самый процесс, который бесценен в борьбе с непосредственными угрозами, может также нанести существенный ущерб с течением времени. В дополнение к патологическим эффектам длительного воздействия гормонов стресса, даже относительно кратковременные подъемы могут ухудшить проявление целого ряда поведенческих и физиологических процессов, имеющих центральное значение для жизнедеятельности, включая психологическое состояние, социальное поведение, когнитивные способности, и физические кондиции. Поэтому способность быстро и эффективно прекращать

кратковременную реакцию на стресс может иметь фундаментальное значение для адаптации и выживания в динамичной среде.

Стрессовые стимулы способствуют высвобождению кортикотропин-рилизинг-гормона (CRF) и вазопрессина нейронами паравентрикулярного ядра (PVN) гипоталамуса. CRF высвобождается в портальные сосуды срединного возвышения, чтобы достичь аденогипофиза и стимулировать синтез и секрецию гормона передней доли гипофиза – АКТГ, который способствует высвобождению глюкокортикоидов корой надпочечников [51, 123, 165]. Для предотвращения чрезмерной секреции ГК и поддержания их гомеостатического эффекта существует два типа обратной отрицательной связи: быстрая негеномная и отсроченная геномная обратная связь [148, 165, 203, 326]. Первый включает в себя глюкокортикоид-опосредованное быстрое ингибирование активности ГГАС посредством угнетения секреции CRF и АКТГ из PVN гипоталамуса и передней доли гипофиза соответственно. Второй тип включает глюкокортикоид-индуцированное ингибирование экспрессии CRF в PVN гипоталамуса, а также подавление транскрипции предшественника АКТГ – проопиомеланокортина (ПОМС) в кортикотропных клетках гипофиза [127, 277].

Глюкокортикоиды оказывают свое действие через активацию глюкокортикоидных (GR) и минералокортикоидных (MR) рецепторов [362]. После связывания глюкокортикоидов с GR и MR гормон-рецепторный комплекс транспортируется в ядро, где регулирует транскрипцию генов и последующий биосинтез белка. Доказано, что помимо геномных глюкокортикоиды могут оказывать быстрые, негеномные эффекты, возникающие в течение нескольких секунд или минут [183, 226]. Негеномные эффекты ГК включают неспецифические взаимодействия с клеточной мембраной или специфические взаимодействия с цитозольными GR или мембраносвязанными GR [330] и имеют решающее значение для генерации немедленных поведенческих и физиологических реакций, необходимых для поддержания гомеостаза, поскольку гормоны стресса могут значительно повышаться в течение нескольких минут после воздействия стрессора [361].

GR и MR экспрессируются в разных тканях и, следовательно, выполняют разные физиологические функции. GR распространены во всем организме и участвуют в опосредовании глюкокортикоид-регулируемых процессов, например, таких как перераспределение энергии (ингибирование гликогеногенеза, синтеза жиров и активация липогенеза, β -окисления жирных кислот, гликогенолиза и глюконеогенеза), регуляции функций иммунной системы и пр. В головном мозге GR обнаруживаются как в нейронах, так и в глиальных клетках и повсеместно распределены по всему мозгу, причем наибольшая плотность наблюдается в гипоталамических CRF-нейронах и кортикотропных клетках гипофиза, тогда как MR имеют более ограниченное распределение с наибольшей плотностью в лимбических областях мозга, таких как гиппокамп и латеральная перегородка, и минимальной плотностью в гипоталамических участках [362, 363]. В гиппокампе MR распределены по всем полям пирамидных клеток, в то время как GR ограничены в основном CA1, CA2 и зубчатой извилиной [443]. Таким образом, гиппокамп имеет оба типа стероидных рецепторов. Рецепторы различаются по своему сродству к глюкокортикоидам: MR демонстрирует более высокое сродство к глюкокортикоидам, а GR - более низкое. Преобладание тех или иных рецепторов может приводить к аномальной активности ГГАС посредством нарушения механизмов отрицательной обратной связи. Снижение обратной отрицательной связи обнаружено при тяжелой депрессии, а усиление – при ПТСР [481]. У пациентов с ПТСР наблюдается потеря объема гиппокампа [205, 459] и снижение уровня глюкокортикоидов [469]. Таким образом, ПТСР характеризуется аномальным функционированием ГГАС.

Дисбаланс между GR и MR рецепторами лежит в основе дисрегуляции ГГАС, которая ассоциируется с восприимчивостью к психопатологии ПТСР. При снижении уровня GR активность ГГАС в ответ на стрессовое воздействие усиливается из-за нарушения обратной отрицательной связи. Однако в случае, когда низкий уровень GR сочетается с высоким содержанием MR гиперактивность ГГАС в ответ на стресс минимизируется [194, 260]. Напротив, существуют данные, которые говорят о том, что снижение уровня

циркулирующих глюкокортикоидов при ПТСР, как правило, ассоциирована с повышением экспрессии GR [129, 281, 457, 477].

Недавние исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов развития ПТСР показали, что у пациентов, страдающих ПТСР, а также мышей, демонстрирующих ПТСР-подобное состояние, повышен уровень белкового комплекса GR с FK506-связывающим белком 51 (FKBP51). Как у пациентов с ПТСР, так и в эксперименте у мышей, подверженных стрессу, наблюдалось снижение фосфорилирования GR, снижение ядерных GR и снижение экспрессии гена 14-3-3ε, регулируемого GR [259]. Ген FKBP5 является регулятором отрицательной обратной связи GR, поэтому высокие уровни белка FKBP51 снижают доступность GR и способствуют их толерантности к глюкокортикоидам. Специфический вариант гена FKBP5 (rs1360780) влияет на восприимчивость к ПТСР после ранней травмы путем модификации связывания GR с этим геном [71, 282].

Многочисленные исследования, а также мета-анализ литературных данных связывают факт восприимчивости к ПТСР с наличием сниженного уровня ГК у экспериментальных животных, подверженных травматическому стрессу, а также у пациентов с ПТСР в отсроченный период после травмы по сравнению с контрольной группой [189]. Результаты некоторых исследований связывают восприимчивость к развитию ПТСР у людей с низким уровнем ГК непосредственно сразу после травматического воздействия [189].

Необходимо отметить, что несмотря на то, что при ПТСР очевидна дисфункция ГГАС, на данный момент времени не установлены точные механизмы, приводящие к развитию данного заболевания.

1.5.2.3.– Метаболизм глюкокортикоидов. Ферменты, осуществляющие метаболизм

Действие глюкокортикоидов на ткани-мишени определяется такими факторами как биосинтез, концентрация гормона, плотность ядерных рецепторов, чувствительность рецепторов (сенситизация / десенситизация). Помимо этого, важным фактором, определяющим силу и направленность эффектов глюкокортикоидных гормонов на уровне тканей, является их биотрансформация.

Печень является основным местом биотрансформации глюкокортикоидов. Здесь протекают реакции гидроксилирования, окисления и восстановления гормонов и конъюгации их метаболитов. Продукты метаболизма глюкокортикостероидов выделяются с мочой преимущественно в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами [26].

Метаболизм глюкокортикоидов у крыс осуществляется в основном за счет работы двух изозимов 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы, катализирующих превращение активного кортизола/кортикостерона в инертный кортизон/11-дегидрокортикостерон, а также с помощью изоформ семейства СУР3А, осуществляющих необратимую инактивацию глюкокортикоидов. Изоформы СУР3А преобразуют кортизол/кортикостерон в 6 β -гидроксиортизол/6 β -гидроксиортикостерон [27, 144, 395, 425]. Менее 1% секретлируемого кортизола/кортикостерона выводится в неизменном виде [3]. У человека еще одним возможным путем катаболизма кортизола является его необратимое восстановление до дигидрокортизола под действием Δ_4 – редуктазы [103, 235].

11 β ГСДГ1, обладающая преимущественно редуктазной активностью в большинстве интактных клеток, катализирует регенерацию активных глюкокортикоидов, усиливая тем самым клеточный метаболизм. 11 β ГСДГ1 широко экспрессируется в печени, жировой ткани, мышцах, панкреатической железе, мозге, воспалительных клетках и гонадах. 11 β ГСДГ1 селективно повышен в жировой ткани при ожирении и способен приводить к метаболическим

осложнениям. 11β ГСДГ1 повышается в стареющем мозге, где усугубляет связанное с глюкокортикоидами снижение когнитивных способностей.

11β ГСДГ2 является высокоаффинной дегидрогеназой, которая инактивирует глюкокортикоиды [102]. У взрослых 11β ГСДГ2 в значительной степени экспрессируется в тканях, специфически чувствительных к альдостерону, таких как почки, потовые и слюнные железы, эпителий толстой кишки [44, 47, 403]. Он также экспрессируется в поджелудочной железе и коре надпочечников, меньше в подвздошной кишке, женской и мужской репродуктивной системах и других эпителиальных тканях, включая кожу, легкие и сосудистый эндотелий [44, 47, 343]. 11β ГСДГ2 высоко экспрессируется в ЦНС плода, но почти отсутствует во взрослом мозге. Таким образом, 11β ГСДГ1 становится ключевым регулятором местного воздействия глюкокортикоидов, имеющим особое значение для когнитивных функций стареющего мозга [102].

Ферменты, метаболизирующие глюкокортикоиды, могут влиять на их действие в тканях с помощью двух различных механизмов: интракринного и эндокринного. При интракринном эффекте фермент 11β ГСДГ2 локально регулирует доступ стероидов к внутриклеточным MR. 11β ГСДГ2 катализирует быструю инактивацию кортизола (кортикостерона у грызунов) до инертного кортизона (11-дегидрокортикостерона у грызунов), что обеспечивает исключительный доступ альдостерона к рецептору. Регуляция этого типа возможна только в случае колокализации фермента и рецептора [250]. Ингибирование или делеция гена 11β ГСДГ2 позволяет кортизолу беспрепятственно связываться и активировать MR, вызывая такие эффекты как задержка соли, гипокалиемия и гипертензия [267, 339]. Интракринная регуляция происходит без изменения циркулирующего уровня кортизола. Аналогично, фермент 11β ГСДГ1, действующий как редуктаза, локально повышает уровни глюкокортикоидов внутри клеток-мишеней, например, жировой ткани и головного мозга [304].

Эндокринные регуляторные механизмы, осуществляемые с помощью изоформ 11β ГСДГ, вносят вклад в основной метаболизм глюкокортикоидов.

Такая регуляция метаболизма ГК может влиять на активность ГГАС путем поддержания уровней циркулирующего в крови кортизола/кортикостерона. Причем 11 β ГСДГ1 восстанавливает около 30-40% суточной продукции кортизола [65], а 11 β ГСДГ2 в почках инактивирует аналогичную долю. Инактивация 11 β ГСДГ1 приводит к увеличению активности ГГАС путем увеличения выработки АКТГ и, следовательно, кортизола [391].

Литературные данные последних двадцати лет демонстрируют наличие связи между развитием ПТСР и метаболизмом глюкокортикоидов. Обнаружено, что пожилые люди с диагнозом ПТСР, пережившие Холокост, при сниженном уровне глюкокортикоидов в крови имеют к ним повышенную чувствительность [472, 474, 476]. Аналогичные результаты были получены при исследовании потомков, рожденных в среднем через 15 лет после окончания Второй мировой войны, родители которых пережили Холокост [255]. Одновременно у пожилых людей, переживших Холокост, а также потомков жертв Холокоста был отмечен дефицит активности 11 β ГСДГ2 [476]. Однако наблюдаемые изменения ферментативной активности не были связаны с наличием или отсутствием диагноза ПТСР или других психических расстройств у выжившего. Скорее, наблюдаемые изменения были связаны с воздействием психотравмирующих событий, пережитых во время Холокоста. Кроме того, они были ассоциированы с молодым возрастом выживших, что указывает на наличие временного интервала в развитии, в течение которого стрессовые факторы могут постоянно подавлять метаболизм ГК [476].

1.5.2.4 – Влияние нейромедиаторов мозга на метаболизм глюкокортикоидов

Роль нервной системы в регуляции экспрессии цитохрома P450 печени в последнее время стала предметом особого научного интереса. Гены, кодирующие разные изоформы CYP, регулируются эндокринной (например, тиреоидными гормонами, глюкокортикоидами) и иммунной (цитокины) системами, которые в

свою очередь находятся под контролем центральной нервной системы (ЦНС) [211, 336].

Гипоталамус является ключевым звеном в регуляции периферических органов. В свою очередь нейроны гипоталамуса сами подвергаются дофаминергической, норадренергической и серотонинергической иннервации. Большинство моноаминергических путей могут прямо или косвенно достигать церебральных структур гипоталамуса, участвующих в регуляции гормонов гипофиза, и, таким образом, влиять на экспрессию цитохрома P450. Вегетативная нервная система и моноаминергические нейротрансмиттеры, присутствующие в крови, способствуют физиологической регуляции функции печени, что, в свою очередь, может влиять на экспрессию цитохрома P450. Изозимы CYP, регулируемые нейроэндокринными механизмами, участвуют в биотрансформации как лекарственных препаратов, так и в метаболизме стероидов, играющих огромную роль при адаптации к стрессу и его коррекции.

Дофаминергические нейроны иннервируют различные отделы мозга, образуя при этом семь подсистем (нигростриатная, мезокортикальная, мезолимбическая, тубероинфундибулярная, инцертоталамическая, диенцефалоспинальная, ретинальная). Дофаминергические пути, которые берут начало в VTA и заканчиваются в гипоталамусе (особенно в паравентрикулярном ядре), могут иметь функциональное значение для регуляции секреции гормонов гипофиза [316, 400]. Помимо дофаминергической иннервации гипоталамус получает также норадренергическую и серотонинергическую проекции. Норадренергический вход в гипоталамус обеспечивается как вентральными (происходящими в основном из нейрональных групп A1 и A2), так и дорсальными (исходящими из LC) путями, а также норадренергическими нейронами перивентрикулярной области. Серотонинергический вход в гипоталамус поступает от ядер шва ствола головного мозга, в основном из ядра дорсального шва (DRN).

Активация норадренергической или серотонинергической систем мозга обычно стимулирует секрецию гормонов гипофиза и как следствие гормонов

периферических желез (например, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы), причем последние влияют на экспрессию цитохрома P450. Нейроэндокринная регуляция цитохрома P450 также может происходить с помощью норадреналина или серотонина не только посредством действия на гипоталамус (где вырабатываются высвобождающие и ингибирующие гормоны), но также непосредственно через гипофиз путем взаимодействия с норадренергическими и серотонинергическими рецепторами [46, 227, 384].

Моноаминергические нервные окончания в гипоталамусе регулируют секрецию гормонов гипофиза, участвующих в регуляции цитохрома P450. Исследования влияния дофаминергической системы на функцию ГГАС у крыс продемонстрировали, что увеличение дофаминергической нейротрансмиссии, вызванное введением предшественников дофамина (L-ДОФА), привело к повышению уровня АКТГ и кортикостерона в крови крыс [223]. Глюкокортикоиды действуют через цитоплазматические рецепторы, регулируя экспрессию генов цитохрома P450, в том числе и изоформы CYP3A [350, 354]. Результаты исследований по активации дофаминергических путей подтвердили вклад дофаминергической системы мозга в регуляцию печеночных изоформ цитохрома P450 CYP1A, CYP2B, CYP2C11 и CYP3A [463]. Стимуляция дофамином дофаминергических рецепторов тубероинфундибулярного пути в гипофизе вызывала значительное увеличение активности и уровней белка CYP2B, CYP2C11 и CYP3A, повышение в плазме крови уровня гормона роста, а также значительное снижение уровня ТЗ. Стимуляция дофаминергических рецепторов мезолимбического пути в прилежащем ядре апоморфином (агонистом рецептора D1/D2), амфетамином (непрямой агонист дофаминемиметика D1/D2, который высвобождает дофамин и ингибирует его обратный захват) и хинпиролом (агонист рецептор D2) вызывали значительное повышение активности и уровня белка CYP3A, концентрации кортикостерона и умеренное падение уровня ТЗ. В случае активации дофаминергических нейронов мезолимбического пути регуляция CYP печени происходит в основном за счет дофаминергических рецепторов D2 [462], несмотря на то, что в прилежащем ядре экспрессируются

оба типа дофаминергических рецепторов (D1 и D2) [82]. Стимуляция дофаминергических рецепторов гипофиза дофамином задействует рецептор D2 в регуляции изоформ CYP печени, поскольку этот тип рецепторов является преобладающим в этом отделе мозга [131].

Нейроэндокринная регуляция цитохрома P450 норадреналином может происходить на уровне гипоталамуса и гипофиза путем стимуляции α_1 -, α_2 - и β -адренорецепторов. Норадреналин участвует в контроле синтеза и секреции либеринов и статинов, тем самым влияя на все гормоны передней доли гипофиза. α_1 - и β_2 -адренорецепторы гипофиза также участвуют в регуляции секреции тропных гормонов. Активация α_1 -адренорецепторов в PVN или β_2 -адренорецепторов в гипофизе стимулирует секрецию АКТГ и ТТГ [285, 456]. Исследования с внутривенным введением норадренергического нейротоксина N-(2-хлорэтил)-N-этил-2-бромбензиламина показали, что снижение концентрации норадреналина в головном мозге ассоциирована со снижением активности изоформ CYP2B, CYP2C11 и CYP3A цитохрома P450 в печени [240]. Однако при интрацеребровентрикулярном введении наблюдалось снижение концентрации норадреналина в мозге и активности изоформ CYP2C11 и CYP3A в печени [378]. При непосредственном повреждении LC (от которого происходит дорсальный норадренергический путь) путем прямого введения 6-гидроксидофамина происходит снижение уровня норадреналина в LC и других структурах мозга, получающих проекции из голубого пятна. В отличие от интрацеребровентрикулярного введения норадренергического нейротоксина, местное введение нейротоксина приводит к повышению экспрессии изоформы CYP2C11 и активности CYP3A в печени. В целом, полученные данные свидетельствуют о важной роли дорсального норадренергического пути, который берет начало в LC, в тормозящей регуляции изоферментов цитохрома P450 [241].

Серотониновые проекции также достигают PVN гипоталамуса и регулируют гормоны передней доли гипофиза посредством активации 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{2A/2C} рецепторов. 5-НТ_{2B} рецепторы, присутствующие в гипофизе, способствуют контролю секреции гормонов гипофиза [331]. В литературных

данных показано, что внутримозговая инъекция серотонинергического нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина приводила к повышению экспрессии и активности гормонозависимых изоформ CYP1A1/2, CYP2C11 и CYP3A1. Введение предшественника серотонина – 5-гидрокситриптофана (5-НТР) в течение 5 дней в боковые желудочки мозга крыс приводило к увеличению концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК во всех структурах мозга, при этом в печени активность CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C11 и CYP3A была снижена, что положительно коррелировало со снижением соответствующих уровней белка CYP и снижением уровней мРНК этих энзимов. Эти результаты свидетельствуют о том, что серотонинергическая система мозга отрицательно регулирует экспрессию цитохрома P450 в печени через эндокринную систему [377].

1.5.3 – Нейробиологические основы поведения при ПТСР

В последнее десятилетие все большее внимание уделяется феномену жизнестойкости/устойчивости к стрессу. Под устойчивостью понимается способность индивидуума избегать негативные социальные, психологические и биологические последствия экстремального стресса, которые могут поставить под угрозу его психологическое или физическое благополучие. Исследования показывают, что устойчивость представляет собой активный адаптивный процесс, а не просто отсутствие патологических реакций, которые возникают у более восприимчивых особей [104, 153]. Устойчивость часто определяют как отсутствие поведенческих реакций у особей, подвергшихся хроническому стрессу. Многочисленные исследования показали, что ингибирование нейронных и молекулярных путей у восприимчивых животных приводит к стрессоустойчивости [109, 110]. Однако устойчивость к стрессу также предполагает использование активных стратегий совладания, как поведенческих, так и молекулярных.

1.5.3.1 – Поведенческие особенности устойчивых и восприимчивых организмов в момент стрессорного воздействия (адаптационные стратегии, копинг-стиль)

Понимание механизмов уязвимости к заболеваниям и персонифицированная медицина стали важной областью исследований в биомедицинских науках [173], а в бихевиористической нейробиологии большое внимание уделяется исследованию поведенческих фенотипов и лежащих в их основе молекулярных и физиологических механизмов [63].

В ответ на стресс позвоночные животные проявляют набор поведенческих и физиологических реакций для поддержания и/ или восстановления гомеостаза [381]. Такой комплекс поведенческих реакций известен как стиль совладания [236]. Стиль совладания является необходимым результатом любой стрессовой ситуации и основным фактором, определяющим устойчивость к стрессу. Копинг-стратегии можно разделить на две большие категории, основанные на наличии (активных) или отсутствии (пассивных) попыток воздействовать на стрессор [351]. Поскольку активное и пассивное совладание эффективны в различных стрессовых ситуациях, гибкое совладание (использование обеих стратегий в зависимости от ситуации) следует рассматривать как наиболее полезную для здоровья стратегию на индивидуальном уровне [310]. Тем не менее, особи преимущественно используют тот или иной вид стратегии, что подтверждается экспериментальными исследованиями на разных видах животных. Доминирование одной из двух стратегий совладания может свидетельствовать о существовании истинных стилей совладания [236].

Активный стиль совладания (активно-оборонительная стратегия, active coping style/активный копинг), проявляемый в условиях стресса, характеризуется менее выраженным нейробиологическим спектром реакций в ответ на стресс [128, 388]. Животные, проявляющие наиболее часто активный стиль совладания, демонстрируют активные исследовательские реакции в ответ на действие стрессора, агрессивность в отношении стимула, используют стратегию «бей или

беги» [13]. Существует тесная взаимосвязь между агрессией и стратегией совладания как у людей, так и у животных, при этом сильная положительная связь наблюдается между активной стратегией совладания и склонностью к проявлению наступательной агрессии [238, 448]. Физиологическими особенностями таких животных являются высокая активность симпатической системы, низкая активность парасимпатической системы (например, высокие показатели ЧСС), а также низкая реактивность ГГАС (низкая продукция глюкокортикоидов в ответ на стресс) [236, 238]. Копинг-стратегия, сдерживающая чрезмерную активацию ГГАС, может служить буфером против развития патологий тревожно-депрессивного характера [116, 167]. Также использование активного копинг-стиля положительно коррелирует с благополучием и высоким качеством жизни, и связано с высокой устойчивостью к психическим заболеваниям [81]. Высокая двигательная активность (активные исследовательские реакции, агрессия и пр.) характерная для этих животных, также является маркером устойчивости к хроническим стрессовым событиям. В исследованиях Jing Zhang и соавторов (2021) показано, что мыши с высокой базовой физической активностью (высокая добровольная активность в «беговых колесах») демонстрировали устойчивость к хроническому социальному стрессу по сравнению с животными пренебрегающими физическими нагрузками [486].

Пассивный стиль совладания (пассивно-оборонительная стратегия, *passive coping style*/ пассивный копинг) представлен более выраженными нейрофизиологическими реакциями на стресс, направленными на привыкание к действию стрессора. Отличительными чертами этой стратегии является «покорность», избегание стимула, частые и длительные замирания, низкая активность симпатической нервной системы и высокая реактивность ГГАС (высокая продукция глюкокортикоидов в ответ на стресс). Пассивный стиль совладания, направленный на избегание стрессовых событий, ассоциирован с предрасположенностью к развитию психических расстройств, таких как ПТСР, тревога и большая депрессия [81, 204, 302, 327, 370]. Исследование, в котором изучали связь между развитием ПТСР и используемой копинг-стратегией у жертв

землетрясения в Непале, показало, что респонденты, страдающие ПТСР, демонстрировали пассивную копинг-стратегию, тогда как, выжившие без ПТСР использовали активный копинг-стиль [43]. Подобные результаты опубликованы в работах, посвященных развитию психических расстройств на фоне пандемии SARS-CoV-2 [97, 397, 483]. Так у респондентов без подозрений на инфекцию активный стиль совладания и социальная поддержка были защитными факторами от психологического дистресса. Респонденты без инфекции, использующие пассивный копинг-стиль (избегание проблем, самообвинение), демонстрировали развитие психологического дистресса [483]. Эти результаты также согласуются с данными метаанализа, в котором сообщается о сильной связи между пассивным стилем совладания и депрессией [92]. Показано, что стили совладания также могут влиять на то, как воспринимается стрессовое событие и как оно управляется [160]. Дезадаптация к сильному психотравмирующему событию зачастую приводит к развитию ПТСР, однако использование активно-оборонительных стратегий совладания является защитным фактором против этой патологии [100, 230, 399, 466].

1.6 – Современные подходы к прогнозу возникновения, динамики и эффективности коррекции заболевания

Полвека исследований посттравматического стрессового расстройства значительно продвинули понимание патофизиологических механизмов его развития. Хотя огромное число исследований сообщило о нейробиологических изменениях, связанных с ПТСР, надежные и специфические биомаркеры, которые могли бы точно предсказать или диагностировать ПТСР, в настоящее время еще не доступны [254]. Ни один из возможных предиктивных методов оценки риска развития ПТСР не дошел до клинического использования. Таким образом, способность диагностировать, а также прогнозировать риск и ранние стадии развития ПТСР является важным фактором для эффективного лечения заболевания.

Известно, что ПТСР в настоящее время диагностируется с помощью психологических шкал и сбора анамнеза квалифицированным специалистом. Однако в процессе скрининга симптомы могут быть не полностью раскрыты пациентами, либо не замечены. Кроме того, некоторые пациенты испытывают трудности в описании своих симптомов [254]. Также довольно сложно отличить коморбидные состояния на основе сообщаемых пациентом симптомов. Например, бессонница, онемение, потеря удовольствия и нарушение концентрации внимания могут быть связаны как с ПТСР, так и с депрессией [186].

Помимо выявления надежных биомаркеров диагностики ПТСР, важно также найти биомаркеры уязвимости или риска, которые могут предсказать развитие ПТСР [479]. Поскольку степень и порог травматического воздействия варьируют у разных людей, развитие ПТСР, как правило, сложно предсказать. Таким образом, заблаговременный прогноз может складываться из факторов риска до воздействия травмы (например, генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды), а также факторов риска во время воздействия травматического события (тяжесть, частота травматического события). Для того чтобы найти перспективные претравматические или посттравматические биомаркеры для выявления восприимчивых индивидуумов среди травмированных лиц, необходимы исследования с использованием перспективного лонгитюдного дизайна.

В настоящее время разработано множество подходов для выявления нейробиологических маркеров и их композиций для выявления уязвимых к ПТСР людей на ранних стадиях после травмы. В одном из исследований авторы разработали и протестировали подход машинного обучения для прогнозирования развития симптомов посттравматического стрессового расстройства воспроизводимым образом на двух независимых выборках. В качестве параметров были использованы показатели психологических шкал, а также показатели биологических жидкостей, полученных при поступлении в госпиталь сразу после психотравматического события [450]. Подход машинного обучения был также использован для прогноза развития ПТСР, где в качестве параметров были

использованы когнитивная обработка информации и распознавание эмоций пациентом. Устойчивое смещение внимания и распознавание эмоций вовремя неконгруэнтных стимулов продемонстрировало наибольший прогностический эффект во всех кластерах симптомов [55]. В другой исследовательской работе авторы предлагают использовать реакцию кожной проводимости непосредственно после травмы для предсказания развития в будущем симптомов хронического посттравматического стрессового расстройства в течение года после травмы. При этом прогностическая способность теста не зависит от психического состояния пациента на момент травмы, демографических характеристик, а также типа и тяжести травматического события [206].

В настоящее время ведется большое количество исследований по разработке и внедрению диагностических прогностических методов развития ПТСР. Однако большинство этих подходов рассчитано на определение патологии уже после случившегося психотравмирующего события. Существует ряд профессий (военнослужащие, пожарные, полицейские, врачи и пр.), связанных с высоким риском подверженности психотравме и, следовательно, среди них встречается наибольший процент заболевших ПТСР. При выборе таких профессий очень важно понимать степень восприимчивости индивидуума к психопатологии, поэтому необходимость в разработке прогностического теста (задолго до наступления травматического события) является актуальной задачей. Скрининг на уязвимость к психотравматическим событиям мог бы входить в обязательный перечень тестов по профпригодности, либо использоваться в рамках персонифицированного подхода в военной медицине для своевременного предотвращения заболевания.

1.7 – Анималистические модели ПТСР. Модели ПТСР, основанные на воздействии предаторного стресса. Критерии достоверности трансляционных моделей ПТСР

Одним из основных научных инструментов, используемых для понимания физиологических и нейрональных механизмов, лежащих в основе заболеваний, и для разработки методов лечения, является использование животных моделей заболеваний человека. Разработка животных моделей для изучения ПТСР имеет важное значение, поскольку они могут дать представление о патогенезе, а также помочь в разработке новых подходов и методов лечения данного заболевания. Более того, использование животных моделей позволяет выявить факторы восприимчивости, воздействуя на которые до травмы можно разработать стратегии повышения устойчивости и снижения вероятности развития ПТСР.

Существует большое количество моделей ПТСР, которые отражают основные фенотипы ПТСР и различаются различиями в типе стресса, интенсивности, продолжительности и частоте. При моделировании расстройства используют физические, социальные и психологические стрессоры индивидуально или в комбинации (таблица 1) [52].

Физические стрессоры, используемые для разработки моделей ПТСР, включают воздействие электрическим током, подводную травму, стресс ограничения/иммобилизации и одиночный длительный стресс. Эти стрессоры выгодны своей процедурной простотой, четким воздействием симптомов и простотой масштабирования. Несмотря на широкое применение, физические стрессоры не имеют воспроизводимых различий в индивидуальной изменчивости или половых различиях, поскольку у большинства испытуемых проявляются поведенческие последствия. Физические стрессоры также могут вызывать травмы, боль и/или воспалительные реакции, которые могут привести к искажению результатов поведенческих тестов, включая показатели мотивации и движения.

Таблица 1 – Особенности анималистических моделей ПТСР

Модель ПТСР	Описание воздействия	Преимущества модели	Недостатки модели
Удар электрическим током	Неизбежные удары электрическим током по лапам/хвосту (длительность удара и сила тока зависят от частоты воздействия).	Контролируемые параметры: интенсивность тока, продолжительность, количество и межстимульный интервал, сниженное привыкание к стрессору.	Может привести к физическим травмам; не имеет этологического значения; нет четкого протокольного различия между моделями формирования страха и ПТСР.
Сдерживающий стресс	Ограничение передвижения с помощью трубки из оргстекла или проволочной сетки в течении 1-2 часов.	-	Может привести к физическим травмам; не имеет этологического значения; неконтролируемая интенсивность.
Иммобилизационный стресс	Иммобилизация в течении 1-2 часов лежа на спине прикрепленных к деревянным планшетам или с помощью иммобилизационных клеток.	Более интенсивный, чем сдерживающий стресс.	Может привести к физическим травмам; не имеет этологического значения; неконтролируемая интенсивность.
Подводная травма	Принудительное плавание в течении 1 минуты и принудительное погружение в течении 20-45 секунд.	Воспроизводимый контекст; этологически значимое воздействие.	Может привести к физическим травмам; неконтролируемая интенсивность.
Одиночный длительный стресс	2-х часовое ограничение, 20-минутное принудительное плавание, с последующей анестезией диэтиловым эфиром до потери сознания.	Сочетает в себе эффекты трех стрессоров.	Может привести к физическим травмам; не имеет этологического значения; неконтролируемая интенсивность

продолжение таблицы 1

Социальное поражение резидента-нарушителя	1. Ежедневный неизбежный контакт с новым агрессивным жителем (5-10 минут) в течении 5-10 дней. 2. 24-х часовое нахождение с резидентом в одной клетке, разделенный перфорированным экраном (только сенсорный контакт).	Этологически значимое воздействие; самый сильный стресс от социального поражения.	Может привести к физическим травмам; предсказуемый стресс; неконтролируемая интенсивность: переменная резидентная агрессия; сложно моделировать агрессию самок и подростков; субхронический стресс
Стресс от воздействия хищника	Однократное незащищенное/защищенное неизбежное воздействие кошки или хорька (5-60 минут).	Этологически значимое воздействие.	Может привести к физическим травмам; неконтролируемая интенсивность: переменное взаимодействие хищника и грызуна.
Стресс от запаха хищника	Неизбежное воздействие мочи лисы/рыси/триметилтиазолина на фильтровальную бумагу/ватный диск; кошачий ошейник/ткань/моча в течении 5-10 минут, однократное ил хроническое	Не приводит к физическим травмам; этологически значимое воздействие: грызуны используют обонятельную сенсорную систему для поведения, связанного с выживанием.	Сложно контролировать обонятельные сигналы (например, дозировку запаха); обоняние изменчиво, потому что оно обусловлено восприятием.

При использовании прямого воздействия постоянного грызуна или хищника воспроизводимость стрессора может быть сложной из-за различий в агрессии грызунов и хищников. Преимуществом предаторного стресса как модели ПТСР является его значимость, поскольку грызуны используют обонятельную сенсорную систему для поведения, связанного с выживанием [77, 137, 485]. Термин “кайромоны” используется для обозначения химических сигналов, выделяемых животными во внешнюю среду и оказывающих специфическое действие на представителей других видов, вызывая у них адаптивные физиологические или поведенческие реакции (например, привлекающие к пище, стимулирующие адаптацию, сигналы, предупреждающие об опасности или

токсичности хищников). Запахи, воспроизводимые хищниками, являются высокоэффективными стимулами для выработки защитного поведения у грызунов. Показано, что 2-фенилэтиламин является кайромоном, производным запаха хищника, обнаруживаемым и избегаемым видами добычи. 2-фенилэтиламин является компонентом, общим для запахов многих плотоядных животных, активирует обонятельный рецептор грызунов в гетерологичных клетках и множественных популяциях обонятельных сенсорных нейронов в срезах тканей, вызывает врожденное поведение избегания у крыс и мышей. 2-фенилэтиламин является основным, но не исключительным компонентом мочи, распознаваемым обонятельной системой. Еще одним важным компонентом мочи кошки является серосодержащая аминокислота фелинин [374]. Серосодержащие летучие соединения 3-меркапто-3-метил-1-бутанол, 3-меркапто-3-метилбутилформиат, 3-метил-3-метилтио-1-бутанол и 3-метил-3-(2-метилдисульфанил)-1-бутанол идентифицированы как видоспецифические одоранты и кандидаты производных кошачьей мочи.

Кошачий запах — это естественный запах, полученный от домашних кошек, который обычно предъявляется крысам в виде поношенного ошейника, шерсти или мочи [77, 137, 485]. Исследование Fendt (2006) показывает, что только воздействие мочи собак и кошек, но не травоядных животных, вызывает защитное поведение у лабораторных крыс [156]. Воздействие кошачьего запаха на крыс вызывает значительное и относительно долгосрочное снижение общей двигательной активности, снижает акты груминга, размножение, может вызывать устойчивые защитные реакции, вызывая активацию в соответствующих областях мозга несмотря на то, что животные никогда ранее не встречались с кошкой [77, 137, 279, 485]. Под воздействием запаха кошки крысы демонстрируют различные модели поведения, связанные с оценкой риска [77, 137, 279, 485]. Крысы также легко учатся избегать раздражителей и мест, связанных с запахом стрессора [78, 217, 412, 413].

Экспериментальная модель посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс, основанная на действии хронического предаторного

стресса, которая воссоздает основные нейроэндокринные, нейробиологические и нейрохимические изменения, наблюдаемые у больных ПТСР в клинике, и соответствует критериям достоверности трансляционных моделей. Согласно диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) диагноз ПТСР определяется следующими критериями:

- *критерий А* – наличие психотравмирующего фактора (угроза смерти, серьезные травмы, домашнее/сексуальное насилие),
- *критерий В* – стойкие воспоминания (например, кошмары, воспоминания, навязчивые мысли и физиологические реакции при напоминании о травме),
- *критерий С* – избегание стимулов, связанных с травмой (например, избегание мыслей, людей, действий, предметов или ситуаций, вызывающих тревожные воспоминания),
- *критерий D* – отрицательные изменения в познании и настроении (например, диссоциативная амнезия, эмоциональное притупление, когнитивные искажения, социальная изоляция и ангедония),
- *критерий E* – изменения в возбуждении и реактивности (например, раздражительное и агрессивное поведение, безрассудное или саморазрушительное поведение, повышенная бдительность, чрезмерная реакция испуга, проблемы с концентрацией внимания и нарушение сна),
- *критерий F* – продолжительность симптомов более одного месяца (критерии В, С, D и E),
- *критерий G* – функциональные нарушения (например, социальные или профессиональные),
- *критерий H* – нарушение, не связанно с воздействием веществ или заболеваниями.

Использованная модель соответствует большинству основных критериев, используемых при постановке диагноза ПТСР у человека (таблица 2).

Более того, настоящая модель отвечает всем критериям достоверности моделей, ранее определенных Yehuda and Antelman: 1) стрессор вызывает биологические и поведенческие реакции на психотравмирующее событие, 2) реакции зависят от интенсивности стрессора, 3) биологические изменения сохраняются и/или прогрессируют с течением времени, 4) поведенческие изменения являются двунаправленными, и 5) ответы имеют индивидуальную вариабельность, обусловленную опытом, генетикой или и тем, и другим [Yehuda R., Antelman S., 1993].

Таблица 2 – Сопоставление диагностических критериев ПТСР с дистрессорным состоянием в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс

Критерии ПТСР у человека	Дистрессовые состояния у крыс (использованная модель)
критерий А – наличие психотравмирующего фактора (угроза смерти, серьезные травмы, домашнее/сексуальное насилие).	наличие психотравмирующего фактора (угроза смерти)
критерий В – стойкие воспоминания (например, кошмары, воспоминания, навязчивые мысли и физиологические реакции при напоминании о травме).	нет
критерий С – избегание стимулов, связанных с травмой (например, избегание мыслей, людей, действий, предметов или ситуаций, вызывающих тревожные воспоминания).	избегание ситуаций, вызывающих тревожные воспоминания
критерий D – отрицательные изменения в познании и настроении (например, диссоциативная амнезия, эмоциональное притупление, когнитивные искажения, социальная изоляция и ангедония).	отрицательные изменения в познании
критерий Е – изменения в возбуждении и реактивности (например, раздражительное и агрессивное поведение, безрассудное или саморазрушительное поведение, повышенная бдительность, чрезмерная реакция испуга, проблемы с концентрацией внимания и нарушение сна).	изменения в возбуждении и реактивности (повышенная бдительность, чрезмерная реакция испуга)
критерий F – продолжительность симптомов более одного месяца (критерии В, С, D и Е).	продолжительность симптомов более одного месяца (критерии С, Е, D?)
критерий G – функциональные нарушения (например, социальные или профессиональные).	нет
критерий H – нарушение, не связанно с воздействием веществ или заболеваниями.	нарушение, не связанно с воздействием веществ или заболеваниями.

ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный раздел работы выполнен на 301 здоровой особи половозрелых самцов крыс линии Wistar массой 240 – 280 г. Эксперименты проведены в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными животными, изложенными в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и а также согласно правилам лабораторной практики РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н, г. Москва) [149].

2.1 – Моделирование изучаемых состояния в эксперименте

В качестве экспериментальной модели в настоящем исследовании использована модель «посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс» (патент на изобретение № 2746901), которая была получена в результате модификации модели предаторного стресса по Nagit Cohen [113] путем увеличения количества экспозиций «запаха хищника» с одного до десяти раз с интервалом в 24 часа. «Запах хищника» был представлен мочевыми метками взрослого некастрированного домашнего кота разлитой в чашки Петри (по 10 мл) и накрытой медицинской марлей. Чашки помещали в домашние клетки с крысами на 10 мин в течение 10 дней. Животным из контрольной группы предъявляли чашку Петри с питьевой водой (10 мл). Особенностью данной модели является сниженный уровень глюкокортикоидов в крови и наличие тревожно-депрессивной симптоматики в отдаленный период после завершения стрессового воздействия.

В качестве конечных точек эксперимента были выбраны 24 и 40 сутки (рисунок 1).

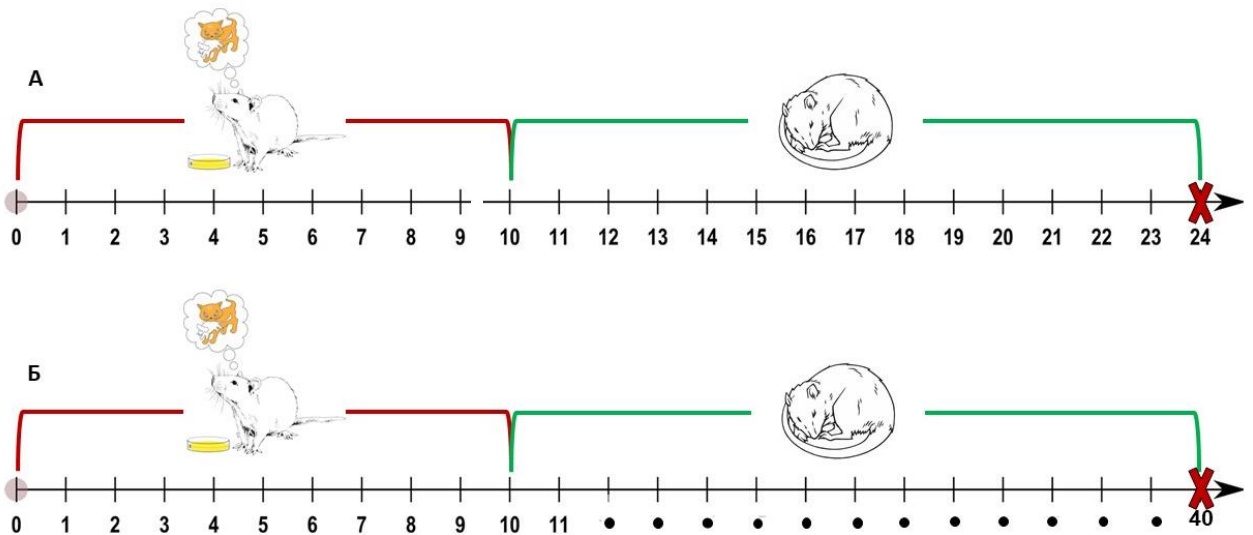


Рисунок 1 – Схема воспроизведения модели посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс

Примечание: 1-10 день - проведение хронического психотравмирующего воздействия (ежедневная экспозиция кошачьей мочой с интервалом в 24 часа), с 11 дня - содержание животных в стандартных условиях (период покоя) в течение 14 (А) или 30 (Б) дней.

Выбор данных временных отрезков обусловлен соотношением возрастных особенностей человека и лабораторной крысы, рассчитанных исходя из средней продолжительности жизни, описанных в монографии Юшкова Б.Г. и Черешнева В.А. (2016) [40]. Посттравматическое стрессовое расстройство возникает как отсроченный или затянувшийся ответ на стрессовое событие и развивается спустя время (от нескольких недель до полугода). Следовательно, двухнедельный постстрессорный период, использованный в модели, соответствует примерно 6 месяцам по данным авторов [40], а 30-суточный – 1 году.

По окончании периода покоя животных выводили из эксперимента. В качестве биологического материала для лабораторных исследований забирали кровь и извлекались органы. Ткани надпочечников, почек, печени, сердца и мозга забирали в охлажденные пробирки, предварительно измеряя их массу с помощью лабораторных электронных весов с точностью измерения 0,001 г, затем замораживали и хранили до момента анализа в жидком азоте. Пробирки типа «Vacutainer» с кровью центрифугировали 15 минут при 4000 об/мин при 4°C. Сыворотку и плазму отделяли и хранили до дня анализа в жидком азоте.

2.2 – Методы анализа изучаемых явлений в эксперименте

2.2.1 – Изучение поведенческих реакций животных

2.2.1.1 – Исследование поведенческих реакций с помощью теста «Приподнятый крестообразный лабиринт». Измерение тревожности

Поведенческие реакции животных исследовали при помощи теста «приподнятый крестообразный лабиринт» [67]. Данный тест позволяет оценить степень тревожности крыс, которая возникает в связи с естественным страхом, вызванного высотой, открытым пространством и новизной обстановки. Различные воздействия способны сдвигать баланс пребывания животного в «открытых»-«закрытых» рукавах в ту или иную сторону, демонстрируя соответственно анксиолитические/анксиогенные эффекты [67].

Установка для проведения теста представляет собой конструкцию из перекрещенных пар рукавов – двух закрытых (безопасная зона) и двух открытых (расцениваются животным как потенциально-опасные места). Длина каждого рукава составляет 45 см, ширина – 10 см, место перекреста рукавов образует открытую площадку в форме квадрата со стороной 10 см. Животное помещается на пересечении закрытых и открытых рукавов – в центр лабиринта. Время тестирования: 10 минут (600 сек). Регистрируемые показатели: время пребывания в закрытых и открытых рукавах, число заходов в открытые и закрытые рукава.

В качестве интегрального показателя, характеризующего наличие тревожных расстройств, использовали индекс тревожности (ИТ), вычисляемый по следующей формуле [114]:

$$1 - \left[\frac{\text{Общее время в открытых рукавах}}{\text{Общее время теста}} + \frac{\text{Число заходов в открытый рукав}}{\text{Общее число заходов в открытый и закрытый рукава}} \right] \quad (1)$$

Для определения возможности распределения крыс на фенотипические группы по индексу тревожности был проведен двухэтапный кластерный анализ с автоматическим определением числа кластеров. Проведенный анализ показал, что по ИТ крысы распределяются на две фенотипические группы: «чувствительные к ПТСР» (ИТ $>0,8$) и «резистентные к ПТСР» (ИТ $<0,8$) [113]. Таким образом, сравнительному анализу подвергались следующие группы:

- 1) Группа «Контроль» – интактные животные,
- 2) Группа «ПС» (психотравматический стресс) – общая выборка животных, подверженных ХПВ,
- 3) Группа «ПТСРч» или «ПТСР-чувствительные» – животные, подверженные предаторному стрессу и демонстрирующие тревожную симптоматику,
- 4) Группа «ПТСРр» или «ПТСР-резистентные» – животные, подверженные предаторному стрессу и не проявляющие тревожной симптоматики.

2.2.1.2 – Исследование поведенческих реакций в ответ на предъявление «запаха хищника». Активная и пассивная оборонительные реакции

Непосредственно в момент действия предаторного стресса фиксировали факт наличия или отсутствия поведенческих актов в ответ на стимул. При этом учитывали:

- 1) реакции страха – замирания во время контакта с запахом кошки,
- 2) исследовательские реакции, т.е. обнюхивания чашки Петри с кошачьей мочой,
- 3) реакции избегания стимула, проявлявшиеся в закапывании чашки Петри кошачьей мочой вглубь подстилки,
- 4) реакции бесстрашия, когда крысы запрыгивали на чашку со стимулом,
- 5) проявления агрессии, когда крысы пытались разорвать марлю, покрывавшую чашку Петри (рисунок 2).

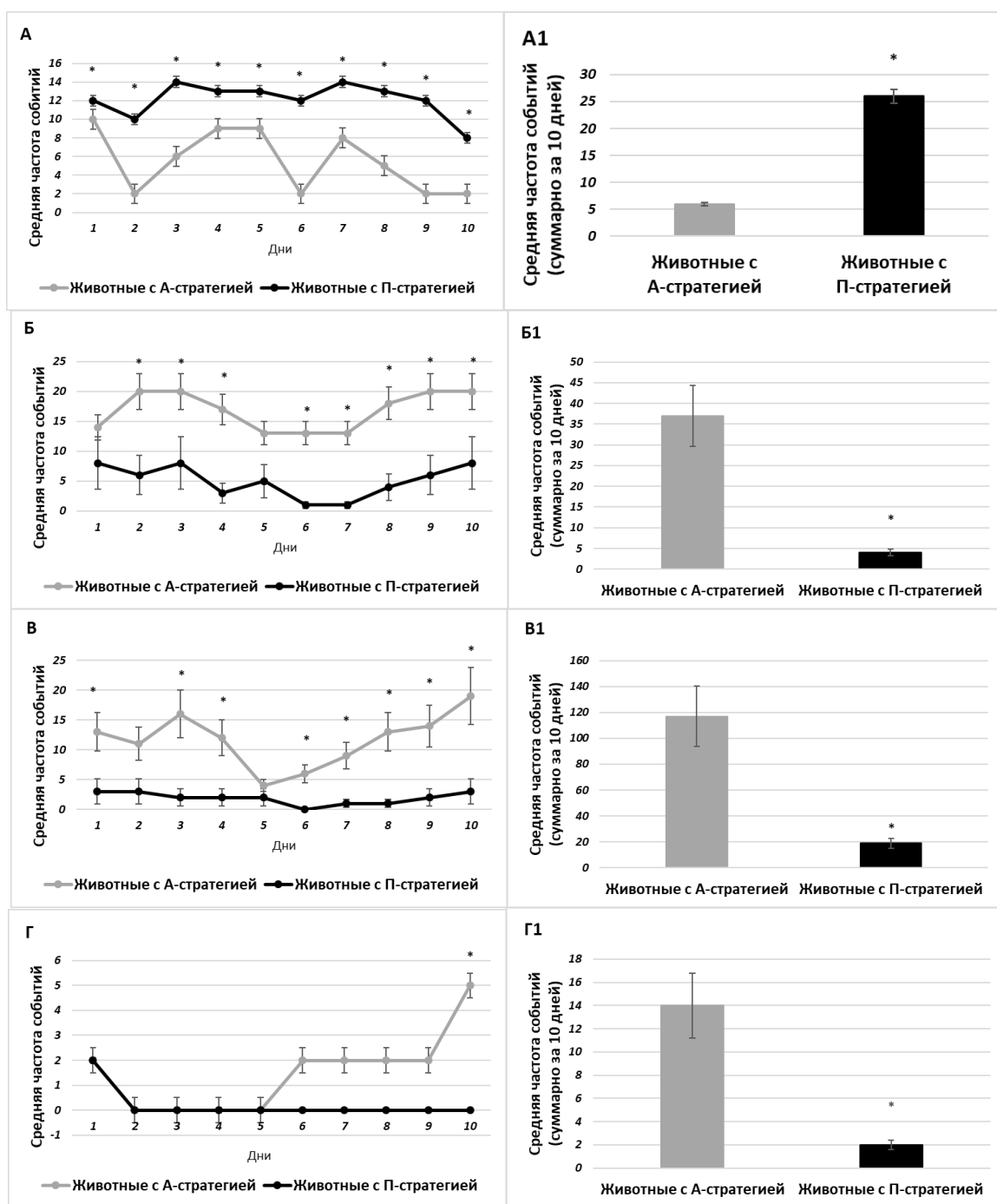


Рисунок 2 – Частота некоторых поведенческих реакций у животных с различными копинг-стилями в ответ на предъявление стимула

Примечание к рисунку 2:

рисунок А/А1 – средняя частота встречаемости реакции «замирание» у животных с различным стилем поведения ежедневно (А) / суммарно за 10 дней (А1),

Б/Б1 – средняя частота встречаемости реакции «обнюхивание стимула» у животных с различным стилем поведения ежедневно (Б) / суммарно за 10 дней (Б1),

В/В1 – средняя частота встречаемости реакции «подъем на стимул» у животных с различным стилем поведения ежедневно (В) / суммарно за 10 дней (В1),

Г/Г1 – средняя частота встречаемости реакции «закапывание стимула» у животных с различным стилем поведения ежедневно (Г) / суммарно за 10 дней (Г1).

** - статистически значимое отличие между группами сравнения, $p < 0,05$*

По характеру поведенческого реагирования на хроническое действие predatorного стресса животные разделились на два фенотипа. Первый фенотип характеризовался доминированием пассивно-оборонительных реакций с преобладанием реакции страха (П-стратегия). Для второго фенотипа были характерны активно-оборонительные поведенческие реакции в виде исследовательской деятельности, бесстрашия и агрессивности в отношении стимула. Таким образом, были сформированы следующие группы:

- 1) Группа «Контроль» – интактные животные,
- 2) Группа «ПС» – животные, подверженные ХПВ,
- 3) Группа «Животные с А-стратегией» – животные, демонстрирующие активно-оборонительные поведенческие реакции в ответ на действие predatorного стресса,
- 4) Группа «Животные с «П-стратегией» – животные, демонстрирующие пассивно-оборонительные поведенческие реакции в ответ на действие predatorного стресса.

2.2.2 – Оценка метаболического статуса организма

В качестве модели оценки метаболического статуса организма был использован тест «гексеналовый сон». Данный тест способствует выявлению фенотипических групп по активности изоферментов цитохрома P450.

Гексенал вводили животным внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг. Время сна оценивали с момента потери рефлекса переворачивания до момента его восстановления.

Для определения возможности распределения крыс на фенотипические группы был проведен двухэтапный кластерный анализ с автоматическим определением числа кластеров. Проведенный анализ показал, что по времени «гексеналового сна» крысы распределяются на две фенотипические группы: «быстрые» (продолжительность сна менее 15 минут) и «медленные»

(продолжительность сна более 15 минут). Далее фенотипированные животные были разделены на группы для проведения эксперимента:

- 1) «Контроль быстрые метаболизеры (БМ)»,
- 2) «Контроль медленные метаболизеры (ММ)»,
- 3) «ПТСР быстрые метаболизеры (БМ)»,
- 4) «ПТСР медленные метаболизеры (ММ)».

Хроническое психотравматическое воздействие (см. п.2.1) начинали спустя 30 суток после разделения животных по типу метаболизма (рисунок 3).

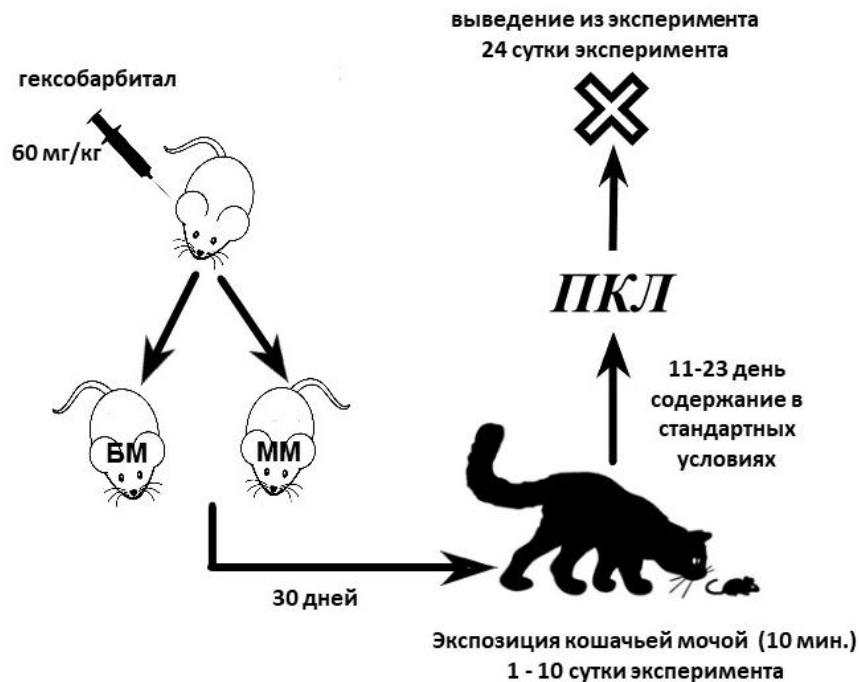


Рисунок 3 – Схема эксперимента при делении животных по интенсивности микросомального окисления

Примечание: Животных фенотипировали по скорости микросомального окисления с помощью теста «гексеналовый сон», через 30 суток проводилась хроническое психотравматическое воздействие (экспозиция кошачьей мочой в течение 10 дней по 10 минут), с 11 по 23 сутки животные содержались в стандартных условиях, на 24 сутки проводился тест «приподнятый крестообразный лабиринт», а затем животные выводились из эксперимента.

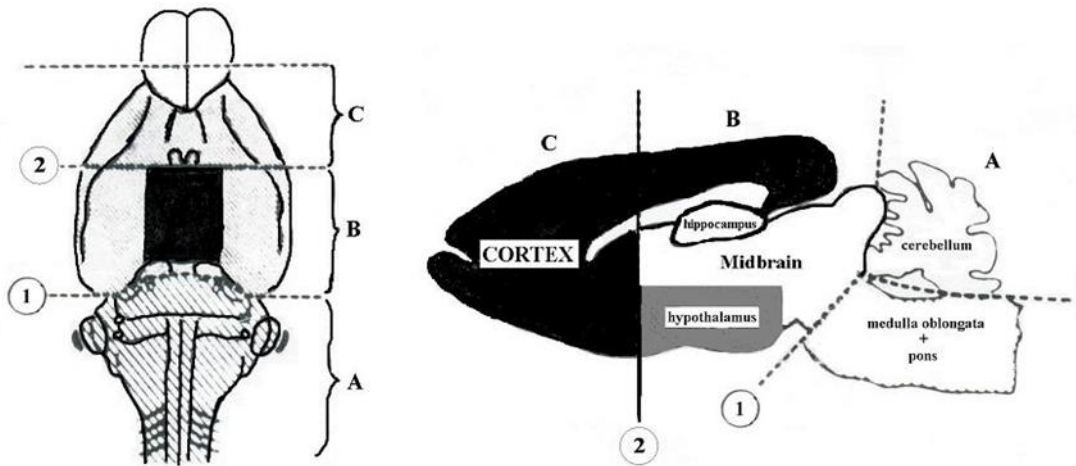


Рисунок 4 - Выделение различных отделов головного мозга крыс

Примечание: изначально производилось деление головного мозга на три доли, обозначенные на схеме соответственно «А», «В» и «С» по линиям 1 и 2. Далее выделяли кору головного мозга (cortex), гипоталамус (hypothalamus), средний мозг (midbrain), гиппокамп (hippocampus), мозжечок (cerebellum) и продолговатый мозг вместе с мостом (medulla oblongata + pons).

2.2.3. Выделение структур головного мозга крыс

Иссечение отделов головного мозга проводили согласно рекомендациям, изложенным в работе Glowinski J., Iversen L.L. [177], а также согласно данным «Атласа мозга крысы в стереотаксических координатах» [338]. Иссекали следующие области: префронтальную кору, гипоталамус, стриатум, гиппокамп, средний мозг, продолговатый мозг, варолиев мост, мозжечок. (рисунок 4).

2.3 – Лабораторные методы исследования

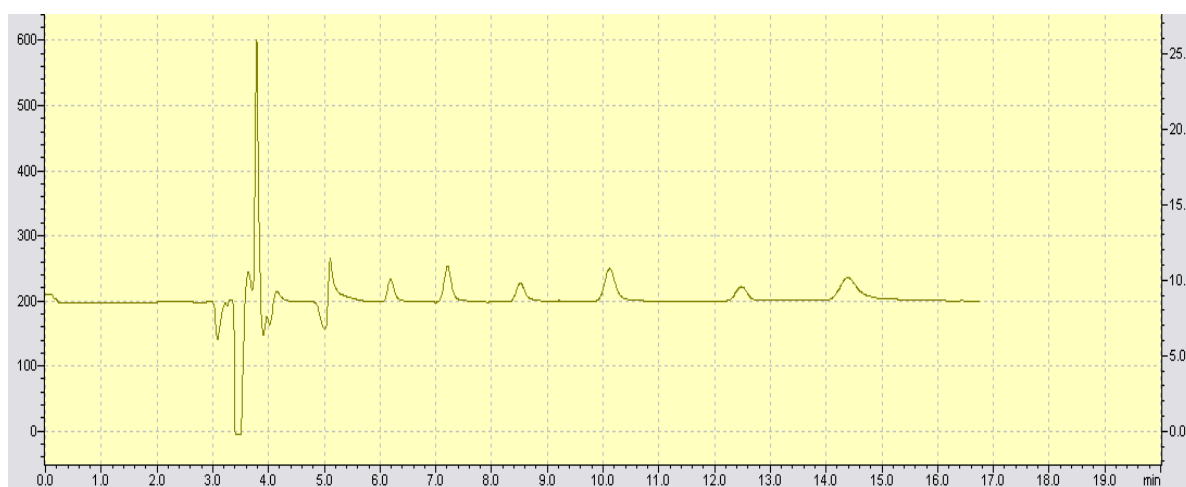
2.3.1 – Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

2.3.1.1 – Определение моноаминов и их метаболитов в отделах головного мозга крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Образцы ткани гомогенизировали в 0,1М хлорной кислоте и центрифугировали при 10000g и +4⁰C в течение 30 минут. Супернатант отбирали и фильтровали через шприцевой фильтр с размером пор 0,2 мкм (Whatman,

США). На анализ брали 20 мкл образца. ВЭЖХ проводили в изократических условиях с использованием обращённо-фазовой колонки (длина алкильной цепи C_{18}) с последующей электрохимической детекцией. Количественное определение уровня моноаминов проводили с применением метода внешнего стандарта. Состав подвижной фазы: 75мМ фосфатный буфер, содержащий 2мМ лимонной кислоты ($pH = 4,6$); 0,1 мМ октансульфоновой кислоты и 15% ацетонитрила (V/V). Электрохимическая детекция осуществлялась стеклоуглеродным электродом при +700 мВ. Количество моноаминов в образце выражали в пг/мг ткани.

Ниже представлены хроматограммы смеси внешних стандартов в концентрации 5 нг/мл (рисунок 5) и пример хроматограммы, полученной при анализе содержания моноаминов в гомогенате клеток стриатума крысы контрольной группы (рисунок 6).



**Рисунок 5 – Хроматограмма смеси внешних стандартов
в концентрации 5 нг/мл**

Примечание: Порядок выхода стандартов после пика ввода, заканчивающегося на 5-ой минуте: норадреналин, дофамин, 3,4-диоксифенилуксусная кислота, 5-оксииндолилуксусная кислота, серотонин, гомованилиновая кислота.

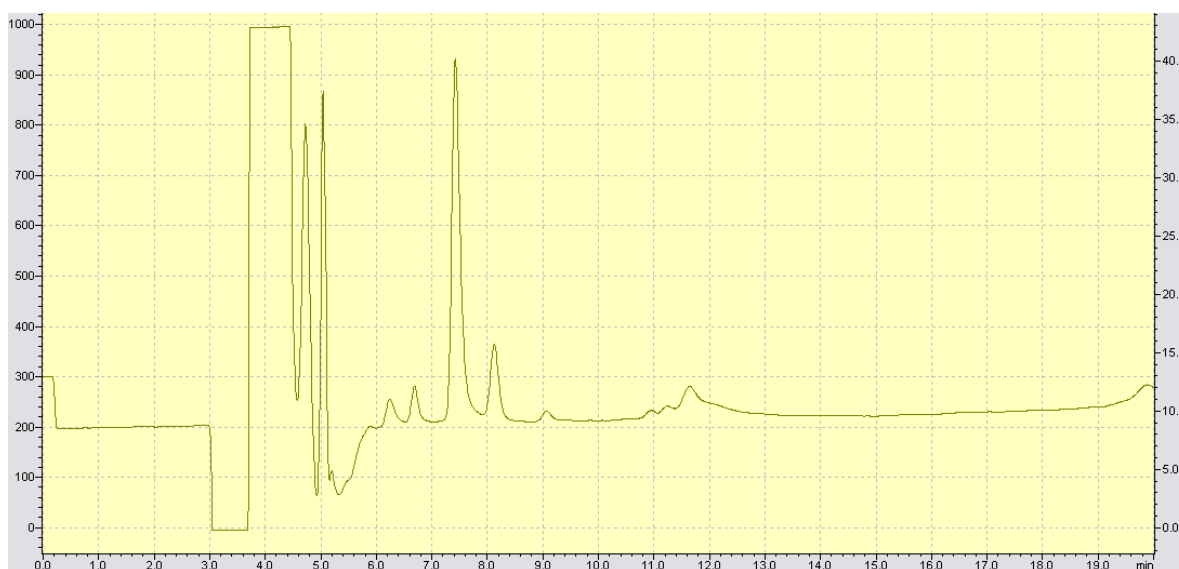


Рисунок 6 – Пример хроматограммы, полученной при анализе содержания моноаминов в гомогенате клеток стриатума крысы контрольной группы

Примечание: Порядок выхода стандартов после пика ввода, заканчивающегося на 5-ой минуте: норадреналин, дофамин, 3,4-диоксифенилуксусная кислота, 5-оксииндолилуксусная кислота, серотонин, гомованилиновая кислота.

Скорость обмена серотонина была рассчитана по следующей формуле, согласно [402]:

$$\text{Скорость обмена серотонина} = [5\text{-ГИУК}] / [\text{серотонин}], \quad (2)$$

где 5-ГИУК – концентрация 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

Скорость обмена дофамина рассчитывалась по следующей формуле, согласно [402]:

$$\text{Скорость обмен дофамина} = ([\text{ГВК}] + [\text{ДОФУК}]) / [\text{Дофамин}], \quad (3)$$

где ГВК – концентрация гомованилиновой кислоты, ДОФУК – концентрация диоксифенилуксусной кислоты.

2.3.1.2 – Определение кортикостероидных гормонов в плазме крови и надпочечниках крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Стандарты

Стандартные растворы кортикостероидов (1 мг/мл) готовили на этиловом спирте (кортикостерон (4-прегнен-11 β , 21-диол-3,20-дион) и 11-дегидрокортикостерон (21-гидроксипрегн-4-ен-3,11,20-трион), Koch-Light Laboratories Ltd, Великобритания). Рабочие растворы кортикостероидных гормонов в концентрации от 2 до 50 нг/мкл готовили из стандартных растворов путем соответствующего разбавления этиловым спиртом.

Подготовка образцов

Плазму крови очищали от липидов гексаном, экстрагировали из нее хлороформом кортикостероидные гормоны, органический слой упаривали в токе азота при 40°C, остаток растворяли в элюенте и раствор использовали для ВЭЖХ. После проведения хроматографического анализа вычисляли отношение площадей пиков кортикостероидных гормонов к площади пика внутреннего стандарта и по калибровочным графикам, которые строили индивидуально для каждого исследуемого гормона, определяли количество кортикостероидных гормонов в нг на 1 мл плазмы крови (нг/мл).

Надпочечник отделяли от жировой ткани, взвешивали на торсионных весах, переносили в стеклянный гомогенизатор, находящийся в ледяной ванне, приливали 1,0 мл охлажденного ацетона (ч.д.а.) и тщательно растирали до полного измельчения. После центрифугирования супернатант упаривали. Хроматографический анализ и количественное определение гормонов проводили, как описано выше. В надпочечниках определяли содержание дезоксикортикостерона, 11-дегидрокортикостерона, кортикостерона и альдостерона в нг на мг ткани надпочечника (нг/мг).

Определение кортикостероидных гормонов

Определение кортикостероидных гормонов в плазме крови и надпочечниках крыс проводили методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В работе использовали хроматограф "Милихром-1" (НПО "Научприбор", г. Орел), оснащенный хроматографической колонкой из нержавеющей стали размером 2x62 мм, упакованной сорбентом Силасорб С₁₈ (сф, 5 мкм). В качестве элюента использовали градиент ацетонитрила в воде от 30 до 55 %. Скорость подачи элюента составила 100 мкл/мин. Для детектирования гормонов использовали длины волн – 240 и 260 нм. Обработку хроматографической информации проводили с использованием программы CHROM (ЗАО Институт хроматографии "ЭкоНова", Новосибирск). Идентификацию гормонов осуществляли, сравнивая времена удерживания и спектральные отношения эндогенных кортикостероидных гормонов и синтетических препаратов.

Хроматографическое разделение смеси стандартов при указанных выше условиях элюирования приведено на рисунке 7.

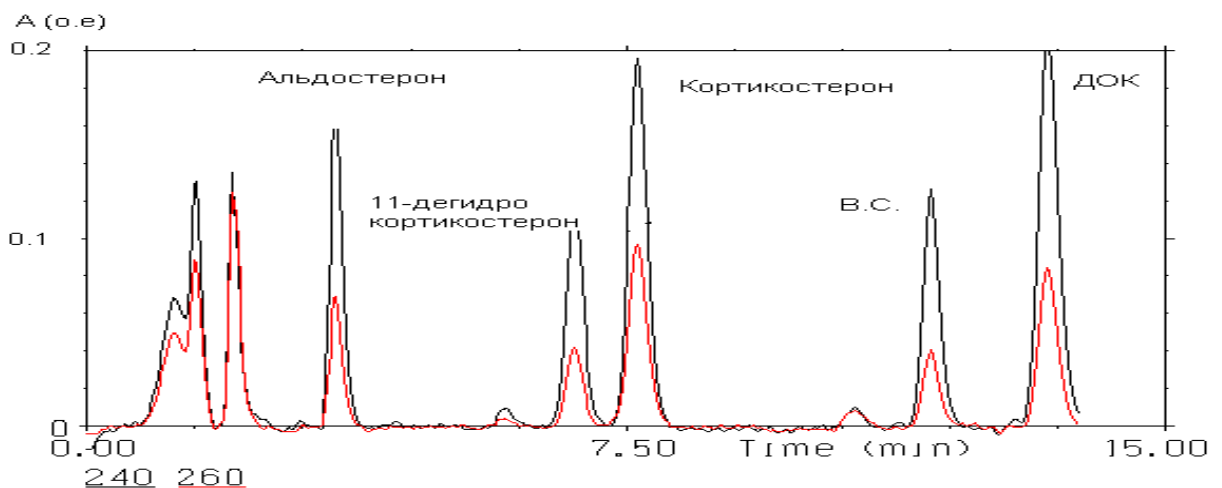


Рисунок 7 – Хроматографическое разделение смеси кортикостероидных гормонов

Примечание: черная линия - поглощение при 240 нм, красная линия – поглощение при 260 нм, в.с. – внутренний стандарт, ДОК – 11-дезоксикортикостерон. По оси абсцисс – поглощение (A) в относительных единицах (о.е.), по оси ординат – время в мин.

2.3.1.3 – Определение активности фермента 11 β ГСДГ в гомогенатах коры почек и ткани печени [107]

Активность фермента 11 β ГСДГ в гомогенатах коры почек и ткани печени определяли с использованием метода [107].

Кусочки коркового вещества почек 25–30 мг или печени взвешивали и помещали в охлаждаемый стеклянный гомогенизатор. Далее в образец вносили 1 мл 20 мМ трис-НСl буфера, рН 8,3, содержащего 5 мМ Mg(CH₃COO)₂, 30 мМ KCl, 250 мМ сахарозы и 0,5% Triton X-100 и тщательно гомогенизировали. Полученный гомогенат центрифугировали при 3000 g в течение 15 мин при 4°C, отбирали супернатант, который использовали для дальнейшего анализа.

В пробирку вносили 100 мкл супернатанта и инкубировали в течение 60 мин при 37°C в присутствии 0,2 М кортикостерона и 1,5 мМ НАДФ в 0,1 М Na-фосфатном буфере рН 8,5. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл ацетонитрила. Затем инкубационную смесь центрифугировали. 8 мкл полученного супернатанта анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе «Милихром-1» (Научприбор, Россия), оснащенный хроматографической колонкой из нержавеющей стали размером 2x62 мм, упакованной сорбентом Силасорб C₁₈ SPH (5 мкм). В качестве элюента использовали градиент ацетонитрила в воде от 30 до 55 %. Скорость подачи элюента составила 100 мкл/мин.

Для детектирования гормонов использовали длины волн – 240 и 260 нм. Обработку хроматографической информации проводили с использованием программы CHROM (ЗАО Институт хроматографии “ЭкоНова”, Новосибирск). Активность фермента выражали в нмоль 11-дегидрокортикостерона, образованного за 1 минуту в 1 грамме ткани (нмоль·/ мин⁻¹· г⁻¹).

2.3.2 – Методы количественного определения цитохромов и оксидоредуктазной активности

2.3.2.1 – Выделение микросом печени

Микросомальную фракцию печени выделяли путем дифференциального центрифугирования постмитохондриального супернатанта по методу И.И. Карузиной и А.И. Арчакова [17]. Гомогенат печени центрифугировали при 9000 g при 4°C в течении 15 минут для того, чтобы осадить неразрушенные клетки, клеточные мембраны, ядра и пр. Супернатант повторно центрифугировали при 105000g в течении 1 ч. Осадок ресуспензировали в 0,1 М Tris-HCl-буфере при pH 7,4.

2.3.2.2 – Определение содержания цитохромов b₅ и P450 в микросомах печени [17]

Содержание цитохромов b₅ и P450 определяли традиционным методом Omura T., Sato R, 1964 [17]. Содержание цитохрома P450 определяли путем измерения разницы в поглощении комплекса восстановленного гемопротейда с окисью углерода между максимумом при 450 нм и минимумом при 490 нм с использованием коэффициента молярной экстинкции 91 см⁻¹х mM⁻¹.

Содержание цитохрома b₅ определяли путем измерения разницы в поглощении окисленной и восстановленной форм (ОП 408 – 428) с использованием коэффициента молярной экстинкции 165 см⁻¹х mM⁻¹. Для восстановления гемопротейда в правую кювету добавляли несколько кристаллов дитионита.

2.3.2.3 – Определение НАДФН:2,6-ДХФИФ-редуктазной активности микросом печени [17]

Определение НАДФН:2,6-ДХФИФ-редуктазной активности проводили по общепринятому методу И.И. Карузиной и А.И. Арчакова [17]. Инкубационную

смесь объемом 3 мл, содержащую 100 мкМ НАДФН, 40 мкМ 2,6-ДХФИФ, 100 мМ трис-НСI буфер (рН 7,4) и около 50 мкг белка микросом. Скорость восстановления 2,6-ДХФИФ регистрировали на спектрофотометре при длине волны $\lambda = 600$ нм в течении 3 мин. Расчет активности НАДФН:2,6-ДХФИФ-редуктазы проводили с использованием коэффициента молярной экстинкции окисленного 2,6-ДХФИФ, который равен 21×10^3 см⁻¹. Конечный результат выражали в нмоль/мг белка/мин.

2.3.2.4 – Определение общего содержания белка в исследуемом материале

Определение общего содержания белка в исследуемом материале производили микробиуретовым методом [19, 39].

В пару пробирок вносили равные количества изучаемого образца и добавляли по 2 мл 3 % раствора щелочи. Затем в одну пробирку добавляют 0,2 мл реактива Бенедикта, а в другую - равный объем воды. Не менее чем через 10 минут измеряли оптическое поглощение "окрашенной" пробы (с реактивом Бенедикта) против "бесцветной" пробы (куда добавляли воду).

Спектрофотометрию проводили при 330 нм в кюветах толщиной 1 см. Аналогичным образом готовили контрольную пробу. Расчет производили следующим способом: Среднюю величину экстинкции контроля вычитали из оптического поглощения белоксодержащей пробы. Полученную разность использовали для расчета содержания белка с использованием калибровочной кривой.

2.3.3 – Метод твердофазного иммуноферментного анализа

Определение содержания АКТГ, ТТГ, Т3, Т4, 6 β -гидрокортикостерона альдостеронсинтазы, 11 β -гидроксилазы, П-6, П-4 в биологических жидкостях производилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «АСТН», «ТТН», «Т3», «Т4», «HSD11b1»,

«Corticosterone», «CYP11b1» (ELISA kit, Cloud-Clone Corp., США), 6 β -гидроксицортикостерона (ELISA kit, Blue Gene Biotech, Shanghai, Китай), микропланшетного ридера Infinite F50, вошера для планшет PW40 (BioRad), шейкера-инкубатора для планшет PST-60HL (BioSan, Латвия).

2.3.4 – Определение белков теплового шока HSP70 методом вестрн-иммуоблоттинга

Головной мозг животного гомогенизировали в лизис-буфере, pH = 7,4 (1:6), состоящем из 10 mM HEPES, 0,1 mM EDTA, 0,32 mM сахарозы и коктейля протеаз (2,5 мкг/мл антипаина, 2,5 мкг/мл лейпептина, 1,74 мкг/мл пепстатина А, 0,95 мкг/мл апротинина) – 10 мкл коктейля на 1 мл лизис-буфера, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Гомогенаты инкубировали 15 мин при 4-8°C, а затем центрифугировали при 4°C в течение 25 мин при 13000 об/мин.

Концентрацию белка определяли спектрофотометрически с использованием реагента Брэдфорда (Bioquant Protein, Merck, Дармштадт, Германия).

Неочищенный гомогенат белка (100 мкг) нагревали в течение 7 мин при 96°C и затем загружали в градиентный гель (4-12%) додецилсульфата натрия-трис (гидроксиметил) аминометанглицин-глицин-полиакриламид. Белки переносили электрофоретически на мембраны из поливинилидендифторида, блокировали 5% обезжиренным сухим молоком и инкубировали в течение ночи при 4°C с поликлональными козьими антителами против HSP70 (Santa Cruz Biotechnology, Санта-Крус, Калифорния, США). Лизат клеток HeLa использовали в качестве положительного контроля для белка HSP70 (Santa Cruz Biotechnology, Санта-Крус, Калифорния, США). HSP70 были обнаружены с помощью вторичных козьих антител (выработанных против иммуноглобулинов кролика), конъюгированных с пероксидазой хрена (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), и реагентами ECL (Amersham, Buckinghamshire, UK). Блоты сканировали (Bio-Rad, Hercules, Калифорния, США), а оптическая плотность полос белка квантифицировались с использованием программного обеспечения

Adobe Photoshop для оценки содержания HSP70. Денситометрия иммуноблотов была нормализована по актину.

2.3.5 – Оценка показателей морфофункционального состояния надпочечников

Левые надпочечники фиксировали в жидкости Буэна, заливали в парафин. Гистологические экваториальные срезы надпочечников толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При помощи морфометрической программы AxioVision на микрофотографиях, полученных с помощью микроскопа AxioPlan 2 imaging, производили на каждом срезе 10 измерений толщины функциональных зон коркового вещества и диаметра кариона эндокриноцитов.

Рассчитывали индекс функциональной активности адренокортикоцитов каждой зоны по формуле:

$$\text{ИФА} = (\text{ТФЗ} * \text{СДК}) / 100 \quad (4)$$

где ТФЗ – толщина функциональной зоны, СДК – средний диаметр кариона, рассчитанный по формуле: $\sqrt{\text{Мин} * \text{Макс}}$.

2.3.6 – Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t-тест), однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (Turkey test) с предварительной проверкой выборки на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилкса). В случае ненормального характера распределения данных статистически значимые отличия определялись с использованием критериев непараметрической статистики. Статистические взаимосвязи изучали при помощи корреляционного анализа с

расчётом коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона. Результаты во всех таблицах в случае нормального распределения представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), при ассиметричном распределении – в виде медианы и межквартильного размаха.

ГЛАВА 3 – ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ У ЖИВОТНЫХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И РЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПА В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Каждый человек в своей жизни постоянно переживает различные стрессовые события. 50-84% населения за всю жизнь испытывают по крайней мере одно травматическое событие [69, 212]. В некоторых случаях острые или хронические стрессоры приводят к развитию отсроченных дистрессорных состояний, например, к посттравматическому стрессовому расстройству или другой психопатологии, однако большинство людей устойчивы к таким воздействиям. Стрессоустойчивость — это способность организма успешно адаптироваться к действию стрессоров [104, 153]. В последнее десятилетие все больше исследований посвящены пониманию механизмов, лежащих в основе стрессоустойчивости ПТСР. Многочисленные работы показали влияние нейрохимических, эндокринных, эпигенетических факторов и их взаимодействий в развитие устойчивости [213]. Но, несмотря на огромные достижения в изучении этого явления, остается еще множество вопросов, среди которых особенности работы ГАС и нейромедиаторного обмена в структурах головного мозга у устойчивых и восприимчивых индивидуумов.

3.1 – Особенности поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

На основании величины индекса тревожности (ИТ) животные, подвергшиеся хроническому психотравматическому воздействию (ХПВ), были разделены на две группы:

- 1) группа «ПТСРч» или «ПТСР-чувствительные» – животные, у которых развилось ПТСР-подобное состояние,
- 2) группа «ПТСРр» или «ПТСР-резистентные» – животные устойчивые к хроническому психотравматическому воздействию.

Выявлено, что на 14 сутки после окончания воздействия к группе «ПТСРч» относится 38% животных, к группе «ПТСРр» – 62%, тогда как через 30 суток среди общей выборки 60% приходится на «ПТСРч» животных и 40% на «ПТСРр» крыс.

3.1.1 – Особенности поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатели поведенческих реакций животных спустя 14 суток после завершения ХПВ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=53	ПС n=102	ПТСРч n=39	ПТСРр n=63
Индекс тревожности	0,69±0,10	0,76±0,11 *	0,85±0,04 *	0,71±0,10 #
Количество заходов в закрытые рукава	6,9±3,6	6,2±2,3	6,6±2,8	6,0±3,1
Количество заходов в открытые рукава	4,5±1,7	3,0±0,9 *	2,0±0,9 *	3,7±1,7 #
Время пребывания в закрытых рукавах, сек	453±110	511,2±79 *	550±18 *	487±83 #
Время пребывания в открытых рукавах, сек	147±109	88,8±78,8 *	49,8±34,7 *	111±81 #

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

В общей выборке животных (группа «ПС»), подверженных хроническому предаторному стрессу, ИТ был на 10% выше, чем у контроля ($p < 0,0001$).

Односторонний дисперсионный анализ показал значительные различия по ИТ при делении на фенотипы ($F_{2,152} = 27,78$; $p < 0,0001$). В группе «ПТСРч» ИТ был увеличен на 23% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и на 16% по сравнению с группой «ПТСРр» ($p < 0,001$). Установлено, что ИТ резистентных к ПТСР животных существенно не отличался от значений контрольной группы.

Экспериментальные группы значительно отличались друг от друга по времени пребывания в закрытых и открытых рукавах ПКЛ. Для группы «ПС» время, проведенное в открытых рукавах, было снижено на 37% ($p < 0,001$), тогда как время пребывания в закрытых рукавах увеличилось на 11% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Деление животных на фенотипы позволило выявить межгрупповые отличия по времени пребывания в закрытых ($F_{2,114} = 12,45$; $p < 0,0001$) и открытых рукавах ($F_{2,114} = 14,48$; $p < 0,0001$) ПКЛ. Для группы «ПТСРч» отмечено снижение времени пребывания в открытых рукавах на 70% ($p < 0,001$) относительно контрольных животных, и на 63% по сравнению с группой «ПТСРр» ($p = 0,001$). Соответственно у ПТСРч животных время, проведенное в закрытых рукавах, было на 20% больше, чем у контрольных ($p < 0,05$), и на 15% больше, чем у крыс из группы «ПТСРр» ($p < 0,001$). Время, проведенное в закрытых и открытых рукавах, существенно не отличалось между контрольными и устойчивыми к стрессовому воздействию животными из группы «ПТСРр».

В общей выборке стрессированных животных (группа «ПС») количество выходов на открытые рукава было достоверно ниже на 31% по сравнению с контролем ($p < 0,005$).

При делении стрессированных животных на фенотипические группы выявлены различия по показателю «выходы в открытые рукава» ($F_{2,114} = 13,45$; $p < 0,01$). Данный показатель был снижен у крыс чувствительных к ПТСР (группа «ПТСРч») на 55% по сравнению с контролем ($p = 0,001$) и на 45% по сравнению с животными резистентными к хроническому психотравмирующему воздействию

(группа «ПТСРр») ($p = 0,001$). Количество выходов в открытые рукава не отличалось между «ПТСРр» и контрольной группой.

Количество выходов в открытые рукава ПКЛ не отличалось между группами «ПС» и «Контроль». Деление стрессированных животных на фенотипы также не выявило достоверных отличий по количеству заходов в закрытые рукава лабиринта ($F_{2,114} = 0,934$; $p > 0,05$).

При анализе группы «ПТСРч» были выделены животные с наиболее ярко выраженной тревожной симптоматикой ($ИТ > 0,85$), свидетельствующей о развитии психопатологии. Процент животных с ПТСР-подобным состоянием среди группы «ПТСРч» на 14 сутки составил 44%.

3.1.2 – Особенности поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

В данной экспериментальной серии был проведен анализ поведенческой активности животных через 30 суток после завершения последнего стрессорного эпизода. Результаты поведенческого теста ПКЛ приведены в таблице 4.

Сравнение общей выборки животных (группа «ПС») с контролем не выявило достоверных отличий по индексу тревожности.

При делении стрессированных животных на фенотипы статистический анализ показал наличие достоверных отличий по индексу тревожности между исследуемыми группами животных ($F_{2,77} = 27,52$; $p < 0,0001$). ИТ у животных, подверженных ХПВ (группа «ПТСРч»), был на 11% выше по сравнению с контролем ($p = 0,0001$) и на 24% по сравнению с животными группы «ПТСРр» ($p = 0,0001$). Следует отметить, что ИТ животных, устойчивых к хроническому стрессу («ПТСРр»), был ниже на 10% относительно контроля ($p = 0,0008$).

Для группы «ПС» время, проведенное в открытых и закрытых рукавах, статистически не отличалось от контроля.

Таблица 4 – Характеристика поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=40	ПС n=40	ПТСРч n=24	ПТСРр n=16
Индекс тревожности	0,78±0,01	0,75±0,02	0,83±0,01 *	0,63±0,02 * #
Количество заходов в закрытые рукава	7,35±0,43	5,55±0,52 *	7,92±0,38	2,00±0,29 * #
Количество заходов в открытые рукава	2,8±0,23	2,55±0,18	2,58±0,22	4,50±0,58
Время пребывания в закрытых рукавах, сек	509,0±11,91	528,50±10,58	551,67±6,73*	493,75±22,13 #
Время пребывания в открытых рукавах, сек	91,0±11,91	71,50±10,58	48,33±6,73*	106,25±22,13 #

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч»*

При делении стрессированных животных на фенотипы обнаружены статистически значимые различия по времени пребывания в закрытых ($F_{2,77} = 4,2$; $p = 0,018$) и открытых ($F_{2,77} = 4,2$; $p = 0,018$) рукавах крестообразного лабиринта. При этом у крыс, чувствительных к ПТСР, наблюдалось повышение времени пребывания закрытых рукавах как по сравнению с контролем ($p = 0,04$), так и по сравнению с резистентными к ПТСР животными ($p = 0,02$). При этом между устойчивыми животными и контролем отсутствовали статистически значимые различия ($p = 0,45$).

У животных группы «ПТСРч» было снижено время пребывания в открытых рукавах ПКЛ на 47% по сравнению с контролем ($p = 0,04$) и на 54% по сравнению с резистентными к ПТСР животными ($p = 0,02$). При этом между устойчивыми животными («ПТСРр») и контролем отсутствовали статистически значимые различия по значению этого показателя теста. Таким образом, крысы, чувствительные к ПТСР, характеризуются увеличением времени пребывания в закрытых рукавах и снижением времени пребывания в открытых рукавах лабиринта.

Анализ данных показал снижение количества заходов в закрытые рукава лабиринта у животных группы «ПС» по сравнению с контролем ($p = 0,009$). Деление общей выборки стрессированных животных на фенотипы выявило межгрупповые различия по такому показателю, как «количество заходов в закрытые рукава крестообразного лабиринта» ($F_{2,77} = 39,89$; $p < 0,0001$). У резистентных к ПТСР животных снижено количество заходов в закрытые рукава как по сравнению с контролем ($p = 0,0001$), так и по сравнению с чувствительными к ПТСР животными ($p = 0,0001$). Животные группы «ПТСРч» не отличались относительно контроля по значению этого показателя теста.

Хронический предаторный стресс не вызывал статистически достоверных отличий по количеству заходов в открытые рукава лабиринта как при сравнении общей выборки стрессированных животных (группа «ПС») с контролем, так и при делении животных по фенотипам ($F_{2,77} = 0,37$; $p = 0,69$).

При анализе общей выборки к 30 суткам наблюдается тенденция к повышению тревожной симптоматики, хотя логичнее было видеть ее снижение в связи с прошествием большего количества времени после окончания травматического события. Этот факт можно объяснить неравномерным распределением животных с различными фенотипами в отдельных сериях эксперимента.

Среди животных группы «ПТСРч» выделено 38% крыс с наиболее ярко выраженной тревожной симптоматикой ($ИТ > 0,85$), свидетельствующей о развитии психопатологии.

В целом, спустя 30 суток после завершения ХПВ отчетливо видны различия в поведенческих показателях между группами «ПТСРч» и «ПТСРр», а также «ПТСРч» и «Контроль». Эти различия носят однонаправленный характер с данными, полученными через 14 суток после окончания воздействия. Результаты показали заметные различия в поведенческих реакциях между крысами чувствительными к ПТСР и контрольными животными, а также крысами резистентными к ПТСР, в то время как у контрольных крыс и крыс устойчивых к

ПТСР поведенческие показатели были сходными. Очевидно, что группа «ПТСРр» была устойчивой к экспериментальному психотравмирующему воздействию.

3.2 – Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

3.2.1 – Особенности обмена нейромедиаторов в отделах переднего мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Кора головного мозга (неокортекс)

В общей выборке животных спустя 14 дней после завершения предаторного стресса наблюдались изменения по содержанию моноаминов-нейротрансмиттеров в коре головного мозга по сравнению с контролем (таблица 5).

Хронический предаторный стресс вызывал достоверные изменения в содержании норадреналина ($p = 0,005$) и серотонина ($p = 0,02$) по сравнению с контрольной группой. Выявлено, что уровень норадреналина был повышен на 99%, тогда как уровень серотонина снижен на 22,4%. Для животных группы «ПС» характерна статистически недостоверная тенденция к повышению уровня дофамина. Отсутствовали достоверные различия по содержанию метаболитов дофамина (ДОФУК и ГВК) и серотонина – 5-ГИУК.

При разделении животных на фенотипы резистентных (ПТСРр) и чувствительных к ПТСР крыс (ПТСРч) были отмечены статистически значимые различия по содержанию нейротрансмиттеров как по сравнению с контролем, так и между фенотипами.

Обнаружены межгрупповые различия по содержанию норадреналина. Хотя концентрация норадреналина была увеличена как у чувствительных (в 1,9 раз),

так и резистентных (в 2,05 раза) крыс, статистически достоверное отклонение от контроля наблюдалось только у группы «ПТСРр» ($p = 0,03$). Между тем, у групп «ПТСРч» и «ПТСРр» отсутствовали межфенотипические различия по данному показателю. Следовательно, можно предположить, что повышенный уровень норадреналина в коре головного мозга характеризует отдаленные последствия ХПВ как такового, а не фенотипов устойчивых и восприимчивых крыс.

Таблица 5 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в коре головного мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n = 9	ПС n = 10	ПТСРч n = 5	ПТСРр n = 5
Кора головного мозга (неокортекс)				
НА, пг/мг ткани	252 (234,5; 328,5)	670,5 * (282; 740)	643 (235; 780)	712 * (302,5; 755,5)
ДА, пг/мг ткани	593 (535; 692)	669,5 (613; 891)	645 (585; 792,5)	819 (581; 975,5)
ДОФУК, пг/мг ткани	17 (14,5; 20,5)	19,5 (15; 26)	20 (13; 24,5)	19 (16; 28)
ГВК, пг/мг ткани	14 (12,5; 16)	16 (14; 19)	16 (12,5; 21)	16 (10; 20,5)
5-НТ, пг/мг ткани	412 (301; 433)	107 * (85; 133)	238 * (193,5; 275)	344 (284; 382,5)
5-ГИУК, пг/мг ткани	139 (115,5; 149)	280,5 (238; 344)	85 * (57,5; 107)	133 # (103,5; 207)

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

У исследуемых фенотипов животных, подвергнутых ХПВ, не обнаружены статистически значимые различия по содержанию дофамина и его ключевых метаболитов: ДОФУК и ГВК.

По содержанию серотонина в коре обнаружены статистически значимые различия между исследованными фенотипами стрессированных животных и контролем. Выявлено, что содержание серотонина у ПТСРч крыс было ниже на 36%, чем у контроля ($p = 0,004$). При этом отсутствовали статистически

достоверные отклонения по содержанию серотонина между группами «ПТСРр» и «Контроль». Сравнение двух фенотипов между собой не показало статистически достоверных отличий между двумя фенотипами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сниженный уровень серотонина в коре головного мозга наблюдался в основном только у ПТСРч крыс, тогда как у ПТСРр животных был приближен к контрольным значениям.

В неокортексе у исследованных фенотипов, подверженных стрессу животных, обнаружены различия по содержанию 5-ГИУК – основному метаболиту серотонинового обмена. У ПТСРч крыс наблюдалось снижение содержания 5-ГИУК на 40% ($p = 0,03$) по сравнению с контролем и на 45% ($p = 0,02$) по сравнению с ПТСРр крысами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в коре головного мозга ПТСРч крыс сниженный уровень серотонина ассоциирован со сниженным уровнем его метаболизма.

Однако при анализе данных по скорости метаболизма дофамина и серотонина в коре головного мозга достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено (рисунок 8 А и Б).

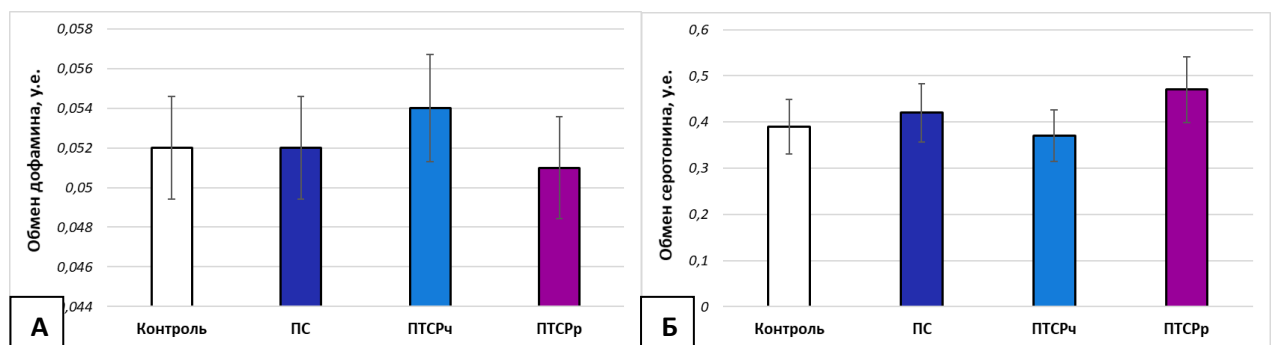


Рисунок 8 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в коре головного мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию.

Гиппокамп

В ответ на действие ХПВ (группа «ПС») в гиппокампе наблюдалось повышение содержания норадреналина на 47% ($p = 0,007$), снижение дофамина на 32% ($p = 0,03$), и серотонина на 31% ($p = 0,04$) по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 6).

В то же время, в гиппокампе были выявлены достоверные различия с контролем по содержанию метаболитов дофамина: уровень ДОФУК был повышен на 52% ($p = 0,04$), а ГВК снижен на 43% ($p=0,00002$). Следует отметить, что содержание 5-ГИУК не претерпело статистически значимых изменений по сравнению с контролем ($p = 0,9$).

Таблица 6 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гиппокампе у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n = 9	ПС n = 10	ПТСРч n = 5	ПТСРр n = 5
Гиппокамп				
НА, пг/мг ткани	650 (400; 772,5)	895 * (800; 1050)	860 * (680; 1025)	900 * (695; 1075)
ДА, пг/мг ткани	530 (440; 575)	409 * (89; 480)	89 * (62,5; 360)	480 # (434; 585)
ДОФУК, пг/мг ткани	260 (200; 310)	343,5 * (247; 550)	550 * (425; 640)	247 # (202,5; 312)
ГВК, пг/мг ткани	190 (165; 210)	85 * (20; 100)	85 * (52,5; 110)	85 * (20; 140)
5-НТ, пг/мг ткани	180 (110; 195)	100 * (75; 150)	860 * (680; 1025)	150 # (105; 195)
5-ГИУК, пг/мг ткани	795 (725; 840)	765 (700; 830)	760 (725; 785)	830 (715; 885)

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

У исследованных фенотипов стрессированных животных были обнаружены достоверные отличия от контроля по содержанию норадреналина. У ПТСРч животных содержание норадреналина повышено на 44% ($p = 0,04$), а у ПТСРр на 50% ($p = 0,02$) по сравнению с контролем. Между исследуемыми фенотипами

стрессированных животных статистически значимых различий по данному показателю не обнаружено ($p = 0,8$). Таким образом, характерное для группы «ПС» повышение содержания норадреналина в гиппокампе проявляется как у чувствительных, так и у резистентных к ПТСР животных.

Исследованные фенотипы стрессированных животных также характеризовались статистически значимыми различиями с контролем по содержанию дофамина и серотонина. Только чувствительные к ПТСР крысы имели сниженный уровень этих нейротрансмиттеров. Так у ПТСРч животных содержание дофамина снижено на 63% ($p = 0,0002$), а серотонина на 54% ($p = 0,004$) по сравнению с контролем. Отклонения показателей этих нейротрансмиттеров у группы «ПТСРр» от контроля статистически недостоверны (дофамин: $p = 0,99$, серотонин: $p = 0,85$). В связи с этим при сравнении групп «ПТСРр» и «ПТСРч» наблюдались межфенотипические различия: у ПТСРр животных содержание дофамина выше в 2,7 раз ($p = 0,0007$), а серотонина – в 2 раза ($p = 0,03$), чем у ПТСРч крыс (таблица 6).

У исследованных фенотипов отмечены статистически значимые изменения содержания основных метаболитов дофамина – ДОФУК и ГВК. У ПТСРч животных содержание ДОФУК было повышено в 2 раза по сравнению с контролем ($p = 0,0002$) и ПТСРр крысами ($p = 0,0003$). Содержание ГВК было снижено на 56,7% у ПТСРч ($p = 0,0009$) и на 57% у ПТСРр крыс ($p = 0,0008$) по сравнению с контролем. Исходя из того, что ДОФУК и ГВК являются компонентами двух различных метаболических путей дофамина, можно прийти к заключению, что MAO-опосредованный путь, метаболизирующий дофамин в пресинаптическом нейроне после его обратного захвата из синаптической щели, активируется только у чувствительных к ПТСР крыс, в то время как супрессия СОМТ-зависимого пути, характерного для утилизации дофамина глиальными клетками в экстраклеточном пространстве, проявляется вне зависимости от принадлежности животного к тому или иному фенотипу.

Установлено, что хроническое психотравмирующее воздействие влияет на скорость обмена дофамина и серотонина в гиппокампе.

При сравнении общей выборки стрессированных животных (группа «ПС») с контролем было обнаружено статистически достоверное повышение скорости обмена серотонина в 1,5 раза ($p = 0,04$) (рисунок 9), тогда как усиление обмена дофамина не достигло статистически значимой разницы ($p = 0,06$) (рисунок 10).

Фенотипирование животных по индексу тревожности позволило выявить наличие межгрупповых различий по скорости обмена серотонина и дофамина.

Скорость обмена серотонина в гиппокампе чувствительных к ПТСР крыс был в 2 раза выше по сравнению с контрольными животными ($p = 0,001$) и в 1,8 раз по сравнению с резистентными к стрессу животными ($p = 0,009$) (рисунок 9).

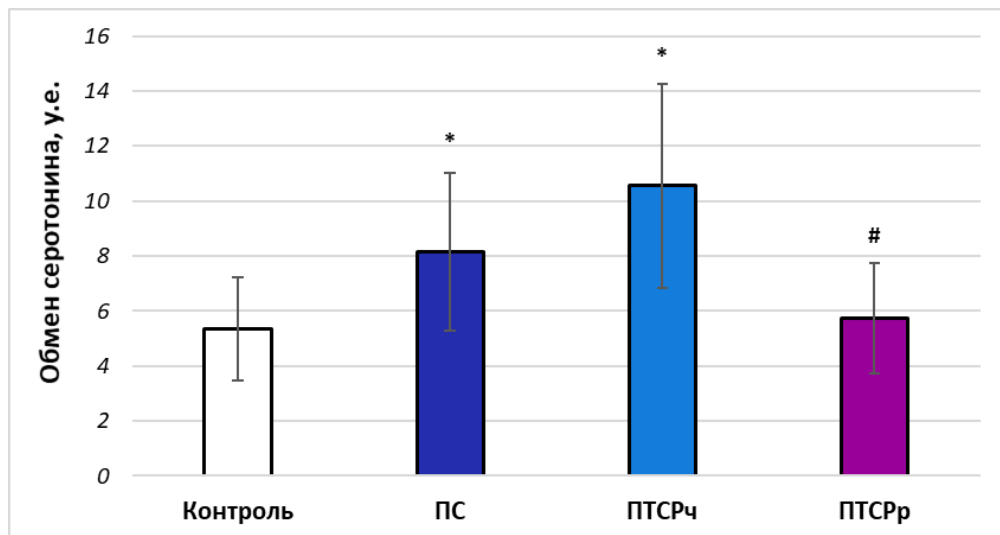


Рисунок 9 – Скорость обмена серотонина в гиппокампе у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

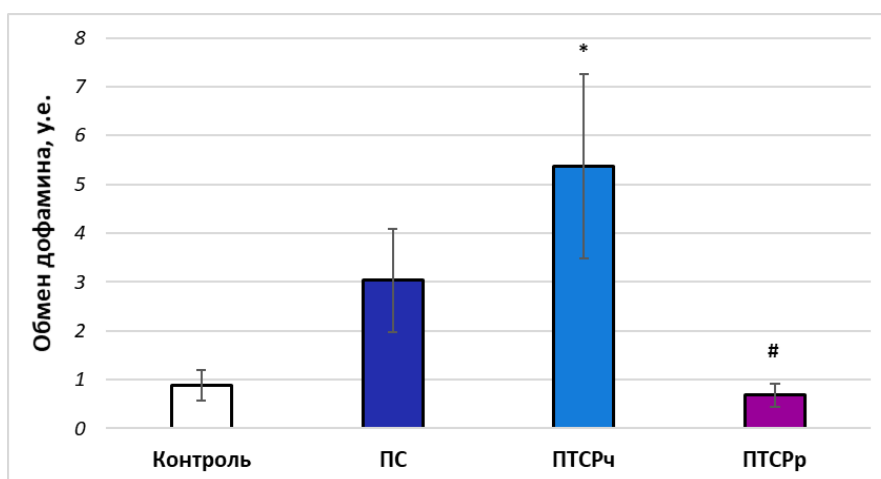


Рисунок 10 – Скорость обмена дофамина в гиппокампе у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Животные, чувствительные к ПТСР, имели скорость обмена дофамина в 6 раз выше, чем животные контрольной группы ($p = 0,0004$) и в 8 раз выше, чем животные группы «ПТСРр» ($p = 0,0006$) (рисунок 10).

Гипоталамус

Эффекты хронического предаторного стресса в отношении содержания моноаминов-нейротрансмиттеров и их метаболитов в гипоталамусе затрагивали только метаболизм дофамина (таблица 7). При этом отсутствовали статистически значимые различия по содержанию норадреналина ($p = 0,69$), а также серотонина ($p = 0,53$) и его метаболита – 5-ГИУК ($p = 0,61$).

В группе «ПС» наблюдалось снижение на 26% уровня дофамина ($p = 0,01$). При этом отсутствовали статистически значимые изменения со стороны его метаболитов: ДОФУК ($p = 0,44$) и ГВК ($p = 0,08$).

Установлены статистически значимые различия между исследуемыми фенотипами и контролем по содержанию дофамина в гипоталамусе. При этом у ПТСРч крыс наблюдалось полуторакратное снижение содержания дофамина ($p = 0,01$) по сравнению с контролем. У ПТСРр крыс данный показатель не

отличался статистически значимо от контроля, а также отсутствовали статистически значимые изменения по сравнению с ПТСРч крысами. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что характерное для группы «ПС» снижение содержания дофамина в гипоталамусе проявлялось только у животных ПТСРч фенотипа. Этот факт может быть полезен в контексте понимания механизмов активации нейроэндокринных сетей у больных ПТСР, поскольку дофаминовая нейротрансмиссия регулирует секрецию гипоталамических рилизинг-гормонов.

Таблица 7 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гипоталамусе у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n = 9	ПС n = 10	ПТСРч n = 5	ПТСРр n = 5
Гипоталамус				
НА, пг/мг ткани	948 (880; 1044,5)	940 (894; 1105)	1080 (1008; 1138)	894 (765; 1023,5)
ДА, пг/мг ткани	475 (405; 500)	360 (268; 420) *	335 (165; 427) *	385 (301; 441,5)
ДОФУК, пг/мг ткани	178 (146,5; 236,5)	198 (159; 235)	223 (154,5; 563)	167 (146,5; 214)
ГВК, пг/мг ткани	105 (97,5; 121)	105 (100; 112)	100 (88,5 131)	105 (104,5; 109)
5-НТ, пг/мг ткани	125 (115; 137)	120 (103; 141)	127 (95,5; 147,5)	104 (103; 129)
5-ГИУК, пг/мг ткани	705 (661,5; 791,5)	732 (640; 823)	759 (636; 833)	726 (676; 777,5)

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

При анализе данных по скорости метаболизма дофамина и серотонина в гипоталамусе достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено (рисунок 11 А и Б).

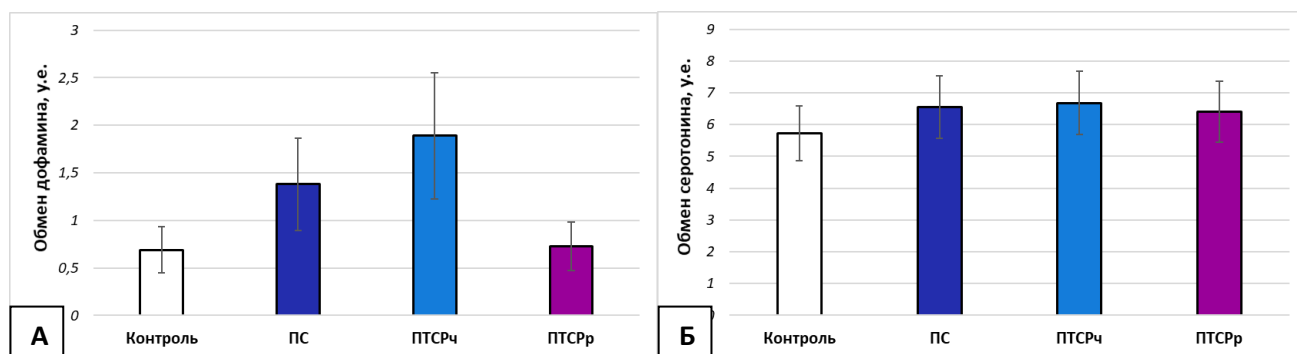


Рисунок 11 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в гипоталамусе у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию.

3.2.2 – Особенности обмена нейромедиаторов в среднем мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Моноамины – нейротрансмиттеры являются «драйверами» поведенческих реакций в условиях хронического стресса. Проекции норадренергических, серотонинергических и дофаминергических нейронов вовлечены в регуляцию активности различных корковых и подкорковых структур, включая префронтальную кору, гиппокамп и миндалину. Между тем в условиях ПТСР меняется характер взаимоотношений в пределах этой триады, что в итоге приводит к разблокировке амигдалы и активацией тревожных реакций. Дестабилизация работы поведенческих центров в условиях ПТСР приводит к изменению импульсации моноаминергических нейронов, что в свою очередь может быть вызвано изменением активности моноаминергических центров, находящихся в структурах среднего и продолговатого мозга. В среднем мозге присутствует норадренергическое ядро (Locus Coeruleus), дофаминергическое ядро (Substantia Nigra) и часть серотонинергических ядер (Nucleus Raphe). Ядра шва расположены по средней линии в стволе головного мозга по всему среднему мозгу, мосту и мозговому веществу. Эти ядра содержат, в основном,

серотонинергические нейроны, которые выделяют серотонин с аутокринным и паракринным эффектами, а также синаптические связи.

Средний мозг

В ходе исследований установлено, что для группы «ПС» не характерны статистически значимые изменения содержания норадреналина ($p = 0,67$), дофамина ($p = 0,79$) и серотонина ($p = 0,68$) в среднем мозге по сравнению с контролем. Однако, предаторный стресс снижал содержание основного метаболита серотонина – 5-ГИУК относительно значений этого показателя у интактных животных ($p = 0,008$) (таблица 8).

Таблица 8 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в среднем мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n = 16	ПС n = 19	ПТСРч n = 10	ПТСРр n = 9
Средний мозг				
НА, пг/мг ткани	455,18±8,34	449,21±10,83	452,70±16,50	445,33±14,59
ДА, пг/мг ткани	132,00±5,12	133,95±5,03	134,80±8,94	133,00±4,50
ДОФУК, пг/мг ткани	3,81±2,61	5,06±2,09	4,61±2,39	5,56±3,71
ГВК, пг/мг ткани	0,93±0,93	1,95±1,34	2,00±2,200	1,89±1,89
5-НТ, пг/мг ткани	1058,31±50,28	1021,95±69,21	830,60±34,17 *	1234,56±102,75 #
5-ГИУК, пг/мг ткани	594,25±42,17	470,63±20,31 *	434,40±16,38 *	510,89±35,21

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Деление стрессированных животных на фенотипы позволило установить особенности метаболизма серотонина (серотонин: $F_{2,32} = 8,53$; $p = 0,001$; 5-ГИУК: $F_{2,32} = 4,76$; $p = 0,01$). При этом у ПТСРч крыс содержание серотонина снижено на 21,5% по сравнению с контролем ($p = 0,03$) и на 33% по сравнению с ПТСРр крысами ($p = 0,0009$). Содержание 5-ГИУК снижалось на 27% по сравнению с

контролем у животных группы «ПТСРч» ($p = 0,01$). Таким образом, основной особенностью чувствительных к ПТСР крыс является сниженный уровень метаболизма серотонина в среднем мозге.

Показано, что хроническое психотравматическое воздействие оказывает влияние на скорость метаболизма серотонина в среднем мозге. При сравнении общей выборки стрессированных животных (группа «ПС») с контролем обнаружено статистически достоверное снижение скорости обмена серотонина в 1,1 раза ($p = 0,04$). При делении животных по индексу тревожности обнаружено наличие межгрупповых различий по скорости обмена серотонина ($F_{2,32} = 4,4$; $p = 0,02$). Скорость обмена серотонина была снижена у животных группы «ПТСРр» в 1,4 раза по сравнению с контролем ($p = 0,01$) (рисунок 12).

Анализ данных скорости обмена дофамина не выявил достоверных отличий как между группой «ПС» и контролем ($p = 0,5$), так и при делении животных по фенотипам ($F_{2,32} = 0,18$; $p = 0,84$) (рисунок 13).

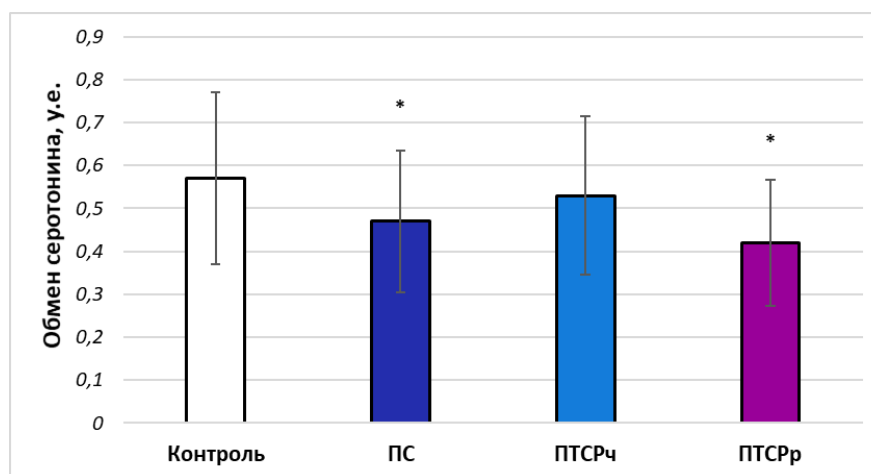


Рисунок 12 – Скорость обмена серотонина в среднем мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

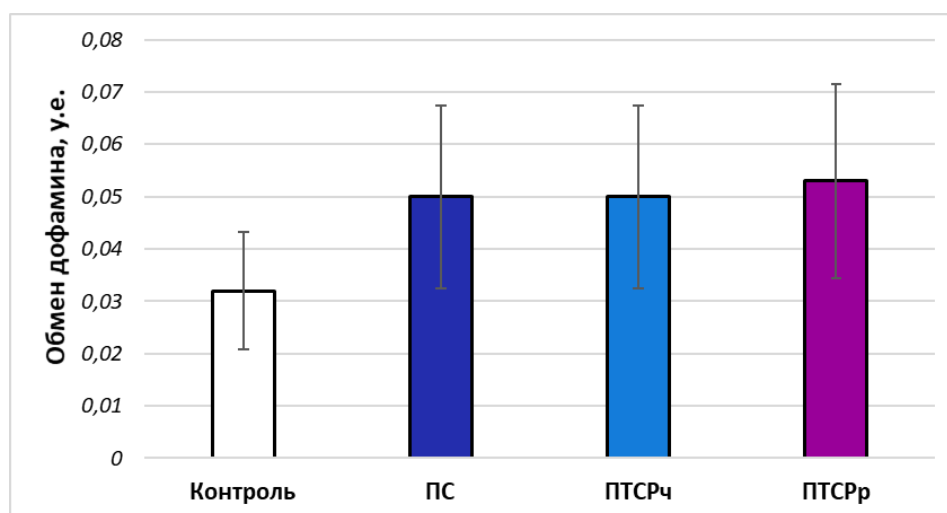


Рисунок 13 – Скорость обмена дофамина в среднем мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию.

3.2.3 – Особенности обмена нейромедиаторов в отделах заднего мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Варолиев мост

ХПВ не оказывало эффектов на содержание дофамина ($p = 0,22$), ДОФУК ($p = 0,29$), а также серотонина ($p = 0,94$) и его метаболита – 5-ГИУК ($p = 0,81$) в варолиевом мосту у животных группы «ПС» относительно контрольных животных (таблица 9). Статистически значимые отличия установлены только по уровню норадреналина. Наблюдалось его снижение в группе «ПС» на 33% по сравнению с контролем ($p = 0,00003$). Снижение содержания норадреналина относительно контроля наблюдалось и при делении животных на чувствительных и резистентных, причем его содержание у животных группы «ПТСРр» было ниже на 37% ($p = 0,0005$), а у животных «ПТСРч» на 28% ($p = 0,004$).

Таблица 9 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в варолиевом мосту у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n = 5	ПС n = 10	ПТСРч n = 5	ПТСРр n = 5
Воролиев мост				
НА, пг/мг ткани	218 (197; 237)	140 * (132; 155)	144 * (134; 177)	137 * (129; 146)
ДА, пг/мг ткани	60 (54; 66,5)	63,5 (60; 66)	65 (62; 72,5)	60 (59,5; 66,5)
ДОФУК, пг/мг ткани	22 (20,5; 24,5)	20,5 (20; 21)	20 (20; 21)	21 (20; 24,5)
5-НТ, пг/мг ткани	425 (420,5; 455,5)	435 (398; 476)	440 (407; 483)	430 (461; 481)
5-ГИУК, пг/мг ткани	418 (375,5; 438)	410,5 (381; 454)	400 (375; 458)	430 (361; 481)

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Анализ данных не показал статистических значимых различий по уровню дофамина, серотонина и их метаболитов при делении стрессированных животных на фенотипы. Исследование скорости обмена серотонина в варолиевом мосту не выявило достоверных отличий между исследуемыми группами (рисунок 14).

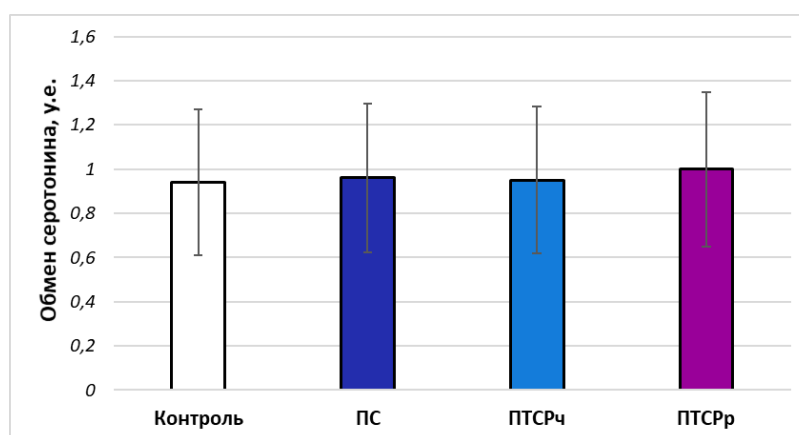


Рисунок 14 – Скорость обмена серотонина в варолиевом мосту у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию.

При исследовании обмена дофамина в общей выборке стрессированных животных обнаружены статистически достоверные отличия от контроля ($p = 0,03$). Анализ полученных данных при делении стрессированных животных на две фенотипические группы показал статистически значимые отличия по скорости метаболизма дофамина в варолиевом мосту. Обнаружено, что животные чувствительные к ПТСР имели сниженный метаболизм дофамина по сравнению с контролем ($p = 0,02$) (рисунок 15).

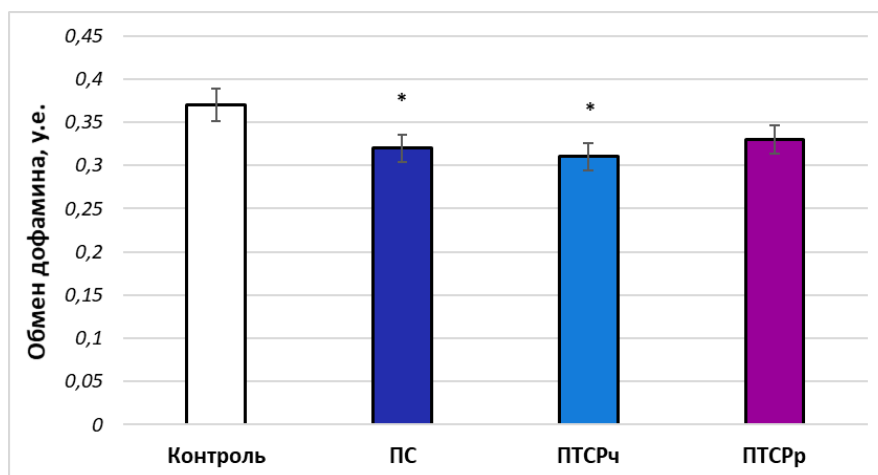


Рисунок 15 – Скорость обмена дофамина в варолиевом мосту у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Мозжечок

В мозжечке животных группы «ПС» на 61% повышено содержание норадреналина ($p = 0,0005$), снижено содержание дофамина на 44% ($p < 0,0001$) и серотонина на 17% ($p = 0,03$). Среди метаболитов дофамина статистически значимое снижение наблюдалось только для ДОФУК на 55% ($p = 0,0001$) (таблица 10).

Таблица 10 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в мозжечке у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=9	ПС n=10	ПТСРч n=5	ПТСРр n=5
Мозжечок				
НА, пг/мг ткани	310 (284,5; 318,5)	467,5 * (404; 550)	550 * (422,5; 682,5)	460 (339; 490,5)
ДА, пг/мг ткани	19 (16,5; 20)	7,5 * (6; 9)	6 * (6; 8,5)	9 * (7; 11)
ДОФУК, пг/мг ткани	13 (12; 17,5)	6 * (4; 10)	5 * (3; 7,5)	10 * (4; 10)
ГВК, пг/мг ткани	2 (0; 3)	0,5 (0; 1)	1 (0,5; 2)	0 (0; 1,5)
5-НТ, пг/мг ткани	324 (302,5; 391)	285,5 * (221; 317)	226 (206; 330,5)	305 (243,5; 330)
5-ГИУК, пг/мг ткани	175 (124; 190,5)	160,5 (126; 173)	161 (118,5; 184)	160 (139; 173)

Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».

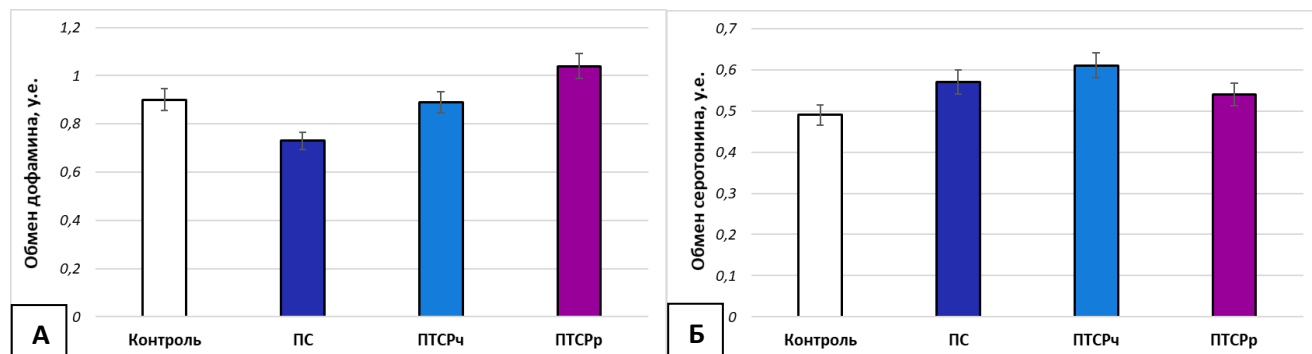


Рисунок 16 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в мозжечке у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».

При фенотипировании стрессированных животных достоверное отличие наблюдалось по содержанию норадреналина, при этом его уровень был повышен только у ПТСРч крыс по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0003$). Уровень дофамина и ДОФУК были снижены в обоих фенотипах по сравнению с контролем (для группы «ПТСРч» $p = 0,0005$, для группы «ПТСРр» $p = 0,01$). Концентрации серотонина, 5-ГИУК и ГВК не имели достоверных различий.

При анализе данных по скорости обмена дофамина и серотонина в мозжечке достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено (рисунок 16 А и Б).

3.2.4 – Особенности обмена нейромедиаторов в продолговатом мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Продолговатый мозг

В общей выборке животных, подвергнутых хроническому психотравматическому стрессу (группа «ПС»), в продолговатом мозге наблюдалось повышение содержания норадреналина ($p = 0,0009$) и дофамина ($p = 0,002$), а также снижение уровня серотонина ($p = 0,001$) по сравнению с контролем (таблица 11).

Анализ полученных данных при делении стрессированных животных на две фенотипические группы показал статистически значимые отличия по содержанию норадреналина, дофамина и серотонина в продолговатом мозге. Для ПТСРч животных уровень дофамина повышен в 2,7 раз ($p = 0,008$) по сравнению с контролем. У животных группы «ПТСРр» содержание норадреналина ($p = 0,003$) и дофамина ($p = 0,04$) повышено в 2 раза по сравнению с контролем. Снижение содержания серотонина по сравнению с контролем было характерно для обоих фенотипов: для ПТСРч животных на 26% ($p = 0,007$), для ПТСРр на 17% ($p = 0,03$).

Таблица 11 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в продолговатом мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n = 9	ПС n = 10	ПТСРч n = 5	ПТСРр n = 5
Продолговатый мозг				
НА, пг/мг ткани	686 (614, 702,5)	1227,5 * (1079; 1344)	1100 (854,5; 1494,5)	1245 * (1067,5; 1593)
ДА, пг/мг ткани	127,5 (117; 143,5)	282 * (214; 387)	352 * (248,5; 451,5)	282 * (203,5; 339,5)
ДОФУК, пг/мг ткани	29 (26,5; 30,5)	35,5 (32; 42,5)	29 (18,5; 38,5)	36 (33,5; 56)
ГВК, пг/мг ткани	20 (19,5; 21,5)	27 (22,5; 33)	23 (15; 29,5)	29 (22,5; 38,5)
5-НТ, пг/мг ткани	321 (301; 347,5)	259 * (227,5; 287)	256 * (206; 273)	272 * (243,5; 292)
5-ГИУК, пг/мг ткани	654 (497,5; 807,5)	529 (478; 584,5)	705 (505; 962,5)	528 (471; 584,5)

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

В продолговатом мозге ХПВ изменял скорость обмена дофамина (рисунок 17), тогда как на скорость обмена серотонина не оказывал существенного влияния (рисунок 18).

При сравнении общей выборки стрессированных животных (группа «ПС») с контролем было обнаружено статистически достоверное снижение скорости обмена дофамина в 1,6 раз ($p = 0,008$). При делении животных на чувствительных и резистентных к стрессорным воздействиям обнаружено наличие межгрупповых различий по скорости обмена дофамина (рисунок 17). Установлено, что животные группы «ПТСРч» характеризуются более низким уровнем метаболизма дофамина по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$).

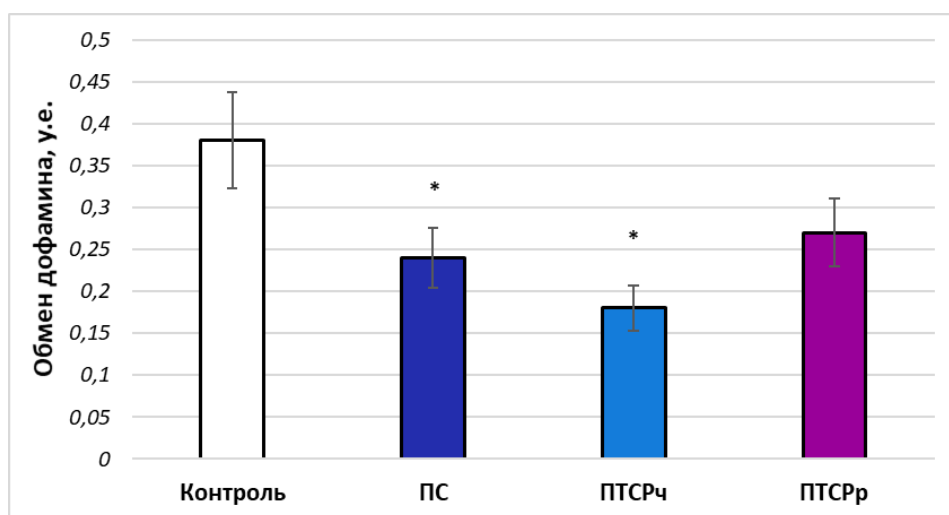


Рисунок 17 – Скорость обмена дофамина в продолговатом мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

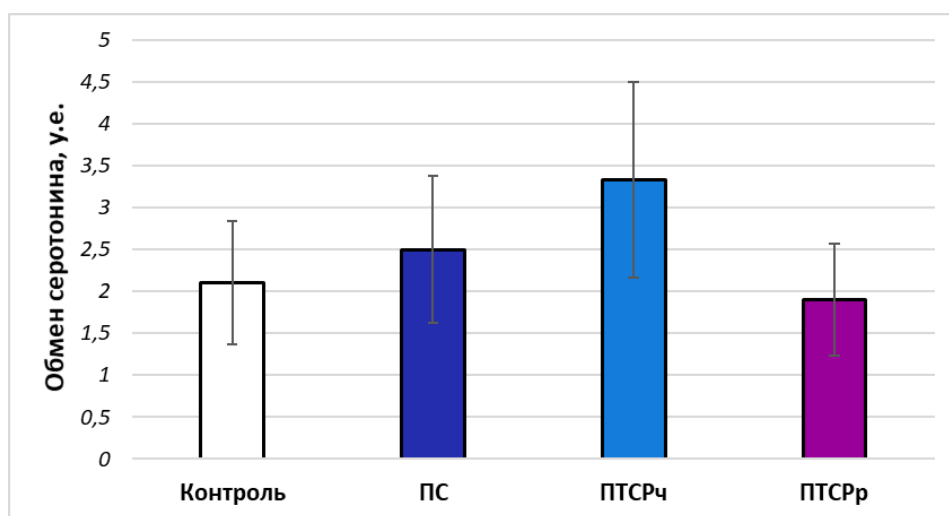


Рисунок 18 – Скорость обмена серотонина в продолговатом мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию.

3.3 – Содержание белков теплового шока HSP70 в головном мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

При исследовании содержания белка HSP70 в головном мозге не обнаружено различий между группами «ПС» и «Контроль» ($p > 0,05$). При делении стрессированных животных на фенотипы экспериментальные группы различались по содержанию этого белка ($F_{2,21} = 35,72$; $p < 0,0001$). Концентрация HSP70 в головном мозге у крыс чувствительных к ПТСР была ниже в 1,7 раз, чем у контрольных крыс ($p = 0,002$), тогда как в группе «ПТСРр» содержание белка HSP70 было 1,4 раза выше, чем у контрольных крыс ($p = 0,0009$) и в 2,4 раза выше, чем у крыс с ПТСР ($p = 0,0001$) (рисунок 19).

В настоящем эксперименте выявлено значительное повышение экспрессии белков теплового шока HSP70 в головном мозге крыс группы «ПТСРр» по сравнению с животными группы «ПТСРч» и контролем. У крыс, чувствительных к ПТСР, эта система самозащиты не только не активировалась в ответ на ХПВ, но, была подавленной, о чем свидетельствует более низкий, чем в контроле, уровень белка HSP70. Белки HSP70 присутствуют в низких концентрациях при нормальных условиях и индуцируются различными стрессорами, включая ишемию, токсины, воспаление, окислительный стресс и многие другие. HSP70, индуцированный стрессорами, обеспечивает защиту клеток, участвуя в репарации и утилизации поврежденных белков, обеспечивая правильную упаковку синтезированных *de novo* белков, ограничивая воспаление и окислительный стресс, и ингибируя апоптоз. Таким образом, можно говорить о том, что вызванное стрессом увеличение HSP70 ассоциировано с устойчивостью «ПТСРр» крыс к ХПВ.

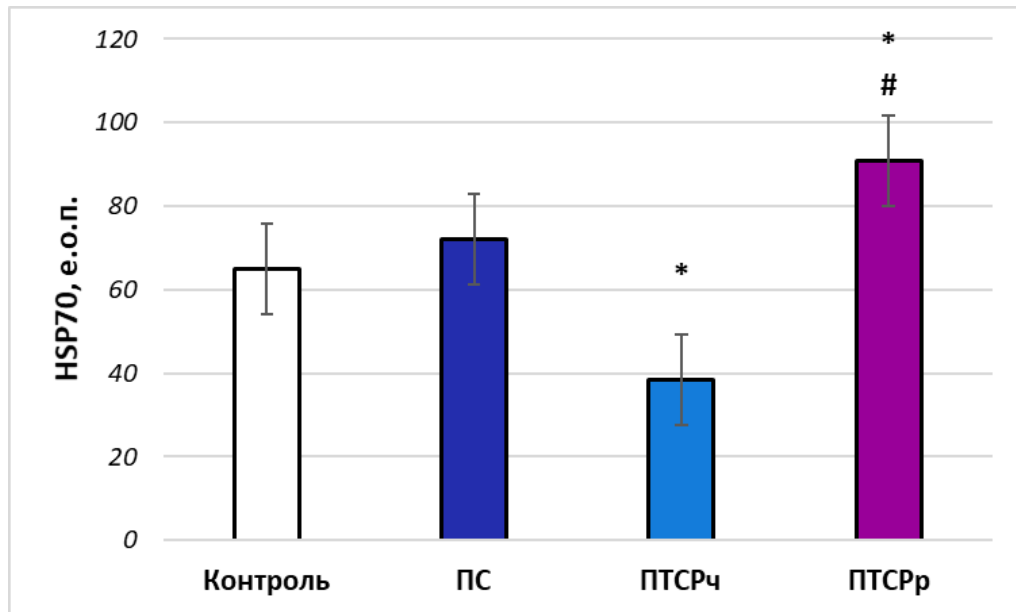


Рисунок 19 – Содержание белков теплового шока HSP70 в головном мозге у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: е.о.п. – единицы оптической плотности, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

3.4 – Особенности метаболизма глюкокортикоидов у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

3.4.1 – Биосинтез, метаболизм и содержание кортикостерона в крови и надпочечниках у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

3.4.1.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Влияние ХПВ спустя 14 суток на уровень кортикостерона в плазме крыс представлен на рисунке 20.

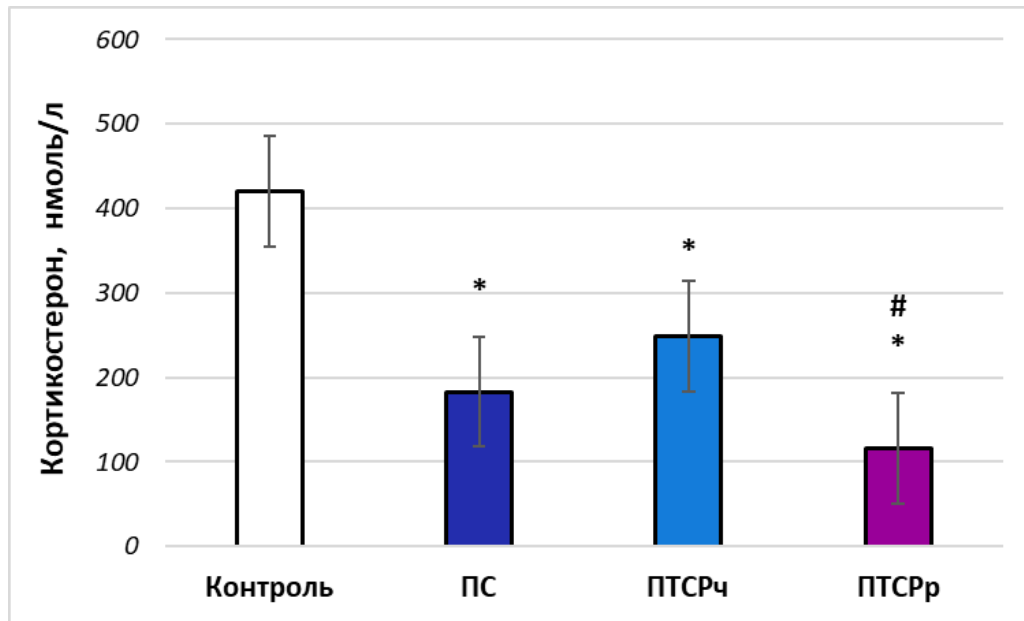


Рисунок 20 – Содержание кортикостерона в плазме крови у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Хроническое психотравмирующее воздействие спустя 14 суток после его завершения (группа «ПС») привел к значительному снижению концентрации кортикостерона в плазме крови относительно контрольной группы ($p = 0,0001$).

При делении стрессированных животных по фенотипам обнаружены статистически достоверные отличия по содержанию кортикостерона между исследуемыми группами ($F_{2,18} = 17,14$, $p < 0,001$). Tukey HSD post-hoc тест подтвердил значимость снижения как для чувствительных ($p = 0,01$), так и резистентных ($p = 0,0002$) животных по сравнению с контролем. Следует отметить, что уровень кортикостерона у ПТСРч животных в 2 раза выше, чем у ПТСРр крыс ($p = 0,03$).

Таким образом, снижение кортикостерона в ответ на действие хронического predatorного стресса характерно для обоих фенотипов. Обращает на себя внимание тот факт, что животные, характеризующиеся устойчивостью

поведенческих реакций к стрессовому воздействию, имеют более низкий уровень кортикостерона плазмы крови.

3.4.1.2 – Влияние хронического психотравматического воздействия на биосинтез и метаболизм кортикостерона в надпочечниках через 14 суток после его завершения

Снижение концентрации кортикостерона в крови в общей выборке стрессированных животных спустя 14 суток после завершения хронического предаторного стресса было обусловлено уменьшением его синтеза в надпочечниках ($p = 0,009$) (таблица 12). Анализ полученных данных показал наличие статистически значимых отличий между исследуемыми группами при делении стрессированных животных на фенотипы ($F_{2,22} = 4,63$, $p = 0,02$). В обеих экспериментальных группах наблюдалось снижение уровня кортикостерона в надпочечниках по сравнению с контролем, но только у группы «ПТСРр» оно было достоверным ($p = 0,01$).

Таблица 12 – Показатели метаболизма кортикостерона в надпочечниках у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=10	ПС n=15	ПТСРч n=6	ПТСРр n=9
КОРТ, нг	642,5 ± 108,4	356,80 ± 41,26 *	443,17 ± 32,49	299,22 ± 59,08 *
11ДОКА, нг	114,10 ± 20,45	93,47 ± 8,33	77,67 ± 8,69	104,0 ± 11,68
11ДГКС, нг	57,90 ± 5,7	41,47 ± 2,65 *	39,50 ± 2,47 *	42,78 ± 4,17

*Примечание: КОРТ – кортикостерон, 11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон, 11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

В группе «ПС» в плазме крови было зафиксировано снижение уровня 11-дегидрокортикостерона ($p = 0,007$) по сравнению с контрольными животными. При этом деление общей выборки стрессированных животных на фенотипы

показало наличие статистически значимого снижения ($F_{2,22} = 4,18$, $p = 0,02$) данного показателя только у чувствительных к стрессу животных (группа «ПТСРч») на 32% относительно с контроля ($p = 0,04$).

Экспериментальные группы не отличались по такому показателю как 11-дезоксикортикостерон ($F_{2,22} = 1,12$, $p = 0,34$).

Снижение концентрации кортикостерона в крови и надпочечниках спустя 14 суток после завершения хронического предаторного стресса связано с морфофункциональным состоянием коры надпочечников (таблица 13). Для оценки структурно-функционального состояния коры надпочечников была измерена толщина зон, которая позволяет судить о наличии в них процессов гипоплазии или гиперплазии.

Результаты морфометрических измерений коры надпочечников, подвергшихся хроническому психоэмоциональному стрессу представлены в таблице 13.

При влиянии ХПВ у животных группы «ПС» было обнаружено снижение как толщины слоя коры надпочечников ($p < 0,0001$), так и ее функциональных зон – толщины капсулы ($p < 0,0001$), толщины промежуточной зоны ($p < 0,0001$), толщины пучковой зоны ($p < 0,0001$), толщины сетчатой зоны ($p < 0,0001$) (таблица 13).

При делении стрессированных животных на две фенотипические группы наблюдались статистически значимые отличия по толщине слоя коры надпочечников ($F_{2,50} = 45,24$; $p < 0,00001$), толщине капсулы ($F_{2,50} = 22,19$; $p < 0,00001$), толщине промежуточной зоны ($F_{2,50} = 238,36$; $p < 0,00001$), толщине клубочковой зоны ($F_{2,50} = 9,43$; $p = 0,0003$), толщине пучковой ($F_{2,50} = 39,62$; $p < 0,00001$) и сетчатой ($F_{2,50} = 35,61$; $p < 0,00001$) зон. На фоне воздействия хронического предаторного стресса отмечалось уменьшение толщины коркового слоя надпочечников у обоих фенотипов по сравнению с контролем («ПТСРр»: $p = 0,0001$; «ПТСРч»: $p = 0,0001$) Обнаружено, что у резистентных к ПТСР крыс наблюдается истончение капсулы как по сравнению с контрольными животными ($p = 0,0001$), так и по сравнению с животными группы «ПТСРч» ($p = 0,0009$).

Таблица 13 – Показатели морфофункционального исследования коркового слоя надпочечников у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=22	ПС n=31	ПТСРч n=15	ПТСРр n=16
Толщина коры, мкм	1094,1 ± 50,97	669,16 ± 10,51*	689,61 ± 16,28*	694,99 ± 12,07*
Толщина капсулы, мкм	12,85 ± 0,68	8,99 ± 0,48 *	10,84 ± 0,56	7,25 ± 0,45* #
Толщина клубочковой зоны, мкм	51,05 ± 1,61	53,15 ± 1,59	47,48 ± 2,3	58,47 ± 1,15 * #
Толщина промежуточной зоны, мкм	17,12 ± 0,69	30,7 ± 2,32 *	18,25 ± 0,91	42,37 ± 1,17 * #
Толщина пучковой зоны, мкм	421,34 ± 26,6	214,64 ± 4,75 *	209,95 ± 5,93 *	219,03 ± 7,34 *
Толщина сетчатой зоны, мкм	478,99 ± 24,11	294,04 ± 7,41 *	308,69 ± 9,12 *	280,3 ± 10,67 *
СДК клубочковой зоны, мкм	4,86 ± 0,06 n=27	5,05 ± 0,06 * n=48	5,04 ± 0,09 n=22	5,05 ± 0,09 n=26
Площадь кариона клубочковой зоны, мкм ²	15,24 ± 0,17 n=27	15,84 ± 0,17 * n=48	15,85 ± 0,24 n=22	15,84 ± 0,25 n=26
ИФА клубочковой зоны	2,48 ± 0,09	2,75 ± 0,09 *	2,42 ± 0,12	3,06 ± 0,08 * #
СДК промежуточной зоны, мкм	4,89 ± 0,07 n=27	4,53 ± 1,14 n=36	4,21 ± 0,25 * n=18	4,85 ± 0,1 # n=18
Площадь кариона промежуточной зоны, мкм ²	15,47 ± 0,23 n=27	14,19 ± 0,45 * n=36	13,23 ± 0,79 * n=18	15,15 ± 0,34 # n=18
ИФА промежуточной зоны	0,85 ± 0,04	1,45 ± 0,13 *	0,79 ± 0,06	2,07 ± 0,08 * #
СДК пучковой зоны, мкм	5,46 ± 0,06 n=27	5,16 ± 0,09 * n=48	4,72 ± 0,12 * n=22	5,53 ± 0,06 # n=26
Площадь кариона пучковой зоны, мкм ²	17,26 ± 0,19 n=27	16,20 ± 0,26 * n=48	14,83 ± 0,34* n=22	17,36 ± 0,17 # n=26
ИФА пучковой зоны	22,65 ± 1,37	11,04 ± 0,38 *	9,93 ± 0,44 *	12,08 ± 0,48 *
СДК сетчатой зоны, мкм	4,27 ± 0,09 n=27	4,39 ± 0,07 n=48	4,16 ± 0,08 n=22	4,58 ± 0,09 * # n=26
Площадь кариона сетчатой зоны, мкм ²	14,22 ± 0,19 n=27	13,78 ± 0,22 n=48	13,07 ± 0,27 * n=22	14,38 ± 0,28 # n=26
ИФА сетчатой зоны	20,47 ± 1,1	12,57 ± 0,34 *	12,85 ± 0,52 *	12,31 ± 0,44*

*Примечание: СДК – средний диаметр кариона, ИФА – индекс функциональной активности, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Исследование толщины промежуточной и клубочковой зон показало их увеличение у животных группы «ПТСРр» по сравнению с контролем ($p = 0,0001$; $p = 0,008$, соответственно) и чувствительными к ПТСР крысами ($p = 0,0001$; $p = 0,0004$, соответственно). Толщина пучковой («ПТСРр»: $p = 0,0001$; «ПТСРч»: $p = 0,0001$, соответственно) и сетчатой зон («ПТСРр»: $p = 0,0001$; «ПТСРч»: $p = 0,0001$, соответственно) были снижены у обоих фенотипов по сравнению с контролем (таблица 13).

Для оценки уровня функционирования кортикоцитов определялся средний диаметр кариона. Этот показатель указывает на степень гипер- или гипотрофии клеток.

ХПВ через 14 суток после его завершения (группа «ПС») привело к увеличению значения среднего диаметра кариона (СДК) клеток клубочковой зоны коры надпочечников ($p = 0,04$) и снижению этого показателя у клеток пучковой зоны относительно контрольной группы ($p = 0,01$).

Деление стрессированных животных на резистентных и чувствительных к ПТСР показало наличие статистически достоверных отличий по значению СДК промежуточной зоны ($F_{2,60} = 6,4$; $p = 0,003$), пучковой зоны ($F_{2,72} = 29,38$; $p < 0,00001$) и сетчатой зоны ($F_{2,72} = 6,31$; $p = 0,002$) коры надпочечников по сравнению с контролем. Post-hoc тест Tukey HSD показал снижение значения СДК промежуточной и пучковой зон у «ПТСРч» крыс по сравнению с контрольными животными ($p = 0,004$ и $p = 0,0001$, соответственно) и крысами группы «ПТСРр» ($p = 0,01$ и $p = 0,0001$, соответственно). Значение СДК сетчатой зоны было достоверно выше у резистентных к ПТСР крыс как по сравнению с контролем ($p = 0,02$), так и по сравнению с чувствительными к стрессу животными ($p = 0,003$).

Сравнение группы «ПС» с группой «Контроль» выявило статистически достоверное снижение по такому показателю как площадь кариона клеток промежуточной ($p = 0,02$) и пучковой ($p = 0,005$) зон, а также повышение этого показателя для клубочковой зоны ($p = 0,02$).

Анализ данных при делении стрессированных животных на фенотипы выявил статистически значимые различия по площади кариона промежуточной ($F_{2,60} = 6,67$; $p = 0,002$), пучковой ($F_{2,72} = 35,39$; $p < 0,00001$) и сетчатой ($F_{2,72} = 7,89$; $p = 0,0008$) зон коры надпочечников. Обнаружено снижение этого показателя в промежуточной, пучковой и сетчатой зонах у «ПТСРч» крыс относительно контроля ($p = 0,002$, $p = 0,0001$, $p = 0,004$, соответственно) и животных группы «ПТСРр» ($p = 0,02$, $p = 0,0001$, $p = 0,001$, соответственно).

По результатам морфометрических измерений для каждой из зон был вычислен интегральный показатель – индекс функциональной активности (ИФА).

Группы значительно различались по ИФА. В общей выборке стрессированных животных (группа «ПС») значение ИФА для промежуточной зоны было достоверно выше в 1,7 раз ($p = 0,0003$), а для клубочковой зоны в – 1,1 раз ($p = 0,04$) по сравнению с контрольной группой. Обнаружено, что ИФА пучковой зоны достоверно ниже в 2 раза, а сетчатой – в 1,6 раз ($p < 0,00001$) по сравнению с контролем.

При делении стрессированных животных на две фенотипические группы one-way ANOVA показал наличие статистически значимых различий по ИФА промежуточной ($F_{2,50} = 138,82$; $p < 0,00001$), клубочковой ($F_{2,50} = 12,34$; $p = 0,00004$) и пучковой ($F_{2,50} = 46,13$; $p < 0,00001$) зон. ИФА кортикоцитов промежуточной зоны резистентных к ПТСР крыс в 2,5 раза превосходит по значению этот показатель у контрольных крыс ($p = 0,0001$) и в 2,6 раз – у «ПТСРч» животных ($p = 0,0001$). Обнаружено, что в клубочковой зоне ИФА клеток в группе «ПТСРр» выше в 1,2 раза как по сравнению с контролем ($p = 0,0003$), так и по сравнению с животными «ПТСРч» ($p = 0,0002$). ИФА кортикоцитов пучковой зоны был снижен на 47% у крыс группы «ПТСРр» и на 56% у крыс «ПТСРч» по сравнению с контролем (соответственно, $p = 0,0001$ и $p = 0,0001$).

Таким образом, в результате ХПВ происходят диспропорциональные изменения толщины структурно-функциональных зон коры надпочечника. Через 14 суток после завершения предаторного стресса для обоих фенотипов характерно уменьшение толщины пучкового и сетчатого слоев, тогда как промежуточный и

клубочковый слой у «ПТСРr» животных был увеличен не только по сравнению с чувствительными к ПТСР животными, но и по сравнению с контролем. Параллельно с увеличением толщины этих зон у «ПТСРr» животных возрастает индекс функциональной активности адренокортикоцитов в этих слоях, что может свидетельствовать о наличии регенераторного потенциала надпочечников и начале ремоделирования коры. На восстановительные процессы также оказывают влияние гормоны коры надпочечников. Так, минералкортикоиды индуцируют регенерацию, а глюкокортикоиды тормозят ее. Известно, что усиленная выработка глюкокортикоидов приводит к снижению митотической активности в регенерирующих тканях при стрессе [16]. Соответственно, можно предположить, что снижение секреции кортикостерона у резистентных животных после хронического стресса способствует более оперативному и консолидированному восстановлению коры надпочечников, в отличие от чувствительных животных.

3.4.2 – Биосинтез, метаболизм и содержание кортикостерона в крови и надпочечниках у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

3.4.2.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Влияние хронического predatorного стресса спустя 30 суток на уровень кортикостерона в плазме крыс представлен на рисунке 21.

Через 30 дней после завершения последнего стрессового эпизода наблюдались статистически значимые различия между группой «ПС» и контроль ($p = 0,04$). При делении стрессированных животных на фенотипы наблюдались статистически достоверные отличия между экспериментальными группами ($F_{2,41} = 4,47$; $p = 0,017$). При этом содержание кортикостерона в крови животных чувствительных к ПТСР было снижено на 60% по сравнению с контролем ($p = 0,005$;) и на 53% по сравнению с резистентными к стрессу животными

($p = 0,04$) Животные группы «ПТСРр» не имели статистически значимого отклонения от контроля (рисунок 21).

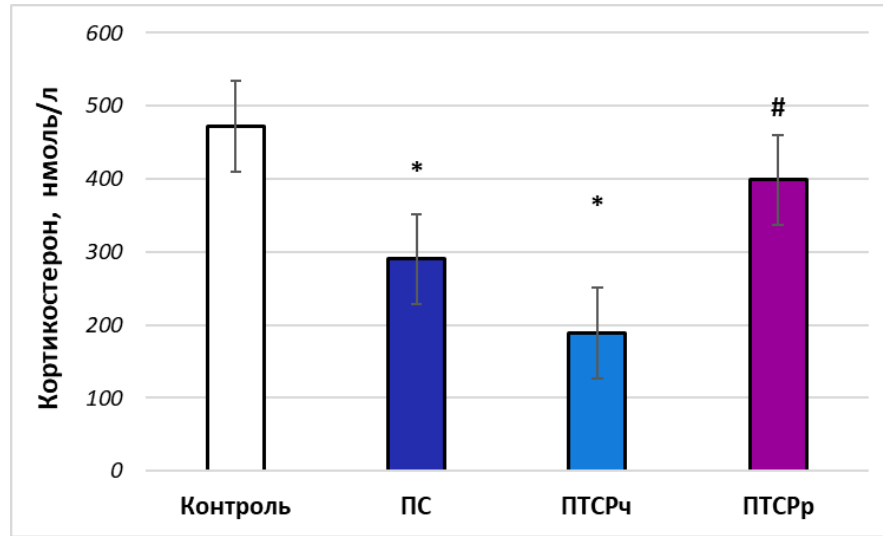


Рисунок 21 – Содержание кортикостерона в плазме крови у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

3.4.2.2 – Влияние хронического психотравматического воздействия на биосинтез и метаболизм кортикостерона в надпочечниках через 30 суток после его завершения

Изменению уровня кортикостерона в крови спустя 30 суток соответствовали различия между исследованными группами по содержанию кортикостерона в надпочечниках (таблица 14). Статистически значимые отличия между исследуемыми группами наблюдались только при делении стрессированных животных на фенотипы ($F_{2,36} = 6,82$; $p = 0,003$). При этом содержание кортикостерона в надпочечниках ПТСРч животных снижено по сравнению с контрольными животными ($p = 0,04$) на 53%, а по сравнению с резистентными животными – на 47% ($p = 0,003$). Таким образом, у крыс с тревожной

симптоматикой снижение содержания кортикостерона в крови сочетается со снижением его уровня непосредственно в надпочечниках.

Одновременно с изменением содержания кортикостерона в надпочечниках при делении на фенотипы наблюдалось изменение уровня его предшественника – 11-дезоксикортикостерона ($F_{2,36} = 5,32$; $p = 0,009$). Было установлено, что у крыс, чувствительных к ПТСР содержание 11-дезоксикортикостерона было снижено в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p = 0,03$); тогда как у животных, резистентных к стрессовому воздействию статистически значимых отклонений от контроля не наблюдалось ($p = 0,99$). При сравнении опытных групп между собой более низкий уровень предшественника кортикостероидов наблюдался у животных группы «ПТСРч» ($p = 0,02$). При сравнении общей выборки (группа «ПС») и контрольной группы достоверные отклонения по уровню 11-дезоксикортикостерона обнаружены не были ($p = 0,07$).

Таблица 14 – Показатели метаболизма кортикостерона в надпочечниках у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=20	ПС n=19	ПТСРч n=11	ПТСРр n=8
КОРТ, нг	472,00 ± 65,25	365,61 ± 53,89	250,56 ± 41,85 *	572,70 ± 104,99 #
11ДОКА, нг	177,45 ± 29,83	137,04 ± 10,09	112,67 ± 8,21 *	180,90 ± 17,17 #
11ДГКС, нг	92,36 ± 12,36	75,07 ± 10,59	53,50 ± 9,03 *	113,50 ± 20,08 #
Альдостерон, нг	10,82 ± 1,76	4,96 ± 0,62 *	4,44 ± 0,05 *	5,9 ± 1,48 *

*Примечание: КОРТ – кортикостерон, 11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон, 11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Обнаружено статистически достоверное снижение альдостерона ($p = 0,0003$) в группе «ПС» по сравнению с контролем. При делении стрессированных животных на фенотипы также наблюдалось статистически значимое изменение альдостерона ($F_{2,36} = 8,29$; $p = 0,001$). У животных группы «ПТСРч» отмечено

снижение этого гормона на 45% ($p = 0,02$), а у крыс группы «ПТСРр» на 59% ($p = 0,0009$) по сравнению с контролем.

При анализе полученных данных, характеризующих тканевой метаболизм кортикостероидов в надпочечниках, были зафиксированы межгрупповые различия в количественном содержании 11-дегидрокортикостерона ($F_{2,36} = 5,95$; $p = 0,006$). Снижение уровня 11-дегидрокортикостерона отмечалось у животных неустойчивых к хроническому психоэмоциональному стрессу (группа «ПТСРч») по сравнению с контрольными ($p = 0,04$), а также животными, устойчивыми к стрессовому воздействию ($p = 0,008$).

Исходя из вышеописанного можно сделать заключение о том, что одной из причин сниженного уровня кортикостерона в крови у крыс, чувствительных к ПТСР может быть низкий уровень его предшественника, и, следовательно, угнетение стероидогенеза в надпочечниках.

Изменение концентрации кортикостерона в крови и надпочечниках через 30 суток после завершения хронического предаторного стресса согласуется с морфофункциональным состоянием коры надпочечников.

Морфометрическое исследование коры надпочечников крыс, подвергшихся хроническому предаторному стрессу, представлены в таблице 15. Анализ данных показал снижение как толщины слоя коры надпочечников ($p < 0,0001$), так и ее функциональных зон – толщины капсулы ($p = 0,03$), толщины клубочковой зоны ($p < 0,0001$), толщины пучковой зоны ($p < 0,0001$), толщины сетчатой зоны ($p < 0,0001$) у группы «ПС» по сравнению с контролем. Отмечено, что на 30 сутки после стрессорного воздействия наблюдалось увеличение толщины промежуточного слоя у животных группы «ПС» по сравнению с контрольными крысами ($p < 0,0001$).

Деление стрессированных животных на две фенотипические группы позволило обнаружить статистически значимые отличия по толщине слоя коры надпочечников ($F_{2,29} = 46,09$; $p < 0,00001$), толщине капсулы ($F_{2,29} = 4,19$; $p = 0,02$), толщине промежуточной зоны ($F_{2,29} = 34,72$; $p < 0,00001$), толщине клубочковой зоны ($F_{2,29} = 36,89$; $p < 0,00001$), толщине пучковой ($F_{2,29} = 49,27$; $p < 0,00001$) и

сетчатой ($F_{2,29} = 6,85$; $p = 0,003$) зон. На фоне воздействия хронического предаторного стресса отмечалось уменьшение толщины коркового слоя надпочечников у обоих фенотипов по сравнению с контролем («ПТСРр»: $p = 0,0001$; «ПТСРч»: $p = 0,0001$).

Обнаружено, что у резистентных к ПТСР крыс наблюдается истончение капсулы по сравнению с контрольными животными ($p = 0,01$). При исследовании толщины промежуточной зоны наблюдалось ее увеличение у обоих фенотипов по сравнению с контролем («ПТСРр»: $p = 0,0001$; «ПТСРч»: $p = 0,0003$), но необходимо отметить, что толщина промежуточного слоя резистентных к стрессу животных была на 31% больше, чем у группы «ПТСРч» ($p = 0,001$).

Толщина клубочковой («ПТСРр»: $p = 0,0001$; «ПТСРч»: $p = 0,0001$, соответственно) и пучковой зон («ПТСРр»: $p = 0,0001$; «ПТСРч»: $p = 0,0001$, соответственно) были снижены у обоих фенотипов по сравнению с контролем. Значительное уменьшение сетчатой зоны по сравнению с контрольными животными наблюдалось только у резистентных к ПТСР крыс ($p = 0,003$).

Статистический анализ данных показал, что через 30 суток после завершения стрессорных эпизодов в группе «ПС» снижено значение среднего диаметра кариона (СДК) клеток промежуточной ($p = 0,03$) и пучковой ($p = 0,04$), зон коры надпочечников по сравнению с контролем.

Деление стрессированных животных на резистентных и чувствительных к ПТСР показало наличие статистически достоверных отличий по значению СДК промежуточной ($F_{2,29} = 7,17$; $p = 0,002$), клубочковой ($F_{2,29} = 8,6$; $p = 0,001$) и пучковой ($F_{2,29} = 8,91$; $p = 0,0009$) зон коры надпочечников по сравнению с контролем. Post-hoc Tukey HSD тест показал снижение значения СДК клеток промежуточной зоны только у чувствительных к стрессу животных ($p = 0,003$) по сравнению с контролем, тогда как у «ПТСРр» крыс значение СДК соответствовало контрольному уровню.

Таблица 15 – Показатели морфофункционального исследования коркового слоя надпочечников у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 30 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=16	ПС n=16	ПТСРч n=10	ПТСРр n=6
Толщина коры, мкм	788,77 ± 18,68	574,97 ± 12,97*	591,07 ± 15,16*	548,13 ± 20,63*
Толщина капсулы, мкм	10,96 ± 0,53	9,35 ± 0,52 *	10,06 ± 0,56	8,17 ± 0,86 *
Толщина клубочковой зоны, мкм	52,5 ± 1,75	35,92 ± 0,83 *	36,90 ± 0,89 *	34,29 ± 1,51 *
Толщина промежуточной зоны, мкм	18,56 ± 1,03	28,79 ± 1,33 *	25,83 ± 88 1,23*	33,72 ± 1,37 * #
Толщина пучковой зоны, мкм	400,2 ± 12,52	246,5 ± 9,53 *	256,94 ± 10,8 *	229,09 ± 16,75*
Толщина сетчатой зоны, мкм	336,05 ± 8,17	292,55 ± 11,44*	306,16 ± 12,61	269,86 ± 20,12*
СДК клубочковой зоны, мкм	4,74 ± 0,08	4,95 ± 0,09	4,74 ± 0,07	5,29 ± 0,11* #
Площадь кариона клубочковой зоны, мкм ²	18,14 ± 0,63	22,48 ± 0,51*	22,53 ± 0,68*	22,39 ± 0,85*
ИФА клубочковой зоны	2,48 ± 0,08	1,77 ± 0,04*	1,75 ± 0,05*	1,81 ± 0,06*
СДК промежуточной зоны, мкм	4,97 ± 0,1	4,36 ± 0,25*	3,99 ± 0,34*	4,99 ± 0,14#
Площадь кариона промежуточной зоны, мкм ²	19,85 ± 0,77	15,89 ± 1,66*	13,45 ± 2,28*	19,96 ± 1,13#
ИФА промежуточной зоны	0,92 ± 0,05	1,29 ± 0,12*	1,06 ± 0,14	1,69 ± 0,09* #
СДК пучковой зоны, мкм	5,55 ± 0,09	5,23 ± 0,12 *	4,99 ± 0,13 *	5,64 ± 0,12
Площадь кариона пучковой зоны, мкм ²	24,51 ± 0,79	22,00 ± 0,96	20,08 ± 0,99*	25,21 ± 1,06 #
ИФА пучковой зоны	22,24 ± 0,84	12,85 ± 0,53*	12,82 ± 0,67*	12,88 ± 0,93*
СДК сетчатой зоны, мкм	4,57 ± 0,08	4,45 ± 0,09	4,35 ± 0,12	4,63 ± 0,13
Площадь кариона сетчатой зоны, мкм ²	16,64 ± 0,59	15,81 ± 0,67	15,04 ± 0,84	17,08 ± 0,98
ИФА сетчатой зоны	15,3 ± 0,34	13,01 ± 0,56 *	13,31 ± 0,65 *	12,52 ± 1,06 *

Примечание: СДК – средний диаметр кариона, ИФА – индекс функциональной активности, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».

Сравнение значения СДК адренкортикоцитов клубочковой зоны выявило статистически значимое повышение этого показателя у животных группы «ПТСРр» по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$) и группой «ПТСРч» ($p = 0,003$). Снижение значения СДК кортикоцитов пучковой зоны надпочечника обнаружено только у крыс группы «ПТСРч» относительно контрольной группы ($p = 0,005$).

Сравнение группы «ПС» с группой «Контроль» выявило наличие статистически достоверного снижения по такому показателю как площадь кариона клеток промежуточной зоны ($p = 0,03$), а также повышения значения этого показателя для клубочковой зоны ($p < 0,00001$).

Анализ данных при делении стрессированных животных на фенотипы выявил статистически значимые различия по площади кариона промежуточной ($F_{2,29} = 6,37$; $p = 0,005$), клубочковой ($F_{2,29} = 13,77$; $p = 0,00006$) и пучковой ($F_{2,29} = 7,94$; $p = 0,002$) зон коры надпочечников. Обнаружено снижение этого показателя в промежуточной и пучковой зонах у «ПТСРч» крыс относительно контроля ($p = 0,006$, $p = 0,003$, соответственно) и животных группы «ПТСРр» ($p = 0,03$, $p = 0,008$, соответственно). В клубочковой зоне значение площади кариона было увеличено по сравнению с контролем как для резистентных, так и для чувствительных к ПТСР животных ($p = 0,002$, $p = 0,0003$, соответственно).

Группы значительно различались по ИФА. В общей выборке стрессированных животных (группа «ПС») значение ИФА для промежуточной зоны было достоверно выше в 1,4 раз ($p = 0,007$) по сравнению с контрольной группой. ИФА кортикоцитов клубочковой ($p < 0,00001$), пучковой ($p < 0,00001$) и сетчатой зон ($p = 0,001$) были достоверно ниже соответственно в 1,4, 1,7 и 1,2 раза ($p < 0,00001$) по сравнению с контролем.

При делении стрессированных животных на две фенотипические группы one-way ANOVA показал наличие статистически значимых различий по ИФА камбиальной ($F_{2,29} = 14,89$; $p = 0,00004$), клубочковой ($F_{2,29} = 31,09$; $p < 0,00001$), пучковой ($F_{2,29} = 43,62$; $p < 0,00001$) и сетчатой ($F_{2,29} = 6,41$; $p = 0,005$) зон.

Обнаружено, что ИФА кортикоцитов промежуточной зоны резистентных к ПТСР крыс в 1,8 раз превосходит по значению этот показатель у контрольных крыс ($p = 0,0001$) и в 1,6 раз – у «ПТСРч» животных ($p = 0,0009$). В клубочковой («ПТСРр»: $p = 0,0001$, «ПТСРч»: $p = 0,0001$), пучковой («ПТСРр»: $p = 0,0001$, «ПТСРч»: $p = 0,0001$) и сетчатой («ПТСРр»: $p = 0,01$, «ПТСРч»: $p = 0,03$) зонах значение ИФА было снижено для обоих фенотипов по сравнению с контролем. Данный показатель интегрально характеризует уровень функционирования слоев коры надпочечников и определяется в большей степени толщиной этих слоев. Именно этим можно объяснить снижение индекса для каждой из зон.

Таким образом, необходимо отметить, что через 30 суток после завершения эпизодов хронического психотравматического стресса снижение значений толщины функциональных зон коры надпочечников наблюдалось у обоих фенотипов, тогда как секреторная способность адренокортикоцитов отличалась у чувствительных и резистентных животных. Гипертрофия ядер гормонсинтезирующих клеток может свидетельствовать о повышении их секреторной активности, поэтому определение такого показателя как СДК, отображает функциональное состояние клеток. Надпочечники резистентных к стрессу животных в эксперименте показали сходный с контролем морфофункциональный профиль или даже с превышением по ряду показателей. Так, у крыс группы «ПТСРр» СДК клеток пучковой зоны статистически не отличался от контрольного значения. Данный факт согласуется с уровнем концентрации кортикостерона в надпочечниках и плазме крови, которые также соответствуют контрольным значениям.

Животные группы «ПТСРр» также обладали наиболее выраженным стрессогенно-обусловленным регенераторным потенциалом коры надпочечников, который проявлялся в более значительном увеличении капсулы и промежуточного слоя.

3.5 – Влияние хронического психотравматического воздействия на содержание маркеров воспаления у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдалённый период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Исследование маркеров воспаления в крови у животных, подвергнутых ХПВ (группа «ПС»), показало повышение содержания ИЛ-6 ($p = 0,001$) и снижение ИЛ-4 ($p = 0,0004$) по сравнению с контролем (таблица 16).

Таблица 16 - Содержание цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-4 в плазме крови у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель/Группа	Контроль n=11	ПС n=27	ПТСРч n=9	ПТСРр n=18
ИЛ-6, пг/мл	16,46 ± 2,18	36,87 ± 3,54 *	61,00 ± 1,47 *	24,81 ± 1,59 * #
ИЛ-4, пг/мл	0,89 ± 0,07	0,59 ± 0,03 *	0,42 ± 0,03 *	0,68 ± 0,05 * #

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), ПТСРч – животные, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию, ПТСРр – животные, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Односторонний анализ ANOVA выявил наличие достоверных отличий в концентрациях провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($F_{2,35} = 133,81$; $p < 0,00001$) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($F_{2,35} = 15,03$; $p = 0,00001$) в плазме крови. Установлено, что концентрация ИЛ-6 у чувствительных к ПТСР животных в 3,7 раза выше, чем у контрольных ($p = 0,0001$) и в 2,5 раза выше, чем у крыс группы «ПТСРр» ($p = 0,0001$). Животные группы «ПТСРр» характеризовались повышенным уровнем ИЛ-6 по сравнению с контролем ($p = 0,004$), но менее выраженным, чем у животных чувствительных к хроническому психотравматическому воздействию. Выявлено, что содержание ИЛ-4 в крови животных группы «ПТСРч» было в 2 раза ниже по сравнению с контрольными животными ($p = 0,0001$) и в 1,6 раз по сравнению с крысами группы «ПТСРр» ($p = 0,006$). Достоверное снижение концентрации ИЛ-4 по сравнению с контролем наблюдалось и у группы «ПТСРр» ($p = 0,01$), но было менее значительным.

Известно, что одним из механизмов развития ПТСР является активация воспалительных реакций, в которых ключевую роль играют цитокины. Такие цитокины как IL-1 и IL-6 могут оказывать системные эффекты и вызывать развитие выраженного воспаления [7]. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами может определять устойчивость к ПТСР [115], поэтому эти цитокины считаются маркерами устойчивости к ПТСР [291]. В настоящем исследовании показано, что животные группы «ПТСРр» имеют высокие значения противовоспалительных цитокинов и более низкие – провоспалительных, что согласуется с поведенческими реакциями и свидетельствует об устойчивости животных этой группы к стрессовому воздействию.

3.6 – Обсуждение главы 3

Влияние хронического психотравматического воздействия на поведение

Данное исследование было направлено на изучение влияния ХПВ на поведенческие реакции, уровень кортикостероидов в крови и надпочечниках и концентрации моноаминов и их метаболитов в мозге. Работа подтверждает некоторые ранее опубликованные материалы о том, что используемая модель посттравматического стрессового расстройства у крыс приводит к устойчивому повышению тревожности через две недели после последней стрессорной экспозиции [141, 248, 273]. Анализ результатов поведенческих показателей в общей выборке стрессированных животных показал значительное сокращение времени, проведенного в открытых рукавах и увеличение времени, проведенного в закрытых рукавах крестообразного лабиринта. Установлено, что повышение уровня тревожности наблюдалось не у всех, а только у части животных, подвергшихся воздействию предаторного стресса [434]. Эта группа была определена как чувствительная к ПТСР («ПТСРч»). Соответственно, животные, у которых не наблюдалось повышенной тревожности после предъявления стимула

были выделены в группу устойчивых (или резистентных) к ПТСР крыс («ПТСРр»).

Через месяц после завершения ХПВ между группами «ПТСРч» и «ПТСРр» наблюдались однотипные различия в поведенческих реакциях, отмеченные в эксперименте с конечной точкой в две недели. Животные группы «ПТСРч» характеризовались увеличением количества заходов и временем пребывания в закрытых рукавах ПКЛ и, соответственно, более высоким индексом тревожности. Устойчивые к стрессу животные (группа «ПТСРр»), напротив, имели сниженное количество заходов и время пребывания в закрытых рукавах лабиринта и низкий ИТ.

В норме психологические и физиологические реакции проходят в течение 1-4 недель [212], а хроническое посттравматическое стрессовое расстройство развивается лишь в 20-40% случаев после пережитого травматического события [86]. Полученные в настоящем исследовании результаты могут свидетельствовать о том, что отдаленная реакция на хронический предаторный стресс зависит от индивидуальных характеристик организма. Ряд научных работ, посвященных изучению ПТСР, выступают в поддержку этого предположения [212, 325]. Устойчивость к травмам, вызванным стрессом, во многом может зависеть от генетически детерминированной активности защитных или стресс-ограничивающих систем, к которым, например, относятся антиоксидантная, ГГАС, моноаминергические системы [291].

Влияние хронического психотравматического воздействия на метаболизм кортикостерона

В настоящем исследовании обнаружено, что ХПВ спустя 14 дней приводил к устойчивому снижению уровня кортикостерона в плазме, что согласуется с более ранними исследованиями из нашей лаборатории [273], а также с выводами научных коллективов, которые использовали другую модель ПТСР на животных [80, 124]. Ранее предполагалось, что снижение циркулирующего кортикостерона после воздействия хронического стресса может быть важным элементом в

развитии тревожно-депрессивных расстройств и, возможно, других симптомов ПТСР [435]. Настоящее исследование показало снижение уровня кортикостерона как у чувствительных, так и у резистентных крыс через 14 суток после завершения стрессорных эпизодов, при этом уровень кортикостерона у резистентных крыс был достоверно ниже, чем у чувствительных. К 30 суткам резистентные к ПТСР животные восстанавливают уровень глюкокортикоидов, тогда как у чувствительных он остается сниженным. Полученные данные говорят о том, что низкий уровень кортикостерона в результате аллостатической нагрузки предотвращает развитие поведенческих реакций, приводящих к тревожному состоянию. Этот факт хорошо согласуется с исследованиями [182], где было показано, что повышенный уровень кортикостерона может играть роль в формировании пассивной стратегии в поведении на действие стрессоров и развитии тревожной симптоматики.

На 14 сутки после завершения эпизодов предаторного стресса резкому снижению кортикостерона в крови у резистентных животных сопутствовал более низкий уровень кортикостерона в надпочечниках. Это хорошо согласуется с результатами гистологического исследования, которое демонстрирует сужение толщины коры надпочечников за счет уменьшения пучкового и сетчатого слоев. У животных чувствительных к хроническому предаторному стрессу также наблюдалась инволюция коры надпочечников, но уровень кортикостерона в железе оставался в пределах контрольных значений. Возможно, содержание кортикостерона в надпочечнике поддерживается за счет 11β ГСДГ-реакции, которая восстанавливает 11-дегидрокортикостерон в активный гормон. В пользу этой гипотезы свидетельствует сниженный уровень 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках у чувствительных к стрессу животных. К 30 суткам у крыс, резистентных к ПТСР, отмечена нормализация кортикостерона в крови и надпочечниках, в то время как чувствительные животные характеризовались сниженным его уровнем. Помимо кортикостерона в надпочечниках крыс, чувствительных к ПТСР, снижалось содержание его предшественника – дезоксикортикостерона и метаболита – 11-дегидрокортикостерона. Несмотря на

стойкую инволюцию коры надпочечников у обоих фенотипов, животные резистентные к стрессу смогли к 30 суткам восстановить функциональную активность и вывести ее на контрольный уровень. По-видимому, животные, резистентные к воздействию ХПВ, обладают наиболее выраженным стрессогенно-обусловленным регенераторным потенциалом коры надпочечников. Так уже на 14 сутки после завершения стрессорных эпизодов можно наблюдать увеличение промежуточного и клубочкового слоев надпочечников у животных группы «ПТСР». Одновременно с этим в слоях возрастает индекс функциональной активности адренкортикоцитов. К 30 суткам надпочечники резистентных к стрессу животных показали сходный с контролем морфофункциональный профиль. В многочисленных исследованиях, посвящённых изучению регенеративной способности надпочечников [159, 293, 452], говорится о наличии клеток-предшественников в субкапсулярной и клубочковой зонах, благодаря которым происходит поддержание клеточного гомеостаза в органе. Charlotte Steenblock и коллеги (2018) в своих исследованиях показывают наличие отдельного механизма регенерации надпочечников в условиях стресса. Правильный баланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток-предшественников при адаптации является критическим, так как нарушение регуляции этого механизма может приводить к органной недостаточности [159, 169]. В связи с этим можно предположить, что животные, разделенные по поведенческим реакциям, обладают различной регенеративной способностью надпочечников в условиях хронического психотравматического стресса.

Уровень гормонов коры надпочечников способен влиять на регенерацию надпочечников. Высокий уровень глюкокортикоидов подавляет пролиферативную активность клеток-предшественников в тканях адреналовой железы при стрессовом воздействии [16]. Следовательно, сниженный уровень кортикостерона в крови и надпочечниках резистентных животных может положительно отражаться на скорости восстановления органа.

Эффекты хронического психотравматического воздействия на моноаминергические системы мозга

Моноаминовые (серотониновая, норадренергическая и дофаминовая) системы мозга являются основополагающими в работе памяти, познании и эмоциях [410]. Аномалии в работе этих систем были зарегистрированы у пациентов с диагнозом ПТСР [154]. Большинство исследований по нейрофизиологии и нейрохимии ПТСР сосредоточены на префронтальной коре, гиппокампе, миндалине, прилежащем ядре и связанных с ними участках лимбического мозга.

Поведенческие расстройства при ПТСР связаны с изменением содержания моноаминов-нейротрансмиттеров в головном мозге. Основные нейрохимические проявления у больных ПТСР прежде всего выражаются в повышении содержания норадреналина и дофамина в различных структурах мозга при одновременном снижении уровня серотонина. С приростом содержания норадреналина связаны повышение нервной возбудимости, тревожности, естественной реакции страха перед опасностью, болезненные воспоминания. В то время как сниженный уровень серотонина приводит к появлению навязчивых воспоминаний, чрезмерной импульсивности и повышенной агрессивности [409, 458].

Синтез моноаминов-нейротрансмиттеров осуществляется в стволовых структурах головного мозга, а их метаболизм может реализоваться в любых структурах мозга клетками нейроглии, либо в пресинаптических нейронах после обратного захвата. Поэтому активация таких метаболических ферментов как МАО и катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) позволяет регулировать непосредственно баланс моноаминов-нейротрансмиттеров в тех структурах мозга, которые вовлечены в реализацию поведенческих реакций в том числе и в условиях ПТСР. Ранее было исследовано влияние ПТСР, вызванного предаторным стрессом, на уровень норадреналина, дофамина и его метаболитов – ДОФУК и ГВК, а также серотонина и его метаболита 5-ГИУК в префронтальной коре и в гиппокампе крыс [458]. С.В. Wilson и соавторы установили, что в

условиях предаторного стресса происходят регион-специфические изменения нейротрансмиттеров и их метаболитов [458]. Этот факт сам по себе свидетельствует о целесообразности изучения метаболизма нейротрансмиттеров и в других структурах мозга в условиях ПТСР. Помимо лимбико-кортикальных структур в развитие ПТСР вовлечены те стволовые структуры мозга, в которых содержатся норадренергические, дофаминергические и серотонинергические ядра. В частности, серотонинергические ядра диффузно присутствуют в среднем, продолговатом мозге и в варолиевом мосту. В среднем мозге расположено норадренергическое ядро locus coeruleus (LC) и дофаминергическое Substantia Nigra. Проекции норадренергических, дофаминергических и серотонинергических нейронов из этих ядер обеспечивают трансмиссию медиаторов в префронтальную кору, гиппокамп, амигдалу и другие кортико-лимбические структуры, которые тесно вовлечены в развитие ПТСР. Эти стволовые структуры обделены должным вниманием со стороны исследователей ПТСР. Помимо среднего и продолговатого мозга к числу незаслуженно обделенных вниманием структур относится и мозжечок. Между тем имеются данные об активном участии мозжечка в эмоциональном поведении и развитии ПТСР [210].

В настоящем исследовании было изучено влияние экспериментального ПТСР на состояние обмена моноаминов–нейротрансмиттеров в коре, гиппокампе, гипоталамусе, среднем мозге, промежуточном мозге, а также в мозжечке.

- Эффекты хронического психотравматического воздействия на норадренергическую систему мозга

Важную роль в развитии ПТСР – подобного состояния у крыс могут играть динамические взаимодействия между глюкокортикоидами и нейротрансмиттерами мозга [435, 439].

В подавляющем большинстве исследованных структур содержание норадреналина повышено, и только в варолиевом мосту содержание этого моноамина снижено как в общей выборке стрессированных животных, так и для отдельных фенотипов. Варолиев мост является центром для нескольких

популяций клеток норэпинефрина, таких как А5, А6 (LC) и А7 [122]. Нейроны А5 и А7 в основном проецируются в спинной мозг [90], однако также обнаружены проекции А7 на латеральный гипоталамус [208]. Нейроны LC направляют свои аксоны в спинной мозг, ствол мозга, таламус, гипоталамус, миндалину, гиппокамп и неокортекс [68]. Норадренергическая система мозга является основополагающей в реакции на стресс. В частности, вызванное стрессом высвобождение норэпинефрина из нейронов LC, проецирующихся в базолатеральную миндалину, приводит к ослаблению чувства тревоги и участвует в адаптивных процессах обучения [175]. Также сообщается об активации норадренергических нейронов в варолиевом мосту вследствие острого иммобилизационного стресса [246]. При хроническом стрессе правомерно ожидать гораздо более продолжительную и более мощную активацию норадренергических нейронов, приводящей к избыточной передаче импульсов в мозжечок, продолговатый мозг, гиппокамп и неокортекс, то есть именно в те структуры, где и заканчиваются проекции норадренергических нейронов моста. Повышенный уровень норадреналина обнаружен именно в этих структурах мозга животных. Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с данными С.В. Wilson и соавт. (2014) полученными на другой модели предаторного стресса, связанного с визуальным присутствием хищника, согласно которым, содержание норадреналина повышено в гиппокампе и в префронтальной коре [458]. На другой модели ПТСР, вызванного, воздействиями электрического шока отмечено повышение содержания норадреналина в миндалине. Однако только в настоящем исследовании проведены сопоставления между двумя фенотипами: резистентными и подверженными к ПТСР животными. В остальных исследованных структурах мозга, таких как гипоталамус и средний мозг, не обнаружено достоверных различий по содержанию норадреналина.

Наблюдаемые в этом исследовании изменения уровня норадреналина не связаны с фенотипическими особенностями реагирования на хронический стресс и отражают общие реакции. Как уже ранее отмечалось, повышенный уровень норадреналина в структурах мозга коррелирует с развитием тревожной

симптоматики [244]. В настоящем исследовании отмечено наличие положительных корреляций между содержанием норадреналина в гиппокампе ($r = 0,72$; $p = 0,043$) и уровнем тревожности у животных подвергнутых предаторному стрессу. Известно, что повышенный уровень норадреналина в гиппокампе способствует расстройству когнитивных функций. Между тем, именно гиппокамп вовлечен в обеспечение таких когнитивных функций как обработка пространственной информации, консолидация памяти в виде перехода кратковременной памяти в долговременную, запоминание и кодирование окружающего пространства, а также поиск в нем кратчайших путей. Соответственно существенное повышение уровня норадреналина в гиппокампе создает риск устойчивых нарушений когнитивных функций, что способствует развитию характерных для ПТСР поведенческих расстройств. Для неокортекса также отмечена положительная корреляция между содержанием норадреналина и индексом тревожности ($r = 0,69$; $p = 0,043$). Ее наличие объясняется вовлеченностью норадренергических нейронов в консолидацию связей между различными участками коры и амигдалой. В настоящее время наиболее детально изучены связи между префронтальной корой и амигдалой. Согласно представлениям Pitman и соавторы (2012) у устойчивых к ПТСР животных префронтальная кора ингибирует активность миндалины, а у чувствительных к ПТСР наблюдаются сбои в оси префронтальная кора-амигдала, что приводит к ограничению «сдерживающих» механизмов для амигдалы, с последующим усилением тревожной симптоматики ПТСР [348]. Причем, усиление импульсации в префронтальную кору по проекциям норадренергических нейронов способствует потере ингибиторного контроля амигдалы со стороны префронтальной коры. Если повышенный уровень норадреналина в коре и в гиппокампе для экспериментальных моделей ПТСР отмечен рядом исследователей, то для мозжечка эти данные представлены впервые. Между тем, имеются многочисленные сведения о значении мозжечка в восприятии и распознавании, передаче и кодировании эмоциональной информации, а также переживании и регулировании эмоциональных состояний в отношении

моторного, когнитивного и социального поведения. В связи с этим вызывает интерес наличие отрицательной корреляции между содержанием норадреналина в мозжечке и времени пребывания в открытых рукавах крестообразного лабиринта ($r = -0,723$; $p = 0,033$), что можно рассматривать в качестве аргументации в пользу вовлеченности норадренергической системы мозжечка в развитие патогенеза ПТСР.

- Эффекты хронического психотравматического воздействия на дофаминовую систему мозга

Результаты настоящего исследования показали, что хронический предаторный стресс увеличивал концентрацию дофамина в продолговатом мозге и снижал уровни дофамина в мозжечке, гипоталамусе и гиппокампе. Увеличение концентрации дофамина в продолговатом мозге и снижение его в мозжечке наблюдалось как у чувствительных, так и у резистентных к ПТСР крыс. Важно обратить внимание на тот факт, что только крысы чувствительные к ПТСР имели сниженный уровень дофамина в гиппокампе и гипоталамусе по сравнению с контрольными и устойчивыми к ПТСР животными.

В головном мозге млекопитающих выделяют три основных пути дофамина: нигростриальный, мезокортиколимбический и тубероинфундибулярный. Тела нейронов нигростриального пути образуют комплекс нейронов черной субстанции - substantia nigra pars compacta (группа клеток A9) и иннервируют дорсальный стриатум. Тела нейронов, образующих мезокортикальный тракт, находятся в вентральной части покрышки среднего мозга (группа клеток A10) и иннервирует вентральный стриатум, гиппокамп и неокортекс. Тубероинфундибулярный путь начинается в гипоталамусе (группы клеток A11 и A12) и иннервирует ствол мозга и спинной мозг [122]. Хорошо известно, что мезокортиколимбический дофамин играет фундаментальную роль в реакции на стресс. В частности, правильное функционирование вентральных дофаминовых проекций позволяет человеку прогнозировать исход значимого опыта или социального взаимодействия, принимая во внимание эмоциональные и

контекстуальные данные [138]. Меньшего внимания в исследованиях получили гипоталамические дофаминовые проекции на ствол мозга и спинной мозг. В настоящем исследовании у животных, чувствительных к ХПВ, было обнаружено снижение дофамина в гипоталамусе, которое сопровождалось его повышением в продолговатом мозге. Данный факт может указывать на чрезмерное возбуждение проекции гипоталамус – продолговатый мозг и говорить о поведении, преодолевающим стресс.

Снижение уровня дофамина в гиппокампе крыс, чувствительных к хроническому предаторному стрессу, сопровождалось повышением уровня его основного метаболита – ДОФУК. Скорость метаболизма дофамина в гиппокампе увеличилась у чувствительных к ПТСР крыс по сравнению с контрольной группой и крысами резистентными к стрессовому воздействию. Можно предположить, что усиление метаболизма дофамина моноаминоксидазой типа В (МАО-В) способствует, по меньшей мере, снижению дофаминовой передачи в гиппокампе у чувствительных к стрессу животных. Ранее увеличение активности МАО-В было обнаружено у крыс, которые испытывали хронический иммобилизационный стресс [432], а также у некоторых пациентов с ПТСР [126].

В отличие от других регионов головного мозга, для варолиевого моста не характерны изменения уровней дофамина. Поддержание этого нейромедиатора на контрольном уровне можно также рассматривать как специфические особенности нейрохимического статуса варолиевого моста в условиях ПТСР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что стабилизация уровня дофамина здесь связана с ингибированием его метаболизма. Принято рассматривать метаболический индекс дофамина как показатель, характеризующий уровень его обратного захвата. В условиях действия хронического психотравматического стресса в варолиевом мосту чувствительных к ПТСР крыс наблюдается снижение уровня обратного захвата дофамина пресинаптическими нейронами, где, собственно говоря, и локализованы ключевые ферменты метаболизма дофамина.

- *Эффекты хронического психотравматического воздействия на серотониновую систему мозга*

ХПВ приводил к значительному снижению уровня серотонина в гиппокампе и среднем мозге высокотревожных крыс (группа «ПТСРч») по сравнению с контрольными и низкотревожными (группа «ПТСРр») животными. В коре головного мозга у чувствительных к ПТСР крыс концентрация серотонина была снижена только по сравнению с контролем. Подавляющее влияние хронического predatorного стресса на концентрации серотонина в гиппокампе и неокортексе у чувствительных крыс, наблюдаемое в настоящем исследовании, согласуется с более ранними исследованиями С.В. Wilson и коллег (2014) [458]. Однако в настоящем исследовании снижение серотонина в коре головного мозга сопровождалось симметричным снижением уровня его основного метаболита - 5-ГИУК, тогда как в исследовании Wilson и соавт. (2014) содержание 5-ГИУК не изменялось [458]. Противоречия между этими результатами могут быть объяснены использованием различных подходов в индукции стресса: ежедневное воздействие запахом хищника в течение десяти дней в текущем исследовании против двух отдельных воздействий самого хищника, проводимых с десятидневным интервалом, а также делением животных на группы по уровню тревожности.

Предаторный стресс не оказал влияния на концентрацию серотонина в гипоталамусе и отделах заднего мозга, что согласуется с данными, полученными в нашем предыдущем исследовании [141].

Результаты исследования показали, что ХПВ по-разному влияло на передачу серотонина в различных областях мозга. Это может быть связано с тем, что области мозга иннервируются серотонинергическими нейронами, происходящими из разных ядер. Серотониновый путь заднего мозга в основном образован нейронами из ядра каудального отдела (группы 5-НТ клеток В1-В3). Серотониновые проекции гиппокампа происходят как из дорсального ядра (DRN; В6 и В7 5-НТ клеточной группы), так и из медианного ядра рафа (MRN; В8 5-НТ

клеточная группа), тогда как гипоталамические проекции берутся в основном из медианного ядра рафа (MRN). Неокортикальные проекции происходят практически только из дорсального ядра [140]. Возможно поэтому хронический стресс ослабляет в основном серотониновую систему дорсального ядра, и это ослабление тесно связано с восприимчивостью к стрессу.

Возможно, что снижение синтеза, высвобождения и / или обратного захвата серотонина способствовало снижению уровня его передачи в среднем мозге животных с высокой тревожностью. Действительно, Nikolaus и коллеги [314] сообщили о снижении плотности серотонинового переносчика (SERT) в среднем мозге пациентов с ПТСР, тогда как С.В. Wilson и соавторы (2014) обнаружили снижение экспрессии триптофан-гидроксилазы, главного фермента, синтезирующего серотонин в префронтальной коре и гиппокампе крыс, подвергшихся хроническому предаторному стрессу [458].

Необходимо отметить, что скорость обмена серотонина была снижена в среднем мозге устойчивых к стрессорным воздействиям крыс по сравнению с контрольной группой. В гиппокампе чувствительных к ПТСР крыс скорость обмена серотонина была выше, чем у контрольной группы и крыс резистентных к ХПВ. Снижение скорости метаболизма серотонина в среднем мозге у животных, чувствительных к воздействию хронического предаторного стресса, может быть компенсаторным механизмом, благодаря которому возможно, по крайней мере частичное, восстановление концентрации этого нейротрансмиттера в среднем мозге до уровня статистически неотличимого от контроля или животных устойчивых к ПТСР.

Повышенный обмен серотонина в гиппокампе у ПТСР-чувствительных крыс представляет особый интерес, поскольку он связан со снижением концентрации серотонина в этой области мозга. Возможно, что у крыс с высокой тревожностью наблюдается повышенная экспрессия и/или активность ферментов, ответственных за метаболизм серотонина, таких как моноаминоксидаза А (МАО-А). Поскольку глюкокортикоиды регулируют экспрессию МАО-А [187], возможно, что предполагаемое увеличение активности МАО-А у крыс с высокой

тревожностью обусловлено снижением уровня глюкокортикоидов в плазме. Статистически значимая корреляция между обменом серотонина в гиппокампе и кортикостероном в плазме подтверждает эту гипотезу.

Взаимодействие между глюкокортикоидами плазмы крови и моноаминами мозга

Известно, дофамин снижает высвобождение АКТГ из культивируемых клеток кортикотропной аденомы человека [147]. Поэтому возможно, что пониженные уровни кортикостерона после ХПВ частично могут быть вызваны снижением передачи дофамина гипоталамусом [141].

В исследовании Tseilikman и соавт. увеличение активности MAO-B было снижено за счет блокады глюкокортикоидных рецепторов [432]. Данный факт свидетельствует о взаимодействии между аномально низкими уровнями глюкокортикоидов, повышенным метаболизмом дофамина и снижением его уровней в мозге у чувствительных к стрессу животных. Снижение уровня дофамина в гиппокампе крыс, чувствительных к ПТСР, связано с более высоким уровнем метаболизма и как следствие высокими концентрациями ДОФУК. Данный факт возможно объяснить специфической глюкокортикоидной регуляцией активности MAO-B. Таким образом, можно предположить, что реципрокное взаимодействие между уровнями глюкокортикоидов в плазме и центральным метаболизмом дофамина играет роль в развитии фенотипа чувствительных к хроническому психотравматическому стрессу у грызунов и в патофизиологии ПТСР у людей.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ,
ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 3**

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международных базах данных Wos и Scopus:

1. Cardiac injury in rats with experimental posttraumatic stress disorder and mechanisms of its limitation in experimental posttraumatic stress disorder-resistant rats / E.B. Manukhina, V.E. Tseilikman, **M.V. Komelkova**, M.S. Lapshin, A.V. Goryacheva, M.V. Kondashevskaya, V.A. Mkhitarov, S.S. Lazuko, O.B. Tseilikman, A.P. Sarapultsev, Y.A. Dmitrieva, V.K. Strizhikov, O.P. Kuzhel, H.F. Downey // J Appl Physiol (1985). 2021 Mar 1;130(3):759-771. doi:10.1152/jappphysiol.00694.2019 (Wos: Q2, IF – 3.531; Scopus: Q1, CiteScore – 5.6, SJR – 1.253).

2. Content of Monoamines in the Pons Varolii in Experimental Post-Traumatic Stress Disorder / V.E. Tseilikman, **M.V. Komel'kova**, M.S. Lapshin, O.B. Tseilikman, M.N. Karpenko, N.S. Pestereva, E.B. Manukhina, G.F. Downey, M.V. Kondashevskaya // Neurochemical Journal. JAN 2020, Vol: 14 Issue: 1 Pages: 73-76. doi: 10.1134/S1819712420010183

Версия: Содержание моноаминов нейротрансмиттеров в варолиевом мосту при экспериментальном синдроме посттравматических стрессорных расстройств / В.Э. Цейликман, **М.В. Комелькова**, М.С. Лапшин, О.Б. Цейликман, М.Н. Карпенко, Н.С. Пестерева, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, М.В. Кондашевская // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 1. С. 75-79. (ИФ РИНЦ – 0.842; WoS: Q4, IF – 0,48).

3. High and low anxiety phenotypes in a rat model of complex post-traumatic stress disorder are associated with different alterations in regional brain monoamine neurotransmission / V. Tseilikman, **M. Komelkova**, M. Lapshin, A. Alliluev, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, M. Kondashevskaya, A. Sarapultsev, E. Dremencov // Psychoneuroendocrinology. 2020 Apr 23; 117:104691. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104691. (WoS: Q2, IF – 4.905; Scopus: Q1, CiteScore – 7.8; SJR – 1.955).

4. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation / A. Sarapultsev, P. Sarapultsev, E. Dremencov, **M. Komelkova**, O. Tseilikman, V. Tseilikman // Stress. 2020;1-11. doi: 10.1080/10253890.2020.1766020 (WoS: Q3, IF – 3.493, Scopus: Q2, CiteScore – 4.8; SJR – 1.028).

5. Chronic predator scent stress alters serotonin and dopamine levels in the rat thalamus and hypothalamus, respectively. / E. Dremencov, M. Lapshin, **M. Komelkova**, A. Alliluev, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, V. Tseilikman // Gen Physiol Biophys. 2019 Mar;38(2):187-190.

doi:10.4149/gpb_2019003 (WoS: Q4, IF – 1.512; Scopus: Q3, CiteScore – 2.2; SJR – 0.376).

6. Соотношение физической усталости и морфофункционального состояния миокарда при экспериментальном хроническом стрессе / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, **М.В. Комелькова**, М.С. Лапшин, А.П. Сарапульцев, С.С. Лазуко, О.П. Кужель, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, М.В. Черешнева, В.А. Черешнев // Доклады Академии наук. 2019. Т. 485. № 2. С. 247-250. (ИФ РИНЦ – 0.779, Scopus: Q3, CiteScore – 1; SJR – 0.260).

7. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats. / Е.В. Manukhina, V.E. Tseilikman, О.В. Tseilikman, **M.V. Komelkova**, M.S. Lapshin, P.O. Platkovskii, A.V. Alliluev, H.F. Downey, A.V. Goryacheva, M.V. Kondashevskaya // J Appl Physiol (1985). 2018 Sep 1;125(3):931-937. doi: 10.3390/ijms21010345 (Scopus: Q1, CiteScore_{Scopus} – 5.6, SJR – 1.253).

8. Posttraumatic stress disorder disturbs coronary tone and its regulatory mechanisms. / S.S. Lazuko, O.P. Kuzhel, L.E. Belyaeva, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.B. Tseilikman, **M.V. Komelkova**, V.E. Tseilikman // Cell Mol Neurobiol. 2018 Jan;38(1):209-217. doi: 10.1007/s10571-018-0619-0 (WoS: Q2, IF – 5.046, Scopus: Q1, CiteScore – 7.4; SJR – 1.255).

9. Role of dendritic spines in pathophysiology of depression / E. Dremencov, M. Lapshin, **M. Komelkova**, O. Tseilikman, V. Tseilikman // Gazzetta Medica Italiana Archivio Per Le Scienze Mediche. 2018. V. 177, №3, Pages: 97-103. doi: 10.23736/S0393-3660.17.03726-3 (Scopus: Q4, CiteScore_{Scopus} – 0.2; SJR – 0.114).

10. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, А.В. Алилуев, М.В. Васильева, А.С. Курганов, Н.В. Мальцева, О.Б. Цейликман, М.В. Комелькова, М.С. Лапшин, Е.А. Самойлов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. Т.103. №7. С. 808-818. (ИФ РИНЦ – 0.419).

Публикации в других изданиях

1. Resilience and susceptibility to the stress in a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD) are associated with different alterations in monoamine transmission across the brain. / A. Alliluev, E. Dremencov, M. Lapshin, **M. Komelkova**, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, M. Kondashevskaya, V. Tseilikman // Book of abstracts: 12th Symposium on

Catecholamines and Other Neurotransmitters in Stress, 15-19 June, 2019. Smolenice Castle, Slovakia. P.3.

2. Adrenal insufficiency in rats after prolonged exposure to the predator cue: A new animal model of post-traumatic stress disorder. O.B. Tseilikman, M.S. Lapshin, M.V. Komelkova, M.V. Kondashevskaya, E.V. Dremencov, E.B. Manukhina, H.F. Downey, S.S. Lazuko, O.P. Kuzhel, V.E. Tseylikman, D.A. Kozochkin // Psychoneuroendocrinology. 2017 Sept; 83S, P.8

3. MAO activity in the brain in PTSD susceptible and resilient rats. V.E. Tseylikman, O.B. Tseilikman, M.S. Lapshin, **M.V. Komelkova**, I.V. Feklicheva // Psychoneuroendocrinology. 2017 Sept; 83S, P.8.

4. Multiple exposures of predator stress alter neurotransmitters level in the rats' hippocampus. / V.E. Tseylikman, Lapshin M.S., **M.V. Komelkova**, O.B. Tseilikman, A.V. Alliluev, E.B. Manukhina, H.F. Downey, M.N. Karpenko, D.A. Kozochkin // Psychoneuroendocrinology. 2017 Sept; 83S, P. 9.

5. **Комелькова, М.В.** Особенности морфофункционального состояния печени при моделировании ПТСР / М.В. Комелькова, М.С. Лапшин // Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии – 2017: сборник тезисов XXIII всеросс. конф. молодых ученых с международн. участием, 13-14 апреля 2017, Санкт-Петербург. С. 104-106.

6. Кондашевская, М.В. Морфологические изменения висцеральных органов при моделировании посттравматического стрессового расстройства. Различие ранних и отдаленных последствий стресса / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, **М.В. Комелькова**, М.С. Лапшин // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов с международным участием. 1-4 июня, 2017. Челябинск, С. 149-150.

**ГЛАВА 4 – ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ У ЖИВОТНЫХ,
ОТЛИЧАЮЩИХСЯ КОПИНГ-СТРАТЕГИЕЙ
В МОМЕНТ ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ СТРЕССОРА,
В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Длительный психотравматический стресс может оказывать пагубное воздействие на нормальные поведенческие паттерны и приводить к развитию тревожной симптоматики. Чаще всего развитию психосоматических болезней предшествуют события, которые не имеют решения (неизбежные / неконтролируемые стрессоры). Единственным эффективным выходом из подобных ситуаций являются поведенческие реакции, направленные на регулирование эмоционального возбуждения [56, 272]. Животные, подвергшиеся хроническому психотравмирующему воздействию, часто проявляют разнообразие в своих поведенческих реакциях на эту ситуацию. Различают две адаптационные стратегии (стили копинга): активно-оборонительная стратегия (active coping style) и пассивно-оборонительная стратегия (passive coping style). Адаптационные стратегии могут смягчить физиологическое воздействие стресса [277], а исследования, проведенные на животных и людях, свидетельствуют о том, что стратегия с преобладанием активно-оборонительных реакций часто оказывается более эффективной. Животные с активной копинг-стратегией отличаются более агрессивным поведением по отношению к сородичам и менее выраженным нейробиологическим спектром реакций на стресс [236, 238]. И наоборот, животные с пассивной копинг-стратегией менее агрессивны к конспецифическим особям, но имеют более выраженную нейрофизиологическую реакцию на стресс [236, 238]. Ранее в исследованиях было продемонстрировано, что люди, использующие «active coping style» в ответ на стресс, имеют более устойчивое психическое и физическое здоровье и менее подвержены развитию тревожно-депрессивных расстройств, тогда как индивиды, выбирающие «passive coping

style» имеют повышенный риск развития психических заболеваний [108, 251, 372]. Существует тесная взаимосвязь между склонностью к проявлению агрессии и активно-оборонительной стратегией (active coping style) [238, 448]. Таким образом, агрессивное поведение является качественной характеристикой стиля совладания [238, 448].

Исследования Bowen et al. (2014) [81], проведенные на модели хронического предаторного стресса, свидетельствуют о том, что животные с активной копинг-стратегией отличаются более низким уровнем кортикостерона в плазме крови. Аналогичные результаты наблюдались при использовании других моделей хронического стресса на животных [446]. Из этого следует, что активная копинг-стратегия характеризуется низким уровнем кортикостерона ассоциированным с высокой агрессией и сниженной реакцией страха. Кроме того, у крыс, получавших подкожные инъекции кортикостерона, наблюдалось преобладание пассивной копинг-стратегии и поведение, подобное депрессии, по сравнению с контролем, в тесте принудительного плавания. Следовательно, даже при отсутствии стрессорного фактора, повышенный уровень циркулирующего кортикостерона может играть ведущую роль в стимулировании пассивных стилей реагирования на стресс.

4.1 – Особенности поведенческих реакций крыс в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

В ходе эксперимента по изучению влияния хронического предаторного стресса было установлено, что по характеру поведенческого ответа на стимул (запах хищника) животных можно разделить на два фенотипа:

- 1) с пассивной оборонительной реакцией (П-стратегия),
- 2) с активной оборонительной реакцией (А-стратегия).

Крысы с пассивной оборонительной реакцией (П-стратегией) преимущественно демонстрировали реакции страха и груминга. Тогда как животные с А-стратегией проявляли отсутствие страха, агрессивность по отношению к стимулу и активную исследовательскую деятельность.

Показатели поведенческих реакций животных, разделенных по характеру поведенческого ответа на стимул, спустя 14 суток после завершения ХПВ представлены в таблице 17.

ИТ в общей выборке животных (группа «ПС»), подверженных хроническому психотравматическому воздействию, достоверно не отличался от контроля ($p = 0,1$).

Таблица 17 – Особенности поведенческих реакций через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стимула

Показатель/Группа	Контроль n = 32	ПС n = 34	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
Индекс тревожности	0,67 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,57 ± 0,03 *	0,70 ± 0,03 #
Количество заходов в закрытые рукава	7,09 ± 0,6	10,41 ± 0,46 *	10,75 ± 0,56 *	9,93 ± 0,79
Количество заходов в открытые рукава	5,66 ± 0,5	7,44 ± 0,46 *	8,3 ± 0,56 *	6,21 ± 0,66
Время пребывания в закрытых рукавах, сек	469,5 ± 18,6	397,4 ± 19,6 *	348,1 ± 23,5 *	467,8 ± 24,01 #
Время пребывания в открытых рукавах, сек	130,5 ± 18,6	202,6 ± 19,6 *	251,9 ± 23,5 *	132,2 ± 24,01 #

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «Животные с А-стратегией».*

One-way ANOVA показал достоверные различия по значениям ИТ при делении животных по типу реакции на стимул ($F_{2,63} = 7,06$; $p = 0,001$). ИТ был снижен у животных с А-стратегией в 1,2 раза как по сравнению с контрольной группой ($p = 0,005$), так и по сравнению с животными с П-стратегией ($p = 0,004$). Отмечено, что ИТ у животных с П-стратегией достоверно не отличался от

контрольных крыс. Эти показатели согласуются с данными предыдущего исследования, где животных делили на «чувствительных» и «резистентных» к стрессу (глава 3).

Животные группы «ПС» достоверно отличались от контрольных по времени пребывания в закрытых и открытых рукавах ПКЛ. Для группы «ПС» время, проведенное в открытых рукавах, было повышено в 1,6 раз ($p = 0,009$), тогда как время пребывания в закрытых рукавах было снижено в 1,1 раз ($p = 0,009$) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты не отображают тревожной симптоматики в общей выборке животных, подверженных ХПВ. Это явление можно объяснить неравноценным соотношением чувствительных и резистентных к хроническому стрессу животных в группе «ПС».

Распределение животных на группы по характеру поведенческого ответа на стимул выявило межгрупповые отличия по времени пребывания в закрытых ($F_{2,63} = 9,75$; $p = 0,0002$) и открытых рукавах ($F_{2,63} = 9,75$; $p = 0,0002$) ПКЛ. Для животных с А-стратегией отмечено повышение времени пребывания в открытых рукавах в 1,9 раз как относительно контрольных крыс ($p = 0,0003$), так и в сравнении с животными с П-стратегией ($p = 0,003$). Напротив, по времени пребывания в закрытых рукавах у животных с А-стратегией наблюдалось снижение этого показателя в 1,3 раза по сравнению с контрольными животными ($p = 0,003$) и крысами с П-стратегией ($p = 0,003$). Время, проведенное в закрытых и открытых рукавах, существенно не отличалось от контроля у крыс, демонстрировавших П-стратегию.

Группы значительно различались по количеству выходов в открытые рукава. В общей выборке стрессированных животных (группа «ПС») количество выходов в открытые рукава было достоверно выше в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p = 0,01$).

Отмечены различия по показателю «заходы в открытые рукава» при делении животных на две фенотипические группы ($F_{2,63} = 6,16$; $p = 0,003$). Данный показатель достоверно увеличивался на 32% у крыс с А-стратегией по сравнению

с контролем ($p = 0,002$) Количество заходов в открытые рукава не отличалось от контроля у животных, демонстрирующих П-стратегию ($p = 0,8$).

В общей выборке стрессированных животных (группа «ПС») количество заходов в закрытые рукава было в 1,5 раза выше в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,0001$).

Анализ one-way ANOVA показал наличие достоверных отличий по количеству заходов в закрытые рукава лабиринта между экспериментальными группами ($F_{2,63} = 10,00$; $p = 0,0001$). Отмечено, что количество заходов в закрытые рукава лабиринта выросло по сравнению с контролем у обоих фенотипов (у животных с А-стратегией на 34%, у животных с П-стратегией на 29%).

Следовательно, животные с А-стратегией показывают снижение тревожной симптоматики после воздействия хроническим предаторным стрессом по сравнению с животными с П-стратегией и контролем.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между использованной в момент воздействия поведенческой стратегией и уровнем тревожности, зарегистрированным спустя значительный промежуток времени после пережитого стресса. Оказалось, что те крысы, которые использовали в ответ на экспозиции предаторного стресса активную стратегию, характеризовались наиболее низким уровнем тревожности. На основании этого факта создается впечатление, что устойчивость к ПТСР достигается, благодаря использованию исключительно активной адаптационной стратегии.

4.2 – Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

4.2.1 – Особенности обмена нейромедиаторов в отделах переднего мозга у животных, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора, в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Префронтальная кора

В общей выборке стрессированных животных (группа «ПС») не наблюдалось изменений по содержанию дофамина ($p = 0,2$) и серотонина ($p = 0,9$), в то время как ХПВ вызывало увеличение концентрации норадреналина в префронтальной коре по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). В группе «ПС» также обнаружено снижение основного метаболита серотонина – 5-ГИУК ($p = 0,02$) и как следствие снижение скорости его обмена ($p = 0,001$).

При делении животных по копинг-стратегиям в момент предъявления стимула спустя 14 дней после завершения ХПВ из всех исследуемых нейротрансмиттеров достоверные изменения наблюдались только по содержанию норадреналина ($F_{2,63} = 79,46$; $p < 0,0001$) в префронтальной коре головного мозга (таблица 18). Отмечено увеличение норадреналина на 17% у крыс с А-стратегией ($p = 0,0001$) и на 19% у крыс с П-стратегией по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). При исследовании метаболитов достоверное отличие выявлено по уровню 5-ГИУК ($F_{2,63} = 5,76$; $p = 0,005$). Post-hoc анализ показал достоверное снижение этого метаболита по сравнению с контролем только у животных с А-стратегией ($p = 0,004$).

На рисунке 22 отмечены различия в скорости обмена серотонина у животных, разделенных по поведенческим реакциям в момент предъявления стрессора ($F_{2,63} = 10,05$; $p = 0,0001$).

Таблица 18 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в префронтальной коре через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель/Группа	Контроль n = 32	ПС n = 34	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
Префронтальная кора				
НА, пг/мг ткани	412,56±5,47	503,35±4,77 *	498,95±6,74 *	509,64±6,32 *
ДА, пг/мг ткани	658,13±9,86	641,59±9,98	646,65±13,96	634,36±14,17
5-НТ, пг/мг ткани	385,43±4,48	385,12±3,99	382,85±5,27	388,36±6,26
5-ГИУК, пг/мг ткани	184,87±3,26	174,65±2,95 *	168,75±2,85 *	183,07±5,24

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

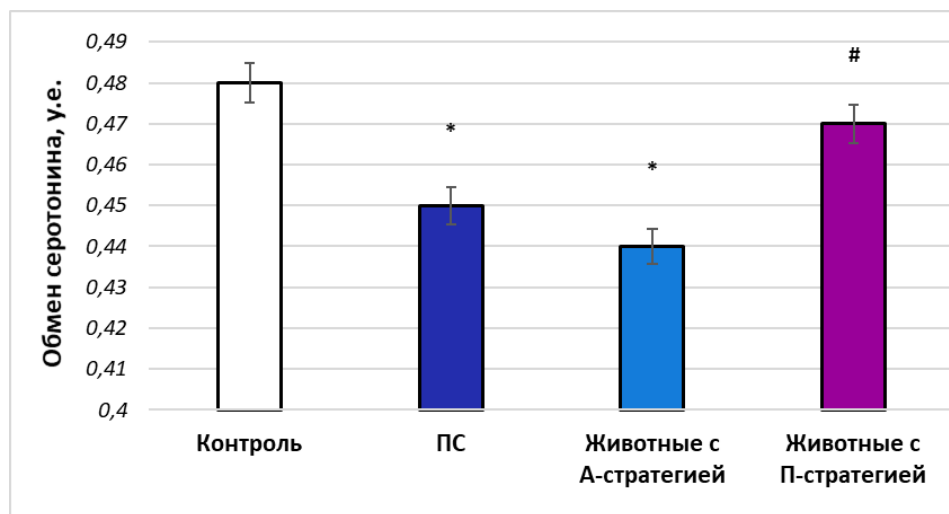


Рисунок 22 – Скорость обмена серотонина в префронтальной коре через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

*Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «Животные с А-стратегией».*

Животные с А-стратегией характеризуются сниженным серотониновым обменом по сравнению с контролем ($p = 0,0002$) и животными с П-стратегией ($p = 0,01$).

Гиппокамп

В ответ на действие хронического предаторного стресса (группа «ПС») в гиппокампе не наблюдалось изменений по содержанию норадреналина и серотонина относительно контрольной группы, но отмечалось снижение содержания дофамина на 24% ($p < 0,0001$). В то же время, было выявлено снижение ДОФУК на 24% относительно контроля ($p < 0,0001$), тогда как уровень ГВК не претерпел изменений ($p = 0,9$) (таблица 19).

Таблица 19 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гиппокампе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель/Группа	Контроль n = 32	ПС n = 34	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
Гиппокамп				
НА, пг/мг ткани	713,19±17,97	761,0±16,46	758,35±21,72	764,79±26,13
ДА, пг/мг ткани	488,81±8,56	370,24±19,97 *	354,5±26,96 *	392,71±29,57 *
ДОФУК, пг/мг ткани	235,81±4,59	179,71±12,17 *	169,6±16,98 *	194,14±16,85 *
ГВК, пг/мг ткани	162,19±6,75	161,12±4,29	159,9±5,42	162,86±7,22
5-НТ, пг/мг ткани	150,56±6,05	162,41±5,88	156,1±6,16	171,43±11,1
5-ГИУК, пг/мг ткани	210,25±6,18	206,41±5,45	211,3±7,81	199,43±7,03

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

При фенотипировании животных по поведенческим реакциям в момент предъявления стимула не обнаружено наличие межгрупповых различий по

содержанию норадреналина, ($F_{2,63} = 1,92$; $p = 0, 1$), серотонина ($F_{2,63} = 1,83$; $p = 0,1$) и 5-ГИУК ($F_{2,63} = 0,63$; $p = 0,5$).

Анализ one-way ANOVA у животных с различными копинг-стилями показал наличие достоверных отличий по содержанию дофамина ($F_{2,63} = 15,11$; $p < 0,0001$) и его метаболита ДОФУК ($F_{2,63} = 9,84$; $p = 0,0001$). Отмечено снижение дофамина у животных с А-стратегией на 27% ($p = 0,0001$), а у животных с П-стратегией на 20% ($p = 0,004$). У животных с А-стратегией содержание ДОФУК снижено в 1,4 раза ($p = 0,0002$), а у животных с П-стратегией в 1,2 раза ($p = 0,0003$) по сравнению с контролем (таблица 19).

Деление животных по стилю поведения в момент предъявления стресса позволило выявить наличие межгрупповых различий по скорости обмена дофамина ($F_{2,63} = 7,0$; $p = 0,001$). Оба фенотипа имели повышенную скорость обмена этого нейротрансмиттера по сравнению с контролем в 1,2 раза (группа «Животные с А-стратегией»: $p = 0,003$; группа «Животные с П-стратегией»: $p = 0,03$) (рисунок 23 А).

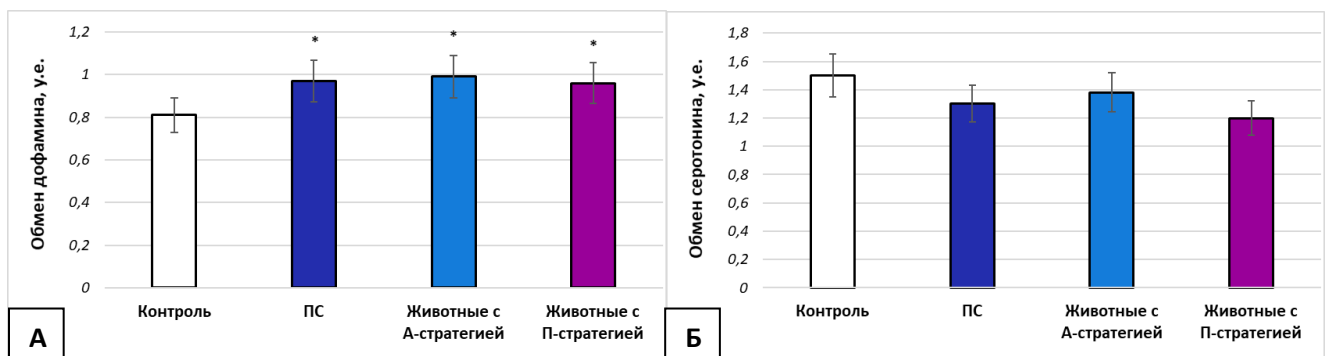


Рисунок 23 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в гиппокампе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

*Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Различий по скорости обмена серотонина между группами выявлено не было ($F_{2,63} = 2,05$; $p = 0,1$) (рисунок 23 Б).

Стриатум

В общей выборке стрессированных животных через 14 дней после окончания стрессорных эпизодов в стриатуме наблюдается повышение содержания дофамина ($p < 0,0001$), а также продуктов его обмена ДОФУК ($p < 0,0001$) и ГВК ($p < 0,0001$) по сравнению с контролем. Также хронический предаторный стресс снижает уровень серотонина ($p < 0,0001$) и его основного метаболита – 5-ГИУК ($p < 0,0001$) (таблица 20).

Таблица 20 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в стриатуме через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель/Группа	Контроль n = 32	ПС n = 34	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
Стриатум				
ДА, пг/мг ткани	5403,8±132,0	6371,47±90,45 *	6270,8±104,86 *	6515,29±157,41 *
ДОФУК, пг/мг ткани	881,19±19,52	994,35±17,78 *	1014,35±24,35 *	965,77±24,56 *
ГВК, пг/мг ткани	517,88±23,82	640,0±25,09 *	600,00±32,59	697,14±35,16 *
5-НТ, пг/мг ткани	267,94±4,22	241,0±3,78 *	236,5±5,22 *	247,43±5,08 *
5-ГИУК, пг/мг ткани	551,00±7,49	482,35±7,82 *	472,55±9,95 *	496,36±12,03 *

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

При делении животных по копинг-стратегиям в стриатуме наблюдается изменение уровня дофамина ($F_{2,63} = 19,32$; $p < 0,0001$) и его метаболитов (ДОФУК: $F_{2,63} = 10,18$; $p = 0,0001$; ГВК: $F_{2,63} = 8,56$; $p = 0,0005$). У животных как с А-стратегией ($p = 0,0001$), так и с П-стратегией ($p = 0,0001$) уровень дофамина

повышается в 1,2 раза по сравнению с контролем ($p = 0,0001$). Одновременно у животных с А-стратегией отмечено повышение в 1,2 раза только одного метаболита дофамина - ДОФУК ($p = 0,0002$), тогда как у животных с П-стратегией выявлено повышение обоих метаболитов – ДОФУК в 1,1 раза ($p = 0,04$) и ГВК в 1,3 раза ($p = 0,0004$).

Межфенотипические различия были обнаружены в метаболизме серотонина (серотонин: $F_{2,63} = 12,45$; $p < 0,0001$; 5-ГИУК: $F_{2,63} = 21,68$; $p < 0,0001$). У животных с А-стратегией отмечается снижение серотонина на 12% по сравнению с контролем ($p = 0,0001$), а у животных, демонстрирующих П-стратегию на 8% ($p = 0,01$). Снижение серотонина привело к снижению его метаболита – 5-ГИУК у животных с А-стратегией на 14% ($p = 0,0001$), а у животных с П-стратегией на 10% ($p = 0,0007$).

Деление животных по стилю поведения в момент предъявления стресса не выявило наличие межгрупповых различий по скорости обмена дофамина ($F_{2,63} = 0,09$; $p = 0,9$) и серотонина ($F_{2,63} = 1,57$; $p = 0,2$) (рисунок 24).

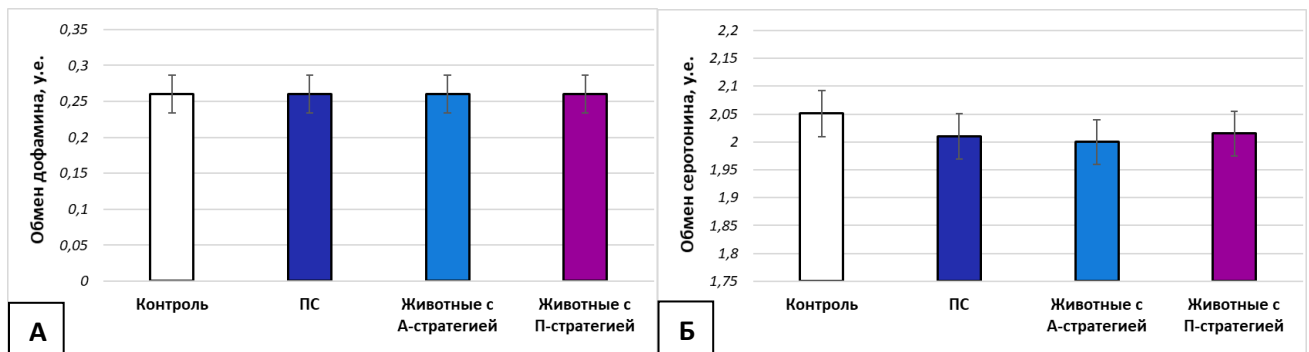


Рисунок 24 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в стриатуме через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула.

Гипоталамус

В общей выборке стрессированных животных через 14 суток после завершения ХПВ в гипоталамусе не обнаружено изменений по содержанию норадреналина ($p = 0,6$), дофамина ($p = 0,06$), серотонина ($p = 0,6$) и 5-ГИУК ($p = 0,5$) по сравнению с контролем. Достоверные отличия наблюдались только по содержанию метаболитов дофамина. В группе «ПС» отмечено снижение содержания ДОФУК на 10% и ГВК на 7% по сравнению с контрольными животными ($p < 0,0001$, $p = 0,01$, соответственно) (таблица 21).

При делении животных по поведенческим реакциям в момент предъявления стимула в гипоталамусе не обнаружены различия с контролем по содержанию норадреналина ($F_{2,63} = 0,42$; $p = 0,6$), дофамина ($F_{2,63} = 1,98$; $p = 0,1$), серотонина ($F_{2,63} = 0,7$; $p = 0,5$) и 5-ГИУК ($F_{2,63} = 0,66$; $p = 0,5$).

Таблица 21 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гипоталамусе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель/Группа	Контроль n = 32	ПС n = 34	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
Гипоталамус				
НА, пг/мг ткани	1020,94±7,74	1015,06±9,59	1020,8±11,82	1006,86±16,33
ДА, пг/мг ткани	363,88±6,03	346,24±6,72	348,8±9,01	342,57±10,37
ДОФУК, пг/мг ткани	62,0±0,87	55,88±0,59 *	55,35±0,79 *	56,64±0,86 *
ГВК, пг/мг ткани	29,69±0,71	27,59±0,43 *	27,3±0,51 *	28,0±0,77
5-НТ, пг/мг ткани	154,19±4,44	150,94±4,02	154,5±4,04	145,86±7,88
5-ГИУК, пг/мг ткани	146,06±5,01	141,88±4,58	145,7±5,91	136,43±7,26

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Анализ one-way ANOVA показал наличие межфенотипических различий по концентрации ДОФУК ($F_{2,63} = 17,59$; $p < 0,0001$) и ГВК ($F_{2,63} = 3,4$; $p = 0,03$) в гипоталамусе. Для животных с А-стратегией отмечено снижение уровня ДОФУК на 11% ($p = 0,0001$) и ГВК на 8% ($p = 0,04$), в то время как для животных с П-стратегией выявлено снижение только ДОФУК на 9% ($p = 0,0006$) (таблица 21).

Деление животных по стилю поведения в момент предъявления стрессора не выявило наличие межгрупповых различий по скорости обмена дофамина ($F_{2,63} = 1,2$; $p = 0,3$) и серотонина ($F_{2,63} = 0,02$; $p = 0,9$) (рисунок 25).

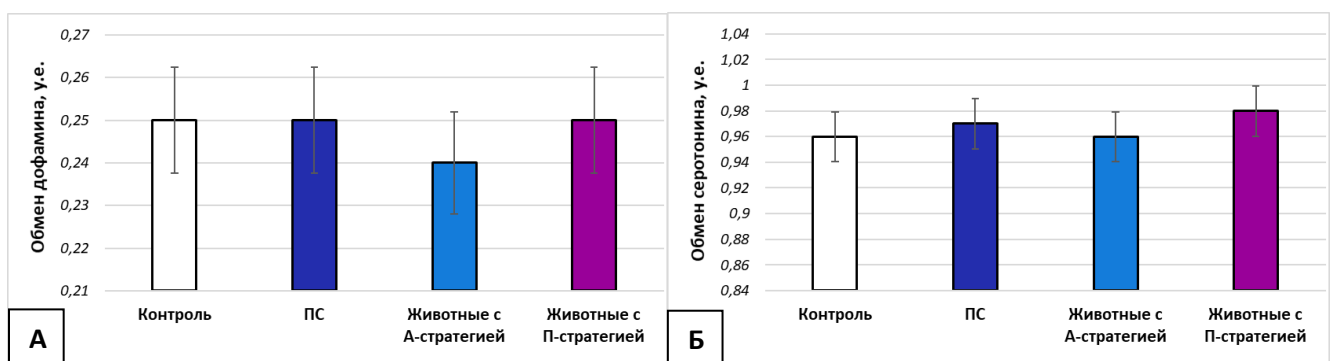


Рисунок 25 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в гипоталамусе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула.

4.2.2 – Особенности обмена нейромедиаторов в среднем мозге у животных, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора, в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Средний мозг

В группе «ПС» в отдаленный период после завершения стрессорных воздействий не обнаружено достоверных отличий по уровням дофамина ($p = 0,7$), серотонина ($p = 0,6$) и их метаболитам – ДОФУК ($p = 0,5$) и 5-ГИУК ($p = 0,9$) по

сравнению с контролем. Достоверные отличия в среднем мозге наблюдалось только по уровню норадреналина. В группе «ПС» отмечалось снижение этого нейротрансмиттера на 6% по сравнению с контролем ($p = 0,02$) (таблица 22).

При делении животных по копинг-стилю в среднем мозге не обнаружено достоверных отличий ни по одному из исследованных параметров (норадреналин: $F_{2,63} = 2,81$; $p = 0,06$; дофамин: $F_{2,63} = 0,39$; $p = 0,6$; ДОФУК: $F_{2,63} = 1,64$; $p = 0,2$; серотонин: $F_{2,63} = 0,12$; $p = 0,9$; 5-ГИУК: $F_{2,63} = 1,42$; $p = 0,2$).

Таблица 22 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гипоталамусе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель/Группа	Контроль n = 32	ПС n = 34	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
Средний мозг				
НА, пг/мг ткани	376,69±8,44	352,35±5,94*	353,65±8,67	350,50±7,75
ДА, пг/мг ткани	100,0±2,61	101,06±2,15	102,7±2,46	98,71±3,90
ДОФУК, пг/мг ткани	19,06±0,51	19,53±0,49	18,85±0,61	20,5±0,76
5-НТ, пг/мг ткани	1020,13±19,94	1032,47±18,35	1035,15±23,99	1028,64±29,53
5-ГИУК, пг/мг ткани	524,88±6,73	526,47±22,83	502,8±36,31	560,29±17,66

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

В среднем мозге не выявлено наличие межгрупповых различий по скорости обмена дофамина ($F_{2,63} = 1,51$; $p = 0,2$) и серотонина ($F_{2,63} = 1,68$; $p = 0,2$) (рисунок 26).

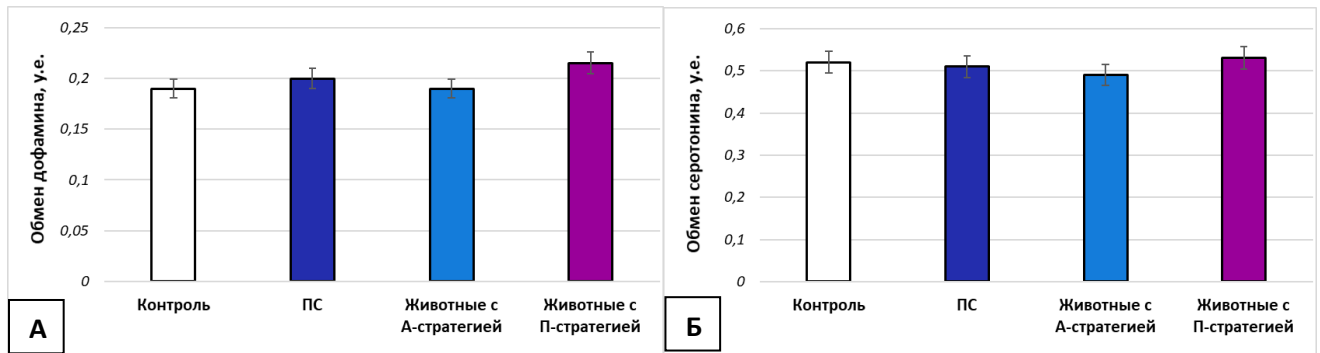


Рисунок 26 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в среднем мозге через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Примечание: у.е. – условные единицы, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула.

4.3 – Особенности метаболизма глюкокортикоидов после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

4.3.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора

Отдаленные последствия ХПВ на уровень кортикостерона в крови крыс, отличающихся по поведенческим реакциям в момент предъявления стрессора представлен на рисунке 27.

Хроническое психотравматическое воздействие спустя 14 суток после его завершения (группа «ПС») привело к значительному снижению концентрации кортикостерона в плазме крови относительно контрольной группы ($p = 0,0004$).

При делении стрессированных животных по копинг-стилям в момент предъявления стрессора обнаружены статистически достоверные отличия по

содержанию кортикостерона между исследуемыми группами ($F_{2,61} = 7,0$, $p = 0,001$). Tukey HSD post-hoc тест подтвердил значимость снижения как для животных с А-стратегией ($p = 0,002$), так и крыс с П-стратегией ($p = 0,04$) по сравнению с контролем.

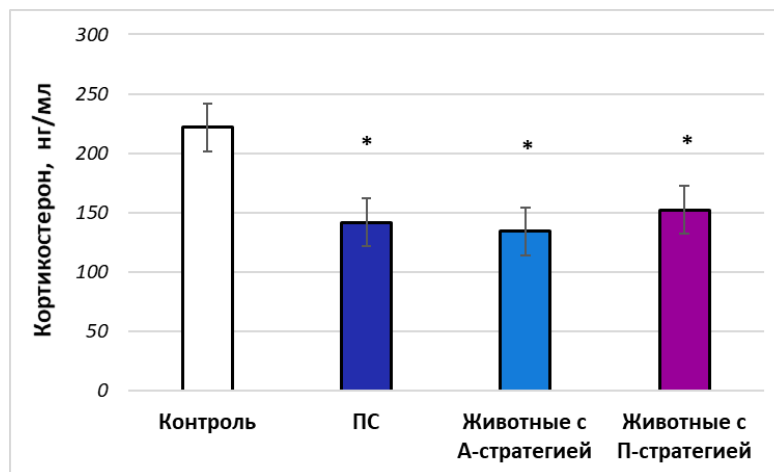


Рисунок 27 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Снижение кортикостерона относительно контроля характерно для животных, демонстрирующих как активную, так и пассивную копинг-стратегии в момент предъявления стимула.

4.3.2 – Влияние хронического психотравмирующего воздействия через 14 суток после его завершения на стероидогенез и метаболизм кортикостерона у крыс, отличающихся по характеру поведенческих реакций в момент предъявления стрессора

Снижение концентрации кортикостерона в крови в отдаленный период после завершения ХПВ сочетается с уменьшением его синтеза в надпочечниках в общей выборке стрессированных животных ($p = 0,002$) (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели стероидогенеза и метаболизма кортикостерона через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель/Группа	Контроль n = 32	ПС n = 34	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
КОРТ, нг (надпочечники)	597,3 ± 74,5	367,64 ± 26,54*	298,29 ± 30,44 *	474,82 ± 25,62
Альдостерон, (надпочечники) нг	39,65 ± 5,39	23,07 ± 1,99 *	21,0 ± 2,08 *	26,17 ± 3,85
Альдостеронсинтаза, нг/мл	9,54 ± 0,18	9,03 ± 0,44	8,71 ± 0,64	9,49 ± 0,55
11ДОКА, (надпочечники) нг	98,45 ± 10,84	109,73 ± 10,84	125,39 ± 15,98	86,25 ± 9,99
11β-Гидроксилаза, нг/мл (надпочечники)	7,71 ± 0,46	8,55 ± 0,32	8,42 ± 0,39	8,74 ± 0,54
11ДГКС, (надпочечники) нг	51,08 ± 4,24	43,57 ± 1,8	40,69 ± 2,72	47,42 ± 1,65
11ДГКС, (плазма) нмоль/л	2,7 ± 0,64	4,71 ± 0,89	3,56 ± 0,85	6,31 ± 1,72 *
6βКОРТ, (плазма) нмоль/л	0,42 ± 0,03	0,58 ± 0,05 *	0,62 ± 0,1 *	0,54 ± 0,03
6βКОРТ, (печень) нмоль/л	0,23 ± 0,02	0,24 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,25 ± 0,04

*Примечание: КОРТ – кортикостерон, 11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон, 11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон, 6βКОРТ – 6β-гидроксикортикостерон, ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Анализ полученных данных при делении животных по используемым копинг-стилям в момент предъявления стимула показал наличие статистически значимых отличий между исследуемыми группами по уровню кортикостерона в надпочечниках ($F_{2,47} = 6,98$, $p = 0,002$). Снижение уровня кортикостерона в надпочечниках по сравнению с контролем наблюдалось только у животных с А-стратегией ($p = 0,001$) (таблица 23).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что через 14 дней после завершения воздействия витальным стрессом, только у крыс с А-стратегией меняется содержание кортикостерона в надпочечниках по сравнению с контролем. Таким образом, можно предположить, что снижение кортикостерона в

крови у животных с различным копинг-стилем достигается различными механизмами.

После завершения predatorного хронического стресса в общей выборке стрессированных животных не обнаружено статистически значимых различий относительно контрольной группы по содержанию 11-дезоксикортикостерона в надпочечниках ($p = 0,5$). Деление животных по копинг-стилю в момент предъявления стрессора не выявило межгрупповых различий по этому показателю ($F_{2,49} = 2,13$; $p = 0,1$) (таблица 23).

Анализ данных не обнаружил различий по содержанию фермента – 11-бета-гидроксилазы, синтезирующего кортикостерон в надпочечниках, ни между группами «ПС» и контроль ($p = 0,1$), ни при делении общей выборки стрессированных животных по поведенческим реакциям в момент предъявления стимула ($F_{2,59} = 1,29$; $p = 0,2$) (таблица 23).

В группе «ПС» в отдаленный период после завершения хронического predatorного стресса обнаружено снижение уровня альдостерона в 1,7 раза по сравнению с контролем ($p = 0,001$).

Обнаружены межгрупповые различия по содержанию альдостерона среди животных, различных по поведенческим реакциям в момент предъявления стимула ($F_{2,27} = 5,73$; $p = 0,005$). Среди экспериментальных групп снижение альдостерона относительно контрольной группы было отмечено у животных с А-стратегией в 1,9 раз ($p = 0,005$) (таблица 23).

У животных группы «ПС» уровень альдостеронсинтазы не имеет достоверных отличий по сравнению с контролем ($p = 0,3$). Анализ данных не показал достоверных отличий по содержанию альдостеронсинтазы у животных с различными копинг-стилями ($F_{3,62} = 1,14$; $p = 0,3$).

Следовательно, сниженный уровень кортикостерона в крови и надпочечниках у животных с А-стратегией не связан с угнетением стероидогенеза.

Анализ полученных данных не показал изменений в концентрации 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках и крови у крыс группы «ПС» по сравнению с контролем ($p = 0,09$ и $p = 0,07$, соответственно).

Деление животных по выбранному в момент предъявления стимула копинг-стилю не выявило межгрупповых различий по уровню 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках ($F_{2,49} = 2,11$; $p = 0,1$). Межфенотипические отличия были обнаружены по содержанию 11-дегидрокортикостерона в крови ($F_{2,49} = 3,3$; $p = 0,04$). Tukey post-hoc анализ показал повышение содержания 11-дегидрокортикостерона в крови в 2,3 раза у животных с П-стратегией относительно контроля ($p = 0,03$).

При исследовании содержания 6β -гидрокортикостерона в печени у животных группы «ПС» не обнаружены статистически значимые отличия от контрольной группы ($p = 0,8$), тогда как в крови у стрессированных животных уровень этого метаболита увеличивается относительно контроля в 1,3 раза ($p = 0,01$) (таблица 23).

Фенотипирование стрессированных животных по поведенческим реакциям во время предъявления стимула позволило обнаружить межгрупповые различия по концентрации 6β -гидрокортикостерона в крови ($F_{2,39} = 3,98$; $p = 0,02$). У животных с А-стратегией наблюдалось увеличение этого показателя в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p = 0,02$). В печени межгрупповых отличий по концентрации 6β -гидрокортикостерона выявлено не было ($F_{2,55} = 0,09$; $p = 0,9$).

Таким образом, сниженный уровень кортикостерона в надпочечниках и крови животных с А-стратегией наблюдался одновременно с его усиленным окислением в печени, о чем свидетельствует повышенное содержание 6β -гидрокортикостерона – маркера СУР3А-зависимого пути утилизации глюкокортикоидов.

Исследование содержания и активности изоформ фермента 11 β ГСДГ, показало наличие достоверных отличий в группе «ПС» относительно контроля только по активности 11 β ГСДГ1 в печени ($p = 0,006$). У стрессированных животных отмечено повышение активности этого фермента в 1,3 раза по

сравнению с контролем (рисунок 28). В общей выборке животных (группа «ПС») не наблюдалось изменений активности 11 β ГСДГ2 в почках по сравнению с контролем ($p = 0,5$) (рисунок 29). В надпочечниках ХПВ не привело к изменению уровня 11 β ГСДГ2 в общей выборке стрессированных животных (группа «ПС») по сравнению с контролем ($p = 0,5$) (рисунок 28).

При делении по копинг-стилю обнаружено наличие межгрупповых различий по активности 11 β ГСДГ1 в печени ($F_{2,59} = 3,98$; $p = 0,02$) (рисунок 28) и содержанию 11 β ГСДГ2 в надпочечниках ($F_{2,59} = 8,45$; $p = 0,0005$) (рисунок 30). Межфенотипических различий по активности 11 β ГСДГ2 в почках не обнаружено ($F_{2,61} = 0,23$; $p = 0,8$) (рисунок 29). У животных с А-стратегией наблюдается повышение активности 11 β ГСДГ1 в печени в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p = 0,02$). Одновременно у этой же группы крыс отмечено снижение содержания 11 β ГСДГ2 надпочечников в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p = 0,02$) и в 1,5 раза относительно крыс, демонстрирующих П-стратегию ($p = 0,0005$).

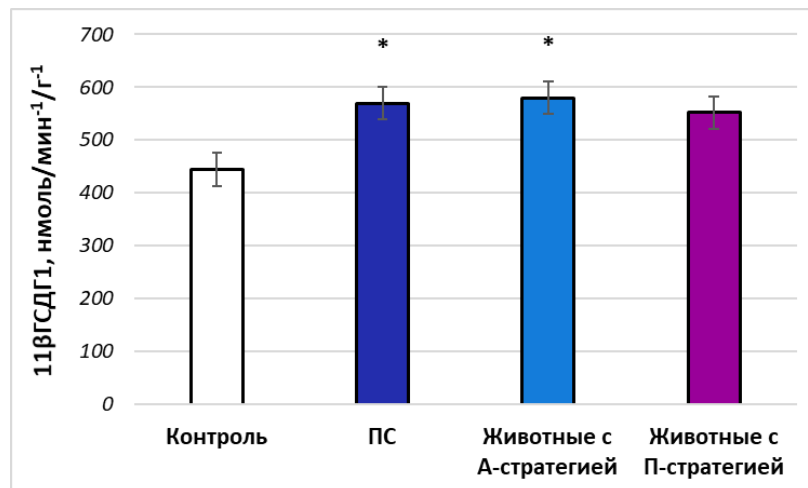


Рисунок 28 – Влияние хронического психотравмирующего воздействия через 14 суток после его завершения на активность 11 β ГСДГ1 в печени у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

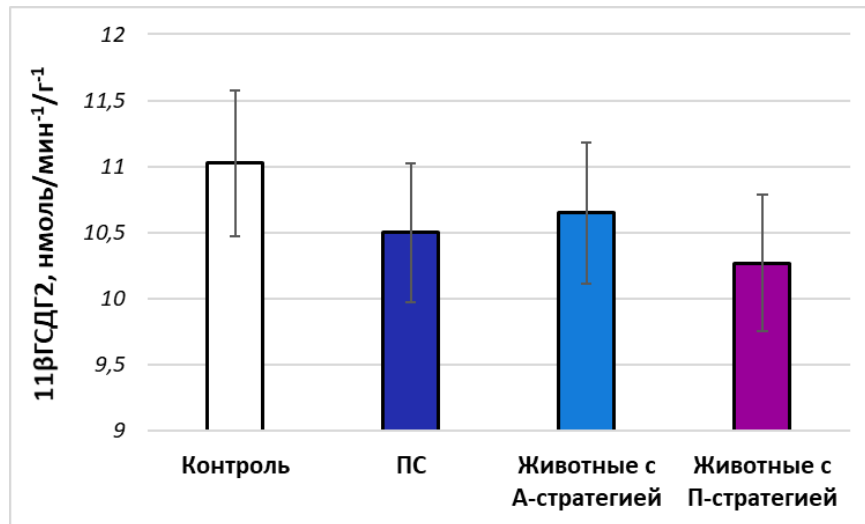


Рисунок 29 – Влияние хронического психотравмирующего воздействия через 14 суток после его завершения на активность 11βГСДГ2 в почках у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула.

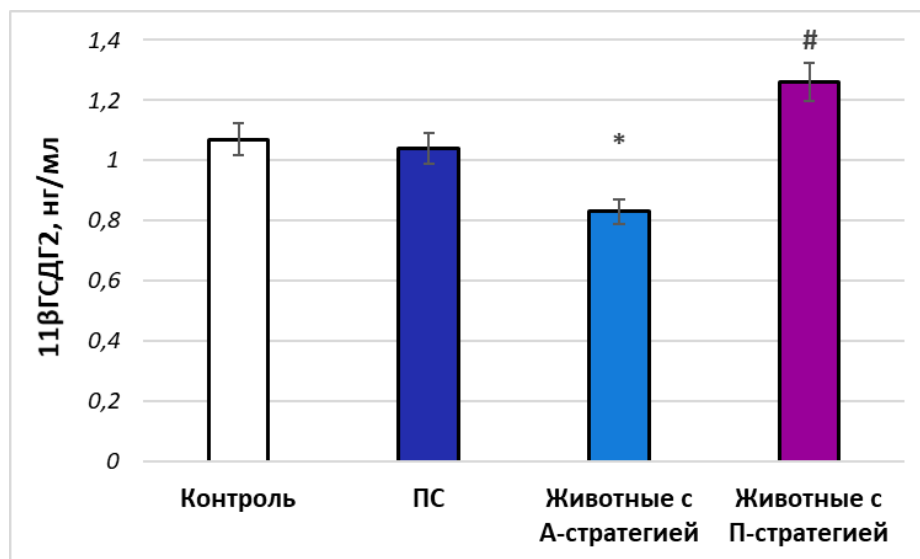


Рисунок 30 – Влияние хронического психотравмирующего воздействия через 14 суток после его завершения на содержание 11βГСДГ2 в надпочечниках у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

*Примечание: ПС – животные, подверженные хроническому психотравмирующему воздействию (общая выборка), Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула, Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула. * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль», # – статистически достоверные отличия от группы «Животные с А-стратегией».*

В результате полученных в настоящем эксперименте данных межфенотипические различия выражались в более высоком уровне 11β ГСДГ2 у животных с П-стратегией. Таким образом, сниженному уровню кортикостерона в крови животных с П-стратегией соответствует повышенный уровень 11β ГСДГ2 в надпочечниках. Высокая активность 11β ГСДГ1 характерна только для животных с А-стратегией и может быть вовлечена в регуляцию уровня кортикостерона в крови при стрессе.

4.4 – Обсуждение главы 4

Влияние хронического психотравмирующего воздействия на поведение животных, разделенных по характеру поведенческого ответа на стимул

Несмотря на продолжительную историю изучения роли поведенческих адаптационных стратегий в формировании ответной реакции организма на стрессорный фактор, для ПТСР это направление исследований оказалось малоизученным.

Стили совладания представляют собой два альтернативных паттерна реагирования на стрессовые ситуации. Изначально копинг-стили изучались у линий животных, выведенных в лабораторных условиях. Стиль совладания представляет собой набор поведенческих и нейрофизиологических реакций организма на стресс [117]. Реакцию, направленную на активное преодоление стрессорной ситуации, называют активно-оборонительной реакцией («active coping style», проактивный стиль или «стимул–реакцией» (S-R стратегией)) [128, 388]. Характерной особенностью этого копинг-стиля является агрессивность в отношении стимула, высокая активность симпатической системы, низкая активность парасимпатической системы (например, высокие показатели ЧСС), а также низкая реактивность ГГАС (низкая продукция глюкокортикоидов в ответ на стресс). Чаще всего индивидуумы с активно-оборонительной реакцией используют стратегию «бей или беги». И напротив, реакцию, направленную на

привыкание к действию стрессора, называют пассивно-оборонительной («passive coping style», реактивный стиль или пространственной (S стратегией)) [388]. Отличительными чертами этой линии поведения является «покорность», избегание стимула, частые и длительные замирания, низкая активность симпатической нервной системы и высокая реактивность ГГАС (высокая продукция глюкокортикоидов в ответ на стресс) [117].

Полученные в настоящем исследовании результаты показывают наличие связи между использованной в момент воздействия поведенческой стратегией и уровнем тревожности, отмеченным через значительный промежуток времени после окончания стрессорных эпизодов.

Согласно данным других исследователей [12, 113], использовавшим индекс тревожности в качестве показателя тревожной симптоматики, его средняя величина у стрессированных животных обычно превышала 0.8. В нашей экспериментальной постановке показатели ИТ для всех исследуемых групп были пропорционально ниже. Необходимо обратить внимание на то, что средняя величина ИТ контрольных животных равна 0.67, в то время как у стрессированных животных, демонстрирующих пассивно-оборонительную реакцию в момент предъявления стимула, среднее значение ИТ было 0.7. Животные с активно-оборонительной реакцией характеризовались значительным снижением уровня тревожности в ответ на хронический предаторный стресс (ИТ = 0.57). Похожие тенденции, но при более высоких значениях, наблюдались в проведенных нами ранее исследованиях на крысах линии Sprague-Dawley [38], где у интактных животных индекс тревожности был настолько высок, что его не смог усугубить даже ежедневный предаторный стресс. Крысы, которые демонстрировали в ответ на экспозицию предаторного стресса активную стратегию, характеризовались снижением уровня тревожности в сравнении с контролем. Однако крысы, проявлявшие пассивную поведенческую реакцию, сохраняли повышенную тревожность и после завершения предаторного стресса. Таким образом, в обеих сериях экспериментов анксиолитическое действие предаторного стресса наблюдалось только у крыс, использующих активно-

оборонительную стратегию. С полученными в настоящем исследовании результатами согласуются данные работы Ishwari Adhikari Baral and Bhagawati K.C (2019), где показано, что ПТСР развивается у людей чаще использующих пассивный стиль совладания [43].

Влияние хронического психотравматического воздействия на развитие гипокортикоидного состояния и тревожной симптоматики у животных, разделенных по характеру поведенческого ответа на стимул

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют снижение уровня кортикостерона в крови у обоих фенотипов. Однако у животных с А-стратегией наблюдается наиболее выраженная тенденция к снижению этого гормона. Более того, в параллельной экспериментальной серии, проведенной на крысах линии Sprague-Dawley, отчетливо видна разница по этому показателю между животными с А- и П-стратегией [440]. Полученные результаты хорошо согласуются с данными [81, 446] о сниженном уровне этого гормона у крыс, активно преодолевающих действие раздражителя. Постановка модели предаторного стресса в исследовании М.Т Bowen и соавт. (2014) характеризуется использованием в качестве стрессора кошачьего меха, а не мочи [81]. Эти различия в деталях методики эксперимента, свидетельствуют о низкоспецифическом характере изменений данного эндокринного показателя.

Данные по уровню кортикостерона в крови хорошо сопоставимы с его содержанием в надпочечниках. Животные с А-стратегией имеют сниженное содержание гормона в железе, тогда как у животных с П-стратегией оно остается на контрольном уровне. Одновременно исследование ферментов стероидогенеза не обнаружило статистически значимых различий ни с контролем, ни между фенотипами. Это позволяет предположить, что снижение уровня кортикостерона в надпочечниках и крови не зависит от интенсивности стероидогенеза у животных с различными копинг-стратегиями, а осуществляется за счет тканевого метаболизма уже синтезированного кортикостерона. Существует два основных механизма инактивации глюкокортикоидов: необратимая активация за счет

цитохрома P450 печени и обратимая – ферментом 11 β ГСДГ2. Исследование в крови продуктов обмена кортикостерона позволяет предположить, что у животных с различными поведенческими реакциями в ответ на предаторный стресс преобладают различные пути его катаболизма. Отмечено, что у животных с А-стратегией в крови увеличено количество 6 β -гидрокортикостерона, в то время как животные с П-стратегией имеют повышенное содержание 11-дегидрокортикостерона. Между тем в надпочечниках крыс, демонстрирующих П-стратегию, обнаружено повышение концентрации 11 β ГСДГ2. Соответственно, у крыс с П-стратегией сниженный уровень кортикостерона в крови скорее всего вызван его временной инактивацией *in situ*. Такой характер изменений можно рассматривать как форму депонирования кортикостерона в неактивном состоянии, которая при необходимости способна восстанавливаться в «рабочий» гормон с помощью изоформы 11 β ГСДГ1 присутствующей в тканях коры надпочечников [427].

В литературных данных показано, что СУР3А индуцируется различными соединениями, включая стероиды, например, дексаметазоном [392]. Zhou S.F. и соавт. (2008) в своих исследованиях впервые показали, что в клетках надпочечников мышей, получавших дексаметазон, увеличивалась экспрессия СУР3А [489]. В связи с этим, можно предположить, что активация ГГАС во время стресса может приводить к индукции этого фермента как в печени, так и в надпочечниках. Возможно, что у животных с активным копинг-стилем снижение уровня кортикостерона преимущественно осуществляется за счет активации СУР3А в надпочечниках. Необратимая инактивация кортикостерона у животных с А-стратегией проявляется в снижении его содержания не только в крови, но и в самих надпочечниках. Таким образом, для животных с А-стратегией основным путем метаболизма глюкокортикоидов является СУР3А-путь, а для животных с П-стратегией – 11 β ГСДГ2-зависимый путь.

Отмечено, что сниженный уровень кортикостерона у обоих фенотипов сбалансирован сниженным уровнем тканевого обмена глюкокортикоидов в почках. Исходная гипокортистероидемия, связанная с активацией цитохромов

P450 в печени у животных с А-стратегией и 11 β ГСДГ2 в надпочечниках у животных с П-стратегией могла бы усугубиться за счет дополнительной инактивации гормонов в почках. Сопутствующее ослабление тканевого метаболизма в почках создает условие для быстрого восстановления исходного уровня кортикостерона с дальнейшим повышением при необходимости.

Полученные в данном исследовании результаты позволяют предположить, что различные механизмы, влияющие на функцию и регуляцию оси ГГАС, вовлечены в развитие нейробиологических эндофенотипов. Так уровень кортикостерона в крови, а также различия в его метаболизме связаны с поведенческими паттернами при действии хронического стресса. Это наблюдение согласуется с результатами, полученными в экспериментах, проведенных на поющих мышах Олстона (*Scotinomys teguina*), где было показано, что мыши, демонстрирующие активное поведение, имели более высокие концентрации метаболитов кортикостерона в фекалиях животных [118]. Авторы этого исследования предполагают наличие взаимосвязи между используемой копинг-стратегией и типом метаболизма кортикостерона [118]. В другой экспериментальной серии, где в качестве стрессорного агента использовался кошачий мех, спустя трое суток после воздействия у животных с активной оборонительной реакцией наблюдалось синхронное снижение уровня кортикостерона в крови и ингибирование активности миндалины [81]. Миндалина является чувствительной к глюкокортикоидам структурой, низкие уровни кортикостерона приводят к снижению ее активности, а глутаматергические нейроны опосредуют возбуждение [278]. В параллельной серии экспериментов, выполненных на крысах линии Sprague-Dawley, нами было выявлено, что для животных с А-стратегией характерны более низкие концентрации Glu+Gln [439]. Низкие значения этого показателя могут указывать на снижение активности глутаматергических нейронов в миндалине крыс с активно-оборонительной реакцией на стрессор. Одновременно в миндалине было обнаружено повышение уровня лактата, что может свидетельствовать о повышенном метаболическом спросе [364] и гипоксии [387]. Кроме того, животные с А-стратегией проявляют

более высокую физическую активность, которая подразумевает повышенный метаболизм глюкозы и лактата. При сильном эмоциональном стрессе работа мозга и мышц может продолжаться даже при низкой концентрации глюкозы. Повышенный метаболизм глюкозы в миндалине у пациентов с депрессией, а также положительный эффект физических упражнений у лиц с синдромом хронической усталости говорят о возможных антидепрессивных эффектах лактата [305].

Согласно Schwabe и соавт. (2008), психобиологические механизмы стрессоустойчивости связаны с активным ответом на стрессовые стимулы и полосатое тело играет ключевую роль в реализации этой стратегии [388]. Нами было выявлено увеличение содержания Glu + Gln в стриатуме у крыс с А-стратегией [440], что может отражать активацию полосатого тела. Наблюдаемое повышение активности стриатума может противодействовать развитию посттравматических проявлений в ответ на негативные воздействия [57, 322, 388, 389].

Таким образом, результаты исследования, полученные на крысах линии Sprague-Dawley, демонстрируют наличие взаимосвязи между низким уровнем кортикостерона, сниженной активностью миндалины, повышенной активностью стриатума и сниженной тревожностью у крыс с А-стратегией в отдаленный период после завершения хронического предаторного стресса [439], что хорошо согласуется с данными настоящего эксперимента.

Эффекты хронического психотравматического воздействия на моноаминергические системы мозга у животных, разделенных по характеру поведенческого ответа на стимул

Сходные данные, полученные в различных научно-исследовательских лабораториях, подтверждают точку зрения о том, что копинг является одним из основных определяющих факторов устойчивости к стрессу [91, 153, 237, 239, 375, 423]. Исследования в области нейробиологии стресса указывают на ведущую роль молекулярных механизмов, участвующих в выборе копинг-стиля, в развитии

адаптивных и дезадаптивных реакций на неконтролируемый стресс [272, 367]. Стрессоустойчивость может быть опосредована наличием специфических молекулярных путей, которые, в свою очередь, приводят к нормальному поведению [372]. Так в научных исследованиях было показано, что обмен серотонина в мозге играет важную роль в выборе поведенческого ответа на стимул и является немаловажным фактором в определении устойчивости и восприимчивости к стрессу. Гормоны и нейротрансмиттеры, участвующие в стрессе, по-видимому, влияют на копинг-стиль, воздействуя на передачу серотонина в мозге [351]. Стиль совладания связан с различиями в регуляции ГГАС и нейротрансмиссии серотонина. Кортикотропин-рилизинг-фактор (CRF) является основным физиологическим регулятором активности ГГАС и играет важную роль в стрессовых процессах [72, 195]. В результате действия стрессора происходит активация рецепторов CRF (CRF_1/CRF_2) в дорсальном ядре рафа крыс. Активация большего количества CRF_1 - рецепторов связана с реализацией активного копинг-стиля, тогда как преобладание активированных CRF_2 -рецепторов определяет пассивную реакцию на стимул [442, 454]. Таким образом, серотониновая система дорсального ядра рафа (основная серотониновая система мозга) обеспечивает развитие определенных поведенческих паттернов в ответ на стрессорное воздействие за счет действия CRF на различные типы рецепторов [351, 442].

Дорсальное ядро иннервирует большинство областей мозга, включая ключевые кортиколимбические структуры, участвующие в реакциях ответа на стрессорное воздействие, такие как префронтальная кора, миндалевидное тело и гиппокамп [221]. Серотониновые нейроны дорсального ядра, активируясь под действием CRF, высвобождают огромное количество серотонина в префронтальную кору [184]. В свою очередь высвобождение кортикального серотонина в ПФК обеспечивает регуляцию активности дорсального ядра по механизму обратной отрицательной связи [190, 342]. Имеются данные, подтверждающие лимитирующую роль цепи «дорсальное ядро – ПФК» в определении способности справляться со стрессом. Amat и соавторы сообщили,

что ПФК оказывает ингибирующее влияние на вызванную стрессом активацию серотонинергических нейронов дорсального ядра при условии, если стрессовая ситуация корректируется поведением [49]. Серотонинергическая система дорсального ядра шва рафа играет решающую роль в модуляции миндалины при действии стресса через CRF_2 – рецепторы. Данный путь приводит к мощной активации ГАМКергической системы миндалины и может быть связан с развитием психопатологии [224]. Исходя из вышесказанного, увеличение концентрации серотонина в ПФК может приводить к повышенной секреции ГАМК в миндалине и развитию пассивно-оборонительной реакции во время стрессорного воздействия [50].

В настоящем эксперименте снижение метаболизма серотонина через 14 суток после завершения стрессорных эпизодов обнаружено в префронтальной коре у животных с активной реакцией на стимул, тогда как в работе Veenema A. H и соавт. (2004), проведенной на двух линиях диких мышей (*Mus musculus domesticus*), характеризующихся противоположными стилями поведения, снижение активности метаболизма серотонина наблюдается у животных с пассивным стилем поведения [447]. Расхождения в результатах можно объяснить прежде всего различиями в дизайне экспериментов. В исследовании Veenema A. H и соавт. (2004) была использована модель острого стресса, эффекты которого изучали вскоре после окончания его воздействия, тогда как в нашем исследовании изучались отдаленные последствия хронического психотравматического стресса [447]. Снижение скорости метаболизма серотонина в префронтальной коре крыс с А-стратегией можно рассматривать как механизм повышения уровня серотонина в этом отделе мозга и, следовательно, как адаптацию к хроническому стрессорному воздействию, которая приводит уровень серотонина к норме. По данным С. Brad Wilson и соавторов (2014) уровень серотонина в префронтальной коре контрольных животных на порядок выше, чем у животных, подвергнутых ПТСР [458].

В стриатуме животных с различными поведенческими реакциями отмечено повышенное содержание дофамина относительно контроля. Но животные с П-

стратегией характеризуются более высокими концентрациями обоих метаболитов дофамина (ДОФУК и ГВК), что может свидетельствовать об активации его метаболизма. В связи с тем, что метаболизм дофамина активируется в пресинаптических нейронах после обратного захвата нейромедиатора, можно предположить, что его содержание в синаптической щели снижается. Данные хорошо согласуются с результатами работы Puglisi-Allegra, S. & Andolina, D. (2015), где авторы предполагают, что более низкие уровни дофамина в прилежащем ядре полосатого тела связаны с развитием пассивного копинг-стиля, а высокие – с формированием активного копинг-стиля [351].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 4

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международной базе данных Scopus:

1. Offensive Behavior, Striatal Glutamate Metabolites, and Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress in Chronic Anxiety / E. Ullmann, G. Chrousos, S.W. Perry, M.L. Wong, J. Licinio, S.R. Bornstein, O. Tseilikman, **M. Komelkova**, M.S. Lapshin, M. Vasilyeva, E. Zavjalov, O. Shevelev, N. Khotskin, G. Koncevaya, A.S. Khotskina, M. Moshkin, O. Cherkasova, A. Sarapultsev, R. Ibragimov, I. Kritsky, J.M. Fegert, V. Tseilikman, R. Yehuda // Int J Mol Sci. 2020 Oct 9;21(20):7440. doi: 10.3390/ijms21207440 (Scopus: Q1, CiteScore – 6.0; SJR – 1.455).

2. From allostatic load to allostatic state-an endogenous sympathetic strategy to deal with chronic anxiety and stress? / E. Ullmann, S.W. Perry, J. Licinio, M.L. Wong, E. Dremencov, E.L. Zavjalov, O.B. Shevelev, N.V. Khotskin, G.V. Koncevaya, A.S. Khotshkina, M.P. Moshkin, M.S. Lapshin, **M.V. Komelkova**, I.V. Feklicheva, O.B. Tseilikman, O.P. Cherkasova, K.S. Bhui, E. Jones, C. Kirschbaum, S.R. Bornstein, V. Tseilikman // Front Behav Neurosci. 2019 Mar 21;13:47. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00047 (Wos: Q1, IF – 3.558; Scopus: Q1 CiteScore – 4.7; SJR – 1.260).

3. Уровень тревожности и содержание нейрометаболитов в гиппокампе и амигдале крыс после завершения хронического predatorного стресса / О.Б. Шевелев, В.Э. Цейликман, Н.В. Хоцкин, А.С. Хоцкина, Г.В. Концевая,

М.С. Лапшин, М.П. Мошкин, **М.В. Комелькова**, И.В. Фекличева, О.Б. Цейликман, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, Е.Л. Завьялов // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019. Т. 23. № 5. С. 582-587. doi: 10.18699/VJ19.528 (ИФ РИНЦ – 1.020, Scopus: Q4, CiteScoreScopus – 1.0; SJR – 0.188).

4. Магнитно-резонансная спектроскопия нейрометаболитов гиппокампа и стриатума при синдроме посттравматических стрессорных расстройств / В.Э. Цейликман, О.Б. Шевелев, Н.В. Хоцкин, А.С. Доценко, Г.В. Концевая, М.С. Лапшин, М.П. Мошкин, **М.В. Комелькова**, И.В. Фекличева, О.Б. Цейликман, И.В. Дременков, Е.Л. Завьялов // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21. № 7. С. 783-787. (ИФ РИНЦ – 1.020, Scopus: Q4, CiteScoreScopus – 1.0; SJR – 0.188).

ГЛАВА 5 – ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ У ЖИВОТНЫХ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПО МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СТАТУСУ, В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

5.1 – Особенности поведенческих реакций крыс в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия, разделенных по метаболическому статусу

С помощью теста «гексеналовый сон», основанного на продолжительности сна, вызванного гексеналом, животные были разделены по типу метаболизма:

- 1) «быстрые метаболизеры» (время продолжительности сна <15 минут),
- 2) «медленные метаболизеры» (время продолжительности сна >15 минут).

Спустя 30 дней после разделения опытные животные подвергались хроническому психотравматическому воздействию. На 14 сутки после завершения стрессорных эпизодов животные выводились из эксперимента.

Через 14 дней после завершения предаторного стресса обнаружено наличие различных поведенческих паттернов у крыс с различными фенотипами микросомального окисления.

One-way ANOVA показал значительные различия в ИТ при делении на фенотипы ($F_{3,62} = 11,07$; $p < 0,0001$). Различия по ИТ наблюдались между контрольными группами ($p = 0,04$). ИТ был снижен на 17% в группе «ПТСР БМ» по сравнению с соответствующей контрольной группой ($p = 0,01$). Сравнение стрессированных групп между собой показало, что у медленных метаболизеров ИТ на 38% выше, чем у быстрых ($p = 0,0001$).

Обнаружены достоверные межгрупповые различия по времени нахождения в закрытых рукавах крестообразного лабиринта ($F_{3,62} = 12,2$; $p < 0,0001$). Post - hoc анализ показал наличие достоверных различий по времени проведения в

закрытых рукавах лабиринта между животными группы «Контроль БМ» и крысами группы «Контроль ММ» ($p = 0,03$).

После завершения предаторного стресса у быстрых метаболизеров наблюдалось снижение времени пребывания в темных рукавах ($p = 0,002$) по сравнению с контролем. Напротив, у стрессированных медленных метаболизеров отсутствовали статистически значимые изменения по сравнению с контролем ($p = 0,94$). При сравнении стрессированных групп между собой было выявлено, что время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ было выше у животных с медленным типом метаболизма ($p = 0,0002$) (таблица 24).

Таблица 24 – Особенности поведенческих реакций через 14 суток после завершения хронического психоэмоционального стресса у животных с различным типом метаболизма

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ n = 22	ММ n = 10	БМ n = 22	ММ n = 12
Индекс тревожности	0,65 ± 0,02	0,71 ± 0,02 +	0,56 ± 0,02 *	0,74 ± 0,02 #
Количество заходов в закрытые рукава	7,86 ± 0,78	5,4 ± 0,6	10,64 ± 0,5 *	10,00 ± 0,95 *
Количество заходов в открытые рукава	6,32 ± 0,65	4,2 ± 0,51 +	8,68 ± 0,43 *	5,17 ± 0,64 #
Время пребывания в закрытых рукавах, сек	445,82 ± 24,58	521,5 ± 16,55 +	341,5 ± 19,59 *	499,83 ± 21,4 #
Время пребывания в открытых рукавах, сек	154,18 ± 24,58	78,5 ± 16,55 +	258,50 ± 19,59*	100,17 ± 21,4 #

*Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп, # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСР БМ».*

One-way ANOVA показал значительные различия по такому показателю, как время нахождения в открытых рукавах крестообразного лабиринта ($F_{3,62} = 12,2$; $p < 0,0001$). Post-hoc анализ показал, что для животных группы «Контроль БМ» время проведения в открытых рукавах лабиринта в два раза выше, чем у крыс группы «Контроль ММ» ($p = 0,03$). У стрессированных быстрых метаболизеров время пребывания в открытых рукавах повышается на 55% по сравнению с соответствующим контролем ($p = 0,002$). У стрессированных

медленных метаболизеров время нахождения в светлых рукавах не изменилось достоверно по сравнению с группой «Контроль ММ» ($p = 0,94$), но было в 2 раза ниже, чем у стрессированных быстрых метаболизеров ($p = 0,0002$).

Распределение животных по типу метаболизма позволило выявить межгрупповые отличия по количеству заходов в закрытые рукава ($F_{3,62} = 8,5$; $p < 0,0001$). Обнаружено, что у стрессированных быстрых и медленных метаболизеров увеличилось число заходов по сравнению с соответствующими контрольными группами на 35% и 85% соответственно ($p = 0,01$, $p = 0,003$).

Статистически значимые межгрупповые различия наблюдались по такому показателю, как «количество заходов в открытые рукава крестообразного лабиринта» ($F_{3,62} = 10,27$; $p < 0,0001$). У нестрессированных быстрых метаболизеров количество заходов в открытые рукава в 1,5 раза выше, чем у нестрессированных медленных метаболизеров ($p = 0,02$). При сравнении стрессированных групп между собой было обнаружено, что количество заходов в открытые рукава у быстрых метаболизеров выше на 68% по сравнению с медленными метаболизерами ($p = 0,0009$).

Таким образом, ХПВ оказывает анксиолитическое действие только на быстрых метаболизеров.

5.2 – Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

5.2.1 – Изменение содержания моноаминов-нейротрансмиттеров в структурах переднего мозга в условиях хронического психотравмирующего воздействия

В настоящее время благодаря заметному прогрессу в области нейробиологии сформировалось представление о лимбико-гипоталамо-

гипофизарно-адренкортикальной оси (ЛГГАС), которая координирует работу гомеостатических систем организма с поведенческими реакциями. Известно, что моноамины-нейротрансмиттеры широко вовлечены в адаптивную перестройку поведенческой активности при стрессе. Экспрессия и активность ферментов их метаболизма являются мишенью для глюкокортикоидов в силу того, что на долю этих гормонов выпала реализация препаративной функции организма, состоящей в подготовке организма к предстоящим стрессорным воздействиям [381].

Префронтальная кора

Деление животных по типу микросомального окисления позволило выявить наличие достоверных отличий по содержанию норадреналина в префронтальной коре ($F_{3,62} = 65,66$; $p < 0,0001$). При сравнении двух фенотипов между собой, обнаружено, что исходно у животных с быстрым типом метаболизма уровень норадреналина выше на 8,1%, чем у животных с медленным типом метаболизма ($p = 0,007$) (таблица 25).

Таблица 25 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в префронтальной коре через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ n = 22	ММ n = 10	БМ n = 22	ММ n = 12
Префронтальная кора				
НА, пг/мг ткани	423,36±5,15	388,80±10,13 +	498,90±6,31 *	511,50±6,66 *
ДА, пг/мг ткани	668,18±10,15	636,00±21,56	652,55±13,01	621,50±14,07
5-НТ, пг/мг ткани	391,91±5,59	371,20±5,29	383,64±4,79	387,83±7,38
5-ГИУК, пг/мг ткани	188,55±4,32	176,80±3,32	171,55±4,06 *	180,33±3,44

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

Предаторный стресс вызывает достоверное повышение содержания норадреналина у обоих фенотипов относительно соответствующих контрольных групп ($p = 0,0001$ для групп сравнения «Контроль БМ» - «ПТСР БМ»; $p = 0,0001$ для групп сравнения «Контроль ММ» - «ПТСР ММ»). Отмечено, что животные с медленным типом метаболизма имеют более выраженный подъем норадреналина на действие хронического психоэмоционального стресса (таблица 25).

У исследуемых фенотипов животных не обнаружены статистически значимые различия по содержанию дофамина ($F_{3,62} = 2,03$; $p = 0,11$) и серотонина ($F_{3,62} = 1,83$; $p = 0,15$). При этом содержание метаболита серотонина – 5-ГИУК ($F_{3,62} = 3,59$; $p = 0,01$) достоверно снижалось на 9% у быстрых метаболизеров после ХПВ ($p = 0,01$).

При анализе данных в префронтальной коре были обнаружены достоверные различия по скорости метаболизма серотонина ($F_{3,62} = 4,56$; $p = 0,005$). (рисунок 31). Предаторный стресс снижал скорость обмена серотонина у быстрых метаболизеров ($p = 0,004$).

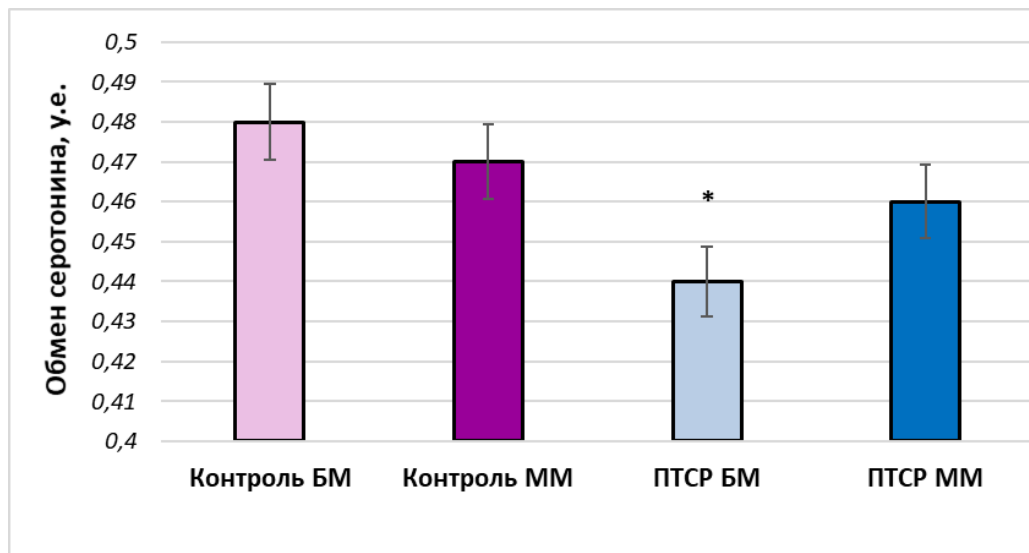


Рисунок 31 – Скорость обмена серотонина в префронтальной коре через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, у животных с различным типом метаболизма

Примечание: у.е. – условные единицы, БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени.

** – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

Гиппокамп

Исследование уровня нейротрансмиттеров в гиппокампе выявило наличие статистически значимых отличий по следующим показателям: норадреналин ($F_{3,62} = 10,35$; $p < 0,0001$), дофамин ($F_{3,62} = 9,64$; $p < 0,0001$) и его метаболиты ДОФУК ($F_{3,62} = 6,14$; $p = 0,001$), ГВК ($F_{3,62} = 9,37$; $p < 0,0001$) (таблица 26).

Было обнаружено, что животные, относящиеся к разному метаболическому статусу, имеют исходно различный уровень норадреналина в гиппокампе. Группа «Контроль БМ» характеризуется более низким содержанием этого нейротрансмиттера (на 20%), чем группа «Контроль ММ» ($p = 0,0001$). При действии стрессора повышение концентрации норадреналина на 13% наблюдается только у животных с быстрым типом метаболизма ($p = 0,001$).

Таблица 26 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гиппокампе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ n = 22	ММ n = 10	БМ n = 22	ММ n = 12
Гиппокамп				
НА, пг/мг ткани	662,27±15,21	825,20±15,59 +	764,46±18,11 *	754,67±33,89
ДА, пг/мг ткани	493,55±11,72	478,40±9,28	360,55±25,15 *	388,00±33,63
ДОФУК, пг/мг ткани	236,82±6,32	233,60±5,12	173,09±15,55 *	191,83±19,79
ГВК, пг/мг ткани	145,36±6,62	199,20±7,51 +	164,27±5,11	155,33±7,79 *
5-НТ, пг/мг ткани	150,27±7,44	151,2±10,89	161,27±7,6	164,50±9,54
5-ГИУК, пг/мг ткани	220,00±7,70	188,80±6,52	209,55±6,87	200,67±9,06

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

Снижение уровня дофамина и его метаболита ДОФУК в гиппокампе было выявлено только у подверженных предаторному стрессу быстрых метаболизеров относительно контрольной группы ($p = 0,0001$ и $p = 0,001$, соответственно). Post-

пос анализ показал наличие различий между контрольными группами по второму метаболиту дофамина – ГВК. Животные группы «Контроль ММ» имеют уровень ГВК в 1,4 раза выше, чем животные группы «Контроль БМ» ($p = 0,0001$). ХПВ приводит к снижению концентрации ГВК в 1,3 раза относительно соответствующей контрольной группы только у животных с медленным типом метаболизма ($p = 0,002$).

При анализе данных по содержанию серотонина и его основного метаболита – 5-ГИУК в гиппокампе не обнаружено статистически значимых различий ($F_{3,62} = 0,66$; $p = 0,57$ и $F_{3,62} = 2,44$; $p = 0,07$, соответственно).

Установлено, что ХПВ влияет на скорость обмена дофамина ($F_{3,62} = 6,15$; $p = 0,0009$) в гиппокампе животных, различных по метаболическому статусу (рисунок 32А). Post-hoc анализ показал, что у крыс группы «ПТСР БМ» скорость обмена дофамина в 1,3 раза выше, чем у животных контрольной группы ($p = 0,0008$).

Предаторный стресс не оказал значимого эффекта на обмен серотонина в гиппокампе животных, различающихся по метаболическому статусу ($F_{3,62} = 2,15$; $p = 0,1$) (рисунок 32Б).

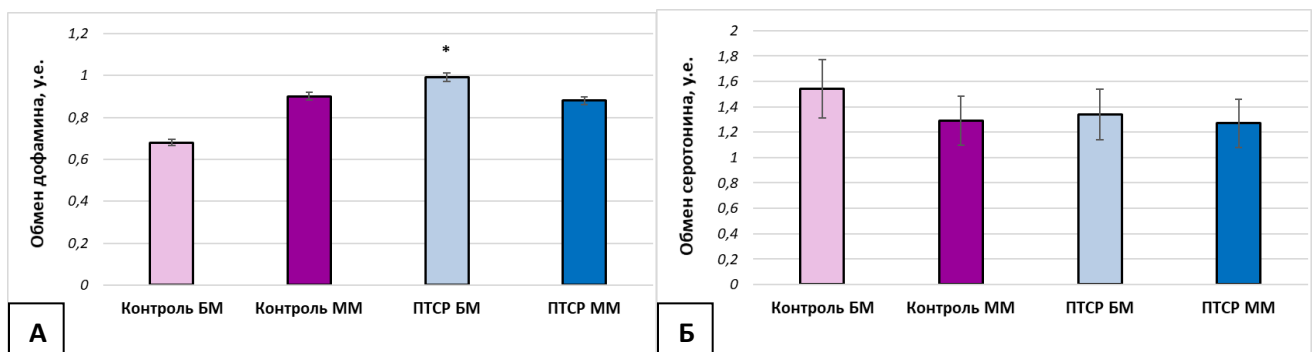


Рисунок 32 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в гиппокампе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Примечание: у.е. – условные единицы, БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени.

** – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

Стриатум

Межфенотипические различия были обнаружены в стриатуме для дофамина ($F_{3,62} = 27,71$; $p < 0,0001$) и его метаболитов (ДОФУК: $F_{3,62} = 15,27$; $p < 0,0001$; ГВК: $F_{3,62} = 10,08$; $p < 0,0001$).

Различия по содержанию дофамина и его метаболитов были обнаружены между контрольными животными с различным типом микросомального окисления (таблица 27). Крысы группы «Контроль ММ» имеют уровень дофамина на 21% выше, чем крысы группы «Контроль БМ» ($p = 0,0001$). Та же тенденция прослеживается для ДОФУК и ГВК ($p = 0,001$ и $p = 0,01$, соответственно).

Таблица 27 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в стриатуме через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Показатель/Группа	Контроль		ПТСП	
	БМ n = 22	ММ n = 10	БМ n = 22	ММ n = 12
Стриатум				
ДА, пг/мг ткани	5075,1±127,15	6127,20±156,6+	6247,55±81,21 *	6598,67±198,01
ДОФУК, пг/мг ткани	837,82±19,88	976,60±26,45 +	1024,73±21,03 *	938,67±26,51
ГВК, пг/мг ткани	468,72±16,95	626,00±53,73 +	604,0±32,23 *	706,0±33,20
5-НТ, пг/мг ткани	275,46±3,28	251,40±9,85 +	234,0±4,87 *	253,83±3,91 #
5-ГИУК, пг/мг ткани	555,55±8,35	541,0±15,63	462,46±8,58 *	518,83±8,68 #

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп, # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСП БМ».*

Эффекты хронического предаторного стресса оказывали влияние на метаболизм дофамина только у быстрых метаболизеров. Так по сравнению с контрольной группой у животных группы «ПТСП БМ» наблюдалось повышение дофамина на 23% ($p = 0,0001$), ДОФУК на 22% ($p = 0,0001$), ГВК на 29%

($p = 0,004$). Стресс не оказывал влияния на метаболизм дофамина у медленных метаболизеров.

Анализ данных показал наличие межфенотипических отличий по метаболизму серотонина (серотонин: $F_{3,62} = 14,7$; $p < 0,0001$, 5-ГИУК: $F_{3,62} = 21,86$; $p < 0,0001$).

Животные группы «Контроль ММ» отличаются от животных «Контроль БМ» более низким содержанием серотонина ($p = 0,01$).

Хроническое воздействие предаторным стрессом приводит к снижению уровня серотонина на 15% ($p = 0,0001$) и 5-ГИУК на 17% ($p = 0,0001$) у животных с быстрым типом метаболизма. Значительное снижение этих показателей у стрессированных быстрых метаболизеров привело к достоверному различию между группами «ПТСР БМ» и «ПТСР ММ» (серотонин: $p = 0,04$, 5-ГИУК: $p = 0,001$).

Анализ данных не показал достоверных отличий по скорости обмена дофамина у животных с различным метаболическим статусом ($F_{3,62} = 0,27$; $p = 0,84$) (рисунок 33А), тогда как по скорости обмена серотонина были обнаружены достоверные различия ($F_{3,62} = 5,47$; $p = 0,002$) (рисунок 33Б). Животные группы «Контроль БМ» отличались более низким обменом серотонина, по сравнению с животными группы «Контроль ММ» ($p = 0,009$).

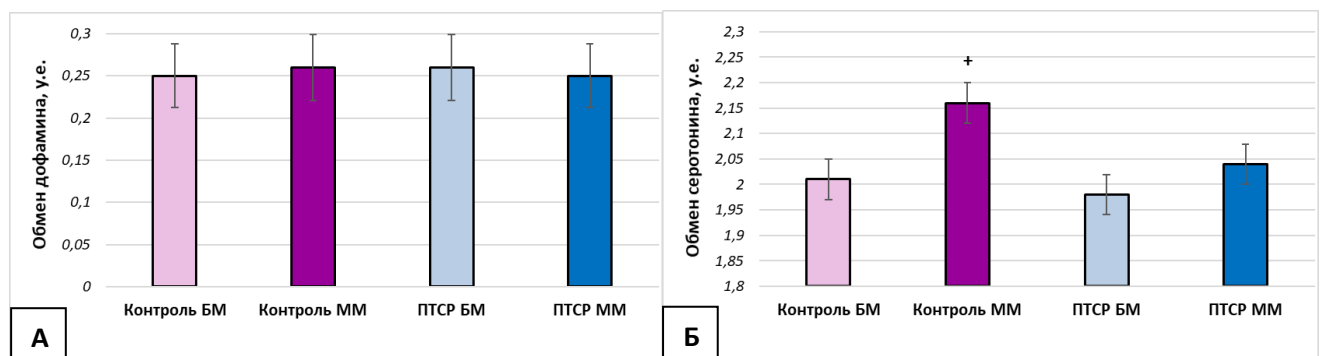


Рисунок 33 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в стриатуме через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Примечание: у.е. – условные единицы, БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами.

Гипоталамус

One-way ANOVA показал отсутствие различий в гипоталамусе по таким показателям как норадреналин, дофамин, серотонин и 5-ГИУК (таблица 28). Однако, необходимо отметить наличие достоверных отличий по содержанию метаболитов дофамина: ДОФУК ($F_{3,62} = 13,15$; $p < 0,0001$) и ГВК ($F_{3,62} = 9,19$; $p < 0,0001$). Снижение содержания ДОФУК по сравнению с соответствующим контролем было характерно для обеих стрессированных групп: для животных с быстрым типом метаболизма на 8% ($p = 0,002$), для животных с медленным типом метаболизма на 14% ($p = 0,0001$).

Таблица 28 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гипоталамусе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ n = 22	ММ n = 10	БМ n = 22	ММ n = 12
Гипоталамус				
НА, пг/мг ткани	1018,45±9,48	1026,40±13,96	1016,0±13,19	1013,33±13,13
ДА, пг/мг ткани	364,46±7,91	362,60±8,94	343,09±8,47	352,00±11,33
ДОФУК, пг/мг ткани	61,18±0,84	63,80±2,07	56,46±0,84 *	54,83±0,53 *
ГВК, пг/мг ткани	28,18±0,38	33,0±1,75 +	27,18±0,52	28,33±0,75 *
5-НТ, пг/мг ткани	152,27±4,77	158,40±9,89	157,64±4,36	138,67±7,04
5-ГИУК, пг/мг ткани	154,00±5,91	128,60±6,92	143,64±5,78	138,67±7,73

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

Животные, относящиеся к различным фенотипам, имели исходно различный уровень ГВК. У медленных метаболизеров содержание данного метаболита дофамина выше на 17% ($p = 0,0005$), чем у быстрых. При ХПВ наблюдалось снижение уровня ГВК у крыс с медленным типом метаболизма

($p = 0,002$), тогда как у животных с быстрым типом метаболизмом содержание ГВК не изменилось ($p = 0,67$).

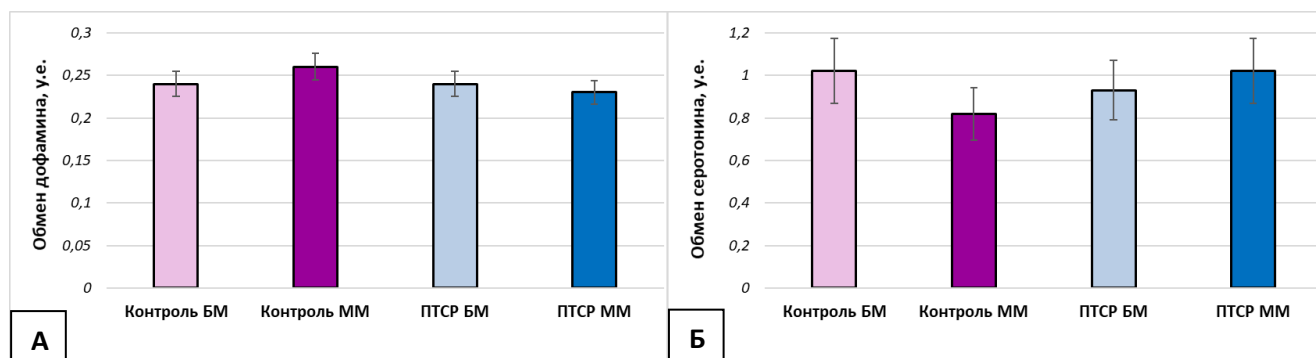


Рисунок 34 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в гипоталамусе через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Примечание: у.е. – условные единицы, БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени.

Предаторный стресс не оказал значимого эффекта на обмен серотонина и дофамина в гипоталамусе животных, различающихся по метаболическому статусу ($F_{3,62} = 2,17$; $p = 0,1$; $F_{3,62} = 1,68$; $p = 0,1$, соответственно) (рисунок 34).

5.2.2 – Изменение содержания моноаминов-нейротрансмиттеров в среднем мозге в условиях хронического психотравматического воздействия

Средний мозг

Исследование нейротрансмиттеров в среднем мозге не выявило наличия статистически значимых различий по уровню дофамина ($F_{3,62} = 0,38$; $p = 0,76$) и серотонина ($F_{3,62} = 0,63$; $p = 0,6$), а также их метаболитов (ДОФУК: $F_{3,62} = 1,14$; $p = 0,34$, 5-ГИУК: $F_{3,62} = 1,1$; $p = 0,35$) (таблица 29).

Обнаружены межгрупповые различия по содержанию норадреналина ($F_{3,62} = 4,49$; $p = 0,006$). Животные группы «Контроль ММ» имеют более высокий уровень норадреналина, чем крысы группы «Контроль БМ» ($p = 0,04$). Хроническое воздействие предаторным стрессом привело к снижению

норадреналина только у медленных метаболизеров по сравнению с соответствующей контрольной группой ($p = 0,01$).

Таблица 29 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в среднем мозге через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ n = 22	ММ n = 10	БМ n = 22	ММ n = 12
Средний мозг				
НА, пг/мг ткани	363,82±10,31	405,0±10,54 +	351,91±7,96	353,17±8,85 *
ДА, пг/мг ткани	98,55±3,21	103,20±4,54	100,18±2,86	102,67±3,24
ДОФУК, пг/мг ткани	19,64±0,66	17,80±0,57	19,64±0,59	19,33±0,89
5-НТ, пг/мг ткани	1004,64±25,73	1054,20±28,23	1040,0±22,19	1018,67±33,32
5-ГИУК, пг/мг ткани	529,09±8,21	533,20±11,93	504,18±33,03	567,33±19,44

*Примечание: НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5НТ – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота. БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

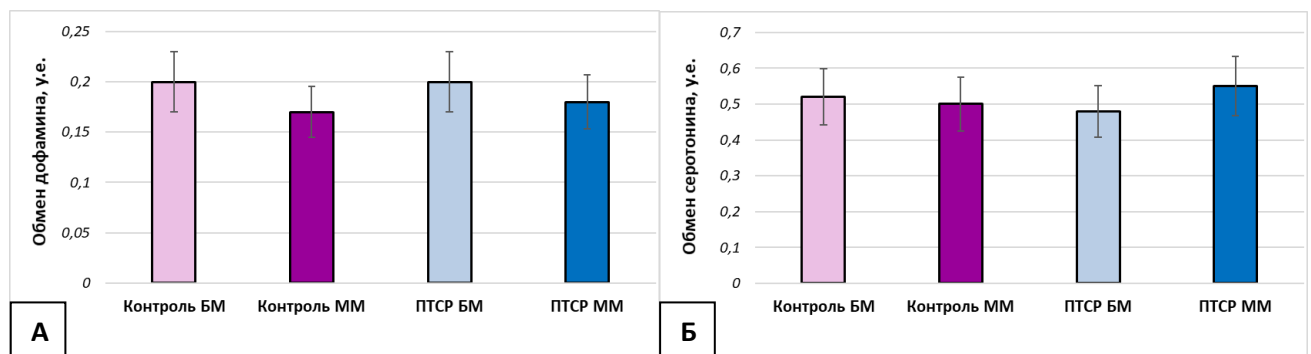


Рисунок 35 – Скорость обмена дофамина (А) и серотонина (Б) в среднем мозге через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Примечание: у.е. – условные единицы, БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени.

Предаторный стресс не оказал значимого эффекта на обмен серотонина и дофамина в среднем мозге животных, различающихся по метаболическому

статусу ($F_{3,62} = 1,12$; $p = 0,35$; $F_{3,62} = 1,66$; $p = 0,18$, соответственно) (рисунок 35 А и Б).

5.3 – Особенности метаболизма глюкокортикоидов после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

5.3.1 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

Деление животных по типу метаболизма позволило обнаружить наличие различий в работе ГГАС.

Несмотря на то, что статистический анализ не обнаружил достоверных различий по содержанию АКТГ в крови среди групп метаболизеров ($F_{3,56} = 1,4$; $p = 0,25$) было выявлено наличие межгрупповых различий среди контрольных и стрессированных метаболизеров по содержанию кортикостерона в крови ($F_{3,62} = 6,69$; $p < 0,0005$) (рисунок 36).

У животных, относящихся к группе «Контроль ММ», содержание кортикостерона в 1,4 раза выше, чем у животных группы «Контроль БМ» ($p = 0,02$). ХПВ привело к достоверному снижению кортикостерона у обоих фенотипов по сравнению с соответствующими контрольными группами: у быстрых метаболизеров на 32% ($p = 0,01$), у медленных метаболизеров на 43% ($p = 0,001$).

Нестрессированные быстрые и медленные метаболизеры отличаются по уровню базального кортикостерона. Крысы, характеризующиеся более низкой скоростью микросомального окисления, имеют исходно более высокий уровень кортикостерона. Хронический предаторный стресс привел к снижению уровня кортикостерона как у медленных, так и у быстрых метаболизеров. Это хорошо согласуется с представленными ранее результатами по этой модели ПТСР, где

отмечено снижение уровня кортикостерона в крови стрессированных крыс, не разделенных по типу микросомального окисления [273]. В настоящем исследовании отмечено более интенсивное снижение кортикостерона у стрессированных медленных метаболизеров.

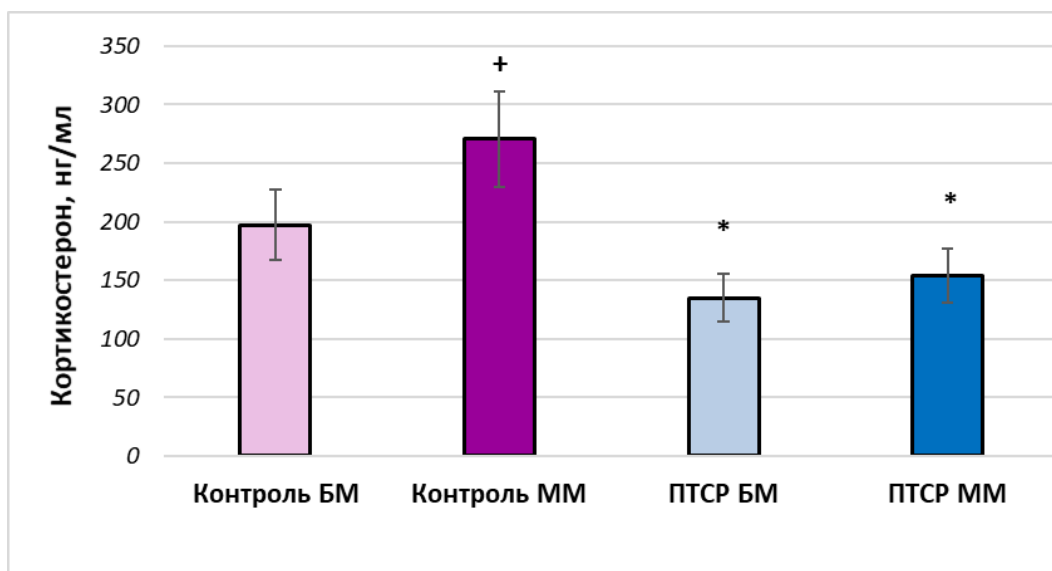


Рисунок 36 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

*Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

5.3.2 – Влияние хронического психотравмирующего воздействия через 14 суток после его завершения на стероидогенез и метаболизм кортикостерона у крыс, разделенных по метаболическому статусу

Обнаружены межгрупповые различия по уровню кортикостерона в надпочечниках ($F_{3,46} = 5,99$; $p = 0,001$) (таблица 30). При этом отсутствовали статистически значимые различия по уровню кортикостерона между контрольными группами ($p = 0,35$). Влияние повторных стрессорных эпизодов привело к снижению уровня кортикостерона в надпочечниках у быстрых метаболизеров на 45% ($p = 0,008$), а у медленных метаболизеров на 33% по сравнению с соответствующими контролями ($p = 0,03$). В результате этого

появились статистически значимые различия по содержанию кортикостерона между стрессированными метаболитерами ($p = 0,04$). Выявлено, что у медленных метаболитеров после предаторного стресса общий уровень гормона был выше, чем у стрессированных быстрых метаболитеров.

Обнаружены межгрупповые различия по уровню основного предшественника кортикостерона 11-дезоксикортикостерона в надпочечниках ($F_{3,48} = 6,42$; $p = 0,0009$). В контроле наиболее высокий уровень ДОКА был у быстрых метаболитеров ($p = 0,03$). Аналогичная ситуация наблюдалась у стрессированных животных: уровень ДОКА был выше в 1,8 раз у быстрых метаболитеров ($p = 0,01$) (таблица 30).

Таблица 30 – Показатели стероидогенеза и метаболизма кортикостерона через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся по метаболическому статусу

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ	ММ	БМ	ММ
КОРТ, нг (надпочечники)	532,14±107,31 n = 14	711,25 ± 73,91 n = 8	287,38 ± 30,35* n = 16	474,67 ± 23,15 * # n = 12
Альдостерон, нг (надпочечники)	32,75 ± 6,68 n = 12	50,00 ± 8,14 + n = 8	20,44 ± 1,93 n = 18	27,00 ± 3,92 * n = 12
Альдостеронсинтаза, нг/мл (надпочечники)	9,5 ± 0,23 n = 22	9,61 ± 0,34 n = 10	8,67 ± 0,58 n = 22	9,69 ± 0,61 n = 12
11ДОКА, нг (надпочечники)	120,71 ± 13,26 n = 14	59,50 ± 7,55 + n = 10	133,11 ± 15,39 n = 16	74,67 ± 6,32 # n = 12
11β-Гидроксилаза, нг/мл (надпочечники)	8,79 ± 0,56 n = 22	5,77 ± 0,26 + n = 10	8,86 ± 0,45 n = 22	7,98 ± 0,32 * n = 12
11ДГКС, нг (надпочечники)	43,86 ± 2,44 n = 14	61,2 ± 8,87 + n = 10	40,88 ± 2,64 n = 16	47,17 ± 1,94 * n = 12
11-ДГКС, нмоль/л (плазма)	1,3 ± 0,16 n = 20	5,5 ± 1,6 + n = 10	3,58 ± 0,79 n = 19	6,5 ± 1,87 n = 12
6βКОРТ, нмоль/л (плазма)	0,39 ± 0,05 n = 10	0,45 ± 0,04 n = 10	0,65 ± 0,1 * n = 19	0,52 ± 0,03 n = 12
6βКОРТ, нмоль/л (печень)	0,28 ± 0,01 n = 16	0,14 ± 0,04 + n = 8	0,25 ± 0,02 n = 22	0,24 ± 0,04 * n = 12

*Примечание: КОРТ – кортикостерон, 11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон, 11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон, 6βКОРТ – 6β-гидрокортикостерон, БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп, # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСР БМ».*

Обнаружены межгрупповые различия по содержанию фермента – 11 β -гидроксилазы, участвующего в гидроксилировании 11-дезоксикортикостерона и синтезирующего кортикостерон в надпочечниках ($F_{3,62} = 7,05$; $p = 0,0004$). В контроле наиболее высокий уровень фермента был у быстрых метаболизеров ($p = 0,0009$). Предаторный стресс увеличивал концентрацию фермента у крыс с медленным типом метаболизма в 1,4 раза ($p = 0,04$). Таким образом, быстрые метаболизеры характеризуются более интенсивным стероидогенезом, чем медленные (таблица 30).

Кортикостерон помимо собственного эндокринного эффекта также является предшественником альдостерона – одного из важных гормонов минералокортикоидного обмена. Поэтому сниженный уровень кортикостерона может привести к угнетению продукции альдостерона.

Обнаружены межгрупповые различия по содержанию альдостерона среди метаболизеров ($F_{3,46} = 6,04$; $p = 0,001$). Среди контрольных групп наибольшее значение альдостерона зарегистрировано у медленных метаболизеров и содержание этого гормона достоверно превышает уровень типичный для быстрых метаболизеров в 1,5 раза ($p = 0,02$). Однако у быстрых метаболизеров после стрессорных воздействий не наблюдалось снижения уровня альдостерона в надпочечниках, в то время как у медленных метаболизеров отмечено его снижение ($p = 0,004$). Необходимо отметить, что для медленных метаболизеров просматривается единая закономерность с уровнем кортикостерона в надпочечниках: у стрессированных медленных метаболизеров одновременно со снижением кортикостерона в надпочечниках происходит падение уровня альдостерона (таблица 30).

Анализ данных не показал достоверных отличий по содержанию альдостеронсинтазы у животных с различным метаболическим статусом ($F_{3,62} = 0,71$; $p = 0,62$).

Обнаружены межгрупповые различия по уровню метаболита кортикостерона 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках ($F_{3,48} = 4,26$; $p = 0,009$). У нестрессированных крыс наибольшее значение 11-

дегидрокортикостерона наблюдалось у медленных метаболизеров. При этом отмечается, что содержание данного метаболита на 31% выше, чем у быстрых метаболизеров ($p = 0,03$). После завершения предаторного стресса снижение содержания 11-дегидрокортикостерона наблюдалось только у медленных метаболизеров ($p = 0,03$) и отличалось от соответствующего контроля на 23%.

Статистически значимые межгрупповые различия наблюдались также по 11-дегидрокортикостерону в плазме крови ($F_{3,57} = 4,99$; $p = 0,003$). В группах контроля животные с медленным типом метаболизма имеют уровень этого метаболита в крови в 4,2 раза выше, чем животные с быстрым типом метаболизма ($p = 0,04$). При ХПВ достоверные различия по содержанию этого метаболита, имеющие место в контроле, не наблюдались.

Обнаружены межгрупповые различия по уровню СYP3A-зависимого метаболита кортикостерона – 6 β -гидроксиортикостерона ($F_{3,54} = 3,49$; $p = 0,02$) в печени. При сравнении контрольных групп между собой было выявлено, что животные группы «Контроль БМ» имеют концентрацию данного метаболита в 2 раза выше, чем животные группы «Контроль ММ» ($p = 0,01$).

Межгрупповые различия наблюдались по СYP3A-зависимому метаболиту глюкокортикоидов также в сыворотке крови ($F_{3,38} = 3,36$; $p = 0,02$). ХПВ вызывало увеличение концентрации 6 β -гидроксиортикостерона в крови в 1,7 раза только у быстрых метаболизеров по сравнению с соответствующим контролем ($p = 0,02$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об активации СYP3A-зависимого монооксигенирования только у быстрых метаболизеров. Этот факт хорошо согласуется с данными по содержанию и активности ферментов микросомального окисления. Обнаружены межгрупповые различия по содержанию цитохрома P 450 в печени ($F_{3,42} = 6,0$; $p = 0,001$) (рисунок 37).

Выявлено, что исходный уровень цитохрома P450 выше у быстрых метаболизеров в 3,3 раза ($p = 0,03$). Спустя 14 суток после ХПВ наблюдается более чем двукратное снижение этого белка у крыс с быстрым типом метаболизма ($p = 0,03$), тогда как у медленных метаболизеров наблюдается только тенденция к снижению (рисунок 37).

One-way ANOVA не выявил межгрупповых различий по содержанию цитохрома b5 в печени ($F_{3,42} = 2,36$; $p = 0,08$) (рисунок 38).

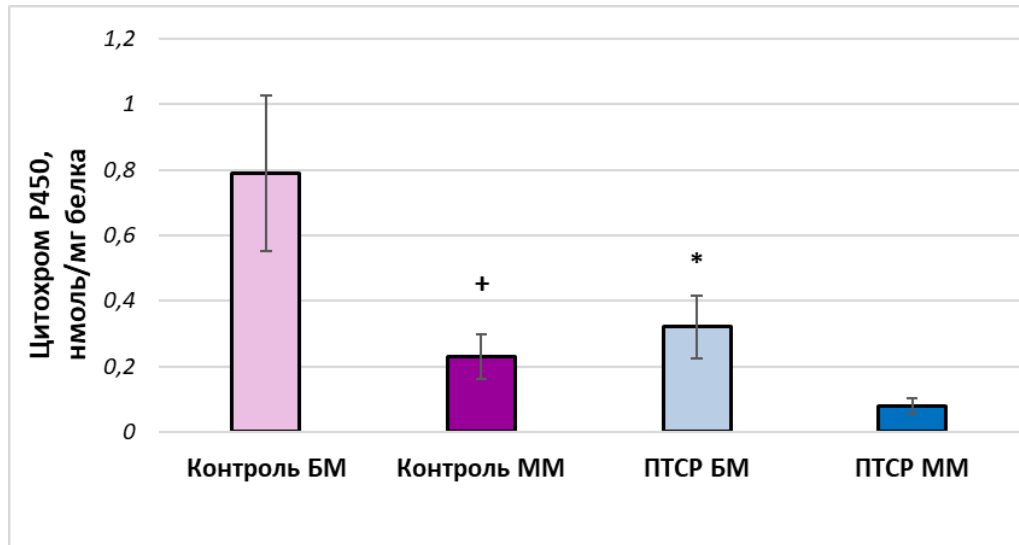


Рисунок 37 – Содержание цитохрома Р450 в печени через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

*Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

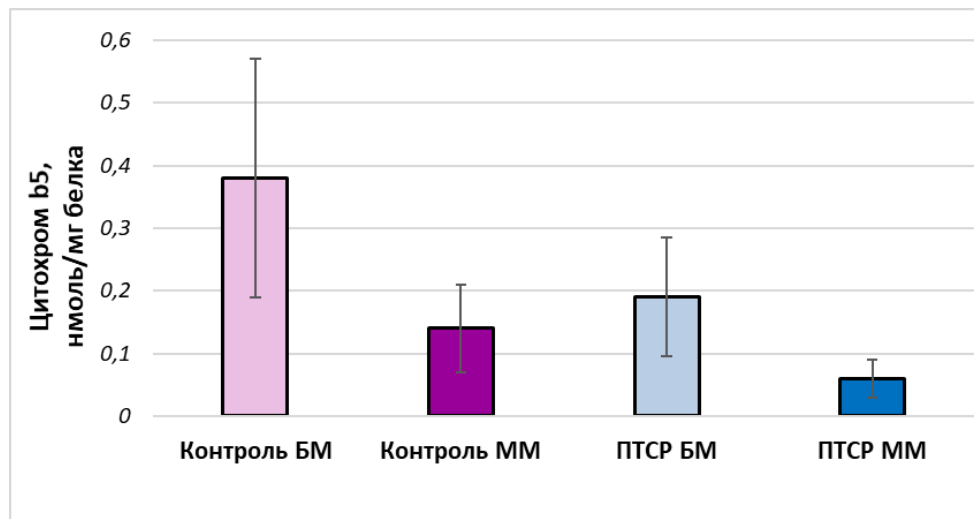


Рисунок 38 – Содержание цитохрома b5 в печени через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени.

При делении животных по метаболическому статусу статистический анализ показал наличие достоверных отличий по активности NADPH: цитохром P450-редуктазы (КФ 1.6.2.4) между исследуемыми группами животных ($F_{3,42} = 6,54$; $p = 0,001$). Post-hoc анализ выявил различия среди быстрых и медленных метаболизирователей в контрольных группах ($p = 0,017$). Активность NADPH: цитохром P450-редуктазы у группы «Контроль БМ» была в 4,5 раза выше, чем у животных группы «Контроль ММ» (рисунок 39). При ХПВ у обоих фенотипов наблюдалась тенденция к снижению активности фермента от соответствующих контролей, но статистически достоверных отклонений выявлено не было. Различия по этому показателю между двумя фенотипами сохранились и даже усилились после влияния предаторного стресса: активность NADPH: цитохром P450-редуктазы у животных группы «ПТСП БМ» на 96% выше, чем у крыс группы «ПТСП ММ» ($p = 0,03$).

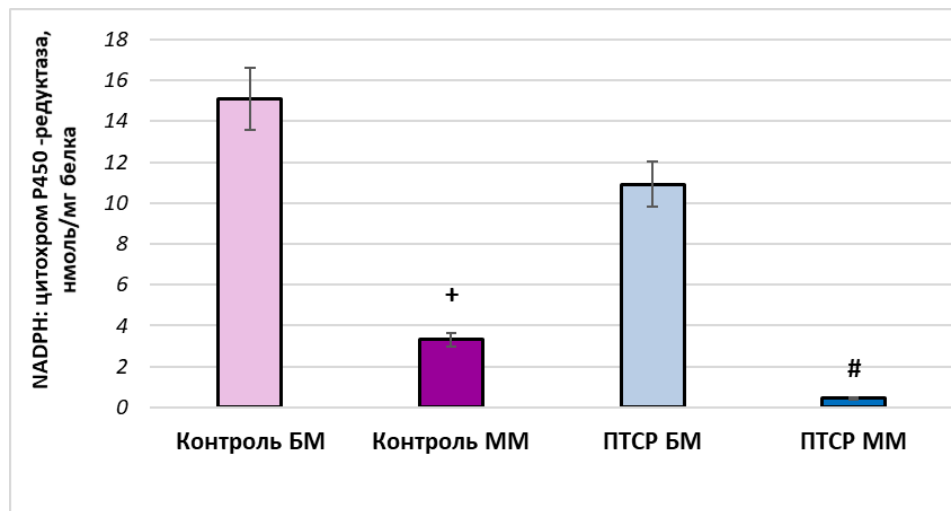


Рисунок 39 – Активность NADPH: цитохром P450-редуктазы в печени через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСП БМ».

Тканевой метаболизм глюкокортикоидов помимо ферментов, вызывающих необратимую инактивацию также представлен ферментами, катализирующими обратимые реакции инактивации и реактивации гормонов. Речь идет о

присутствующих в печени, почках и надпочечниках 11β ГСДГ1 и 11β ГСДГ2, которые рассматриваются как основные тканевые метаболизеры глюкокортикоидов.

Обнаружены межгрупповые различия по уровню активности 11β ГСДГ1 в печени ($F_{3,60} = 8,17$; $p = 0,0001$). У нестрессированных медленных метаболизеров уровень ферментативной активности был выше в 1,5 раза, чем у нестрессированных быстрых метаболизеров ($p = 0,02$). (рисунок 40).

ХПВ не привело к изменению ферментативной активности 11β ГСДГ1 у животных с медленным типом метаболизма, тогда как у быстрых наблюдалось увеличение активности 11β ГСДГ1 в 1,6 раз по сравнению с соответствующим контролем ($p = 0,0002$).

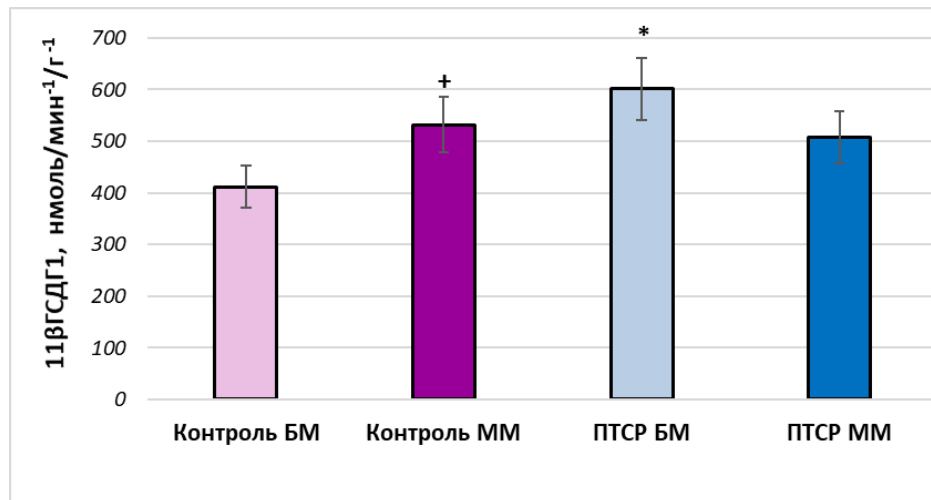


Рисунок 40 – Активность 11β ГСДГ1 в печени через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

*Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами, * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп.*

Обнаружены межгрупповые различия по уровню активности 11β ГСДГ2 в почках ($F_{3,60} = 3,08$; $p = 0,03$). У нестрессированных быстрых метаболизеров уровень ферментативной активности снижен в 1,4 раза по сравнению с нестрессированными медленными метаболизерами ($p = 0,02$). Предаторный

стресс не привел к статистически значимым изменениям ферментативной активности 11 β ГСДГ2 ни в одной из групп метаболизеров (рисунок 41).

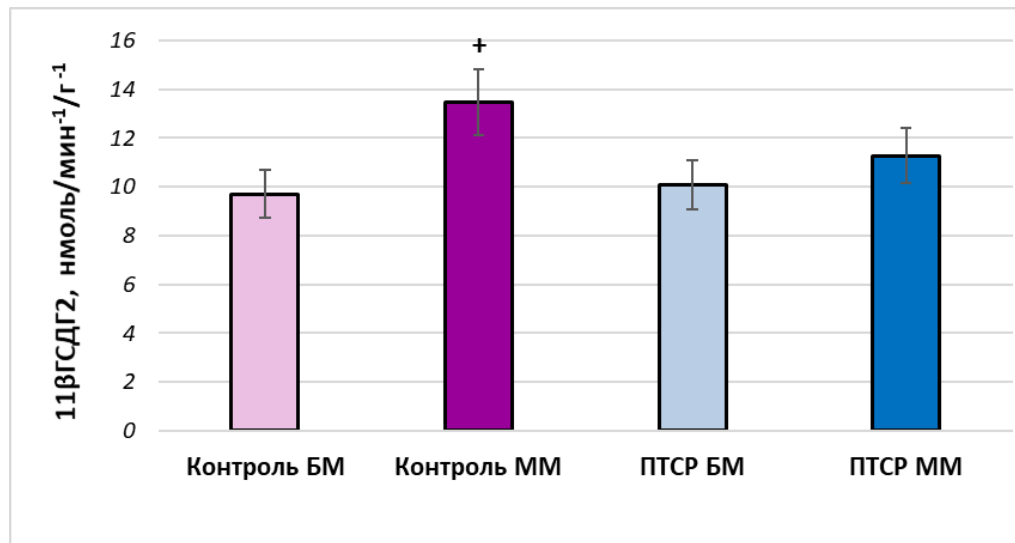


Рисунок 41 – Активность 11 β ГСДГ2 в почках через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. + – статистически достоверные отличия между контрольными группами.

Обнаружены межгрупповые различия по содержанию 11 β ГСДГ2 в надпочечниках ($F_{3,60} = 5,79$; $p = 0,0002$). У нестрессированных быстрых метаболизеров содержание белка 11 β ГСДГ2 снижен в 1,4 раза по сравнению с нестрессированными медленными метаболизерами ($p = 0,02$) (рисунок 42).

Исходя из полученных результатов можно сделать заключение о том, что быстрые метаболизеры характеризуются индукцией микросомального окисления, которое выражается в повышенной активности белка СУР3А, как, впрочем, и некоторых других изоформ цитохрома Р450. Также только у быстрых метаболизеров повышен уровень 6 β -гидрокортикостерона – продукта необратимой инактивации глюкокортикоидов.

Быстрые метаболизеры характеризовались исходно низким уровнем кортикостерона в крови. Можно было бы предположить, что причиной гипокортикостероидемии является сниженный стероидогенез, но полученные результаты не подтвердили этой гипотезы, а напротив говорят об его усилении.

Поэтому наиболее вероятной причиной низкого уровня кортикостерона в крови у быстрых метаболизеров является СYP3A-зависимый необратимый путь метаболизма глюкокортикоидов.

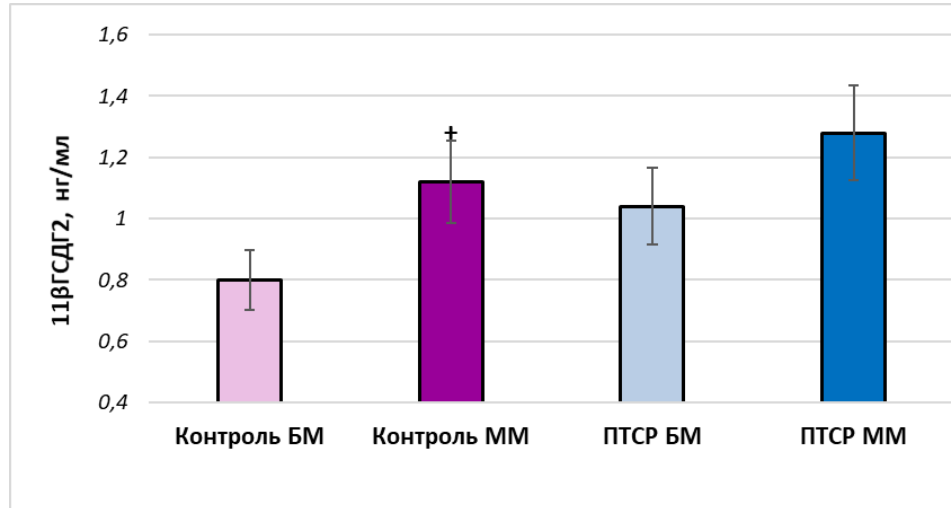


Рисунок 42 – Содержание 11βГСДГ₂ в надпочечниках через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

Примечание: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. † – статистически достоверные отличия между контрольными группами.

Отмечено, что для медленных метаболизеров характерны высокие показатели активности и содержания изоформ 11βГСДГ в различных тканях, а также повышенный уровень 11-дегидрокортикостерона – продукта глюкокортикоидного C11-окисления.

Таким образом, у нестрессированных животных, относящихся к группе быстрых метаболизеров, преобладает СYP3A-зависимый метаболизм глюкокортикоидов, тогда как у крыс с медленным типом метаболизма ведущим является 11βГСДГ-зависимый путь. Следовательно, можно выделить два фенотипа по профилю микросомального окисления.

5.4 – Особенности работы тиреоидной оси после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу

Обнаружены межгрупповые различия по содержанию ТТГ в крови животных, разделенных по типу метаболизма ($F_{3,60} = 3,45$; $p = 0,02$) (таблица 31). Выявлено наличие статистически значимых различий по данному показателю только у стрессированных животных: уровень ТТГ у животных группы «ПТСР БМ» был в 2,7 раза выше, чем у крыс группы «ПТСР ММ» ($p = 0,01$). Не выявлено статистически значимых различий по уровню Т3 ($F_{3,60} = 1,32$; $p = 0,27$) и Т4 ($F_{3,60} = 1,94$; $p = 0,13$) в исследованных группах. Продукция гормонов щитовидной железы при ХПВ оставалась на контрольном уровне. Это позволяет предположить наличие десенситизации щитовидной железы к стимуляции ТТГ у быстрых метаболизеров. Отмечено, что именно для них характерно снижение индекса тревожности после завершения предаторного стресса.

Таблица 31 – Содержание гормонов тиреотропной оси через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся по метаболическому статусу

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	Быстрые n = 20	Медленные n = 10	Быстрые n = 22	Медленные n = 12
ТТГ, нг/мл	2,22 ± 0,38	2,21 ± 0,42	3,05 ± 0,44	1,14 ± 0,2 #
Т3, пмоль/л	3,46 ± 0,17	2,95 ± 0,33	3,24 ± 0,14	2,88 ± 0,36
Т4, пмоль/л	11,85 ± 0,46	9,84 ± 1,01	11,51 ± 0,47	12,1 ± 0,77

Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – тироксин, БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени, ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени. # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСР БМ».

Между тем известно, что для ПТСР характерна активация как гипофизарного, так и тиреоидного звеньев оси. Ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (ГГТ-ось) участвует в регулировании метаболических и анаболических состояний и других гомеостатических функций, что осуществляется путем контроля уровня гормонов щитовидной железы в крови. В

течение некоторого времени подозревали возможную роль ГГТ-оси в связанных со стрессом синдромах, поскольку известно, что травма может вызывать аномалии щитовидной железы. Однако на сегодняшний день не было проведено значительных исследований, направленных на установление связи между осью ГГТ и ПТСР. Вполне возможно, что снижение чувствительности щитовидной железы к стимулирующему действию ТТГ вовлечено в общий механизм устойчивости к ПТСР у быстрых метаболизеров.

5.5 – Обсуждение главы 5

Роль метаболического статуса в формировании поведенческих реакций у животных до и после хронического психотравмирующего воздействия

Ранее нами было показано, что ХПВ вызывает у крыс ПТСР-подобное поведение [141]. Дальнейшие исследования позволили выяснить, что далеко не у всех животных развивается тревожная симптоматика. Более того, стресс оказывает на них анксиолитический эффект, что проявляется в повышении времени пребывания в открытых рукавах [436].

В настоящем эксперименте крысы были разделены с помощью теста «гексеналовый сон» на две фенотипические группы – быстрых и медленных метаболизеров. Изначально тест «гексеналовый сон» использовался для оценки интенсивности микросомального окисления [433], но в дальнейшем был поставлен вопрос о роли микросомального окисления в механизме восприимчивости / устойчивости к ПТСР.

Выявлено, что еще до воздействия хроническим предаторным стрессом быстрые и медленные метаболизеры имели различия в поведенческих реакциях при прохождении теста ПКЛ. Так быстрые метаболизеры характеризуются более длительным временем пребывания в открытых рукавах лабиринта, большим количеством заходов в темные и светлые рукава ПКЛ и как следствие более низким индексом тревожности (ИТ = 0,65), тогда как медленные имеют

противоположные реакции и более высокий индекс тревожности (ИТ = 0,71). Таким образом, животные с медленным типом метаболизма исходно являлись более тревожными, чем крысы с быстрым типом метаболизма.

ХПВ снижало ИТ только у быстрых метаболизеров (ИТ = 0,56), тогда как у медленных его значение оставалось повышенным (ИТ = 0,74). Таким образом, предшествующий экспериментальной модели ПТСР тест «гексеналовый сон» является эффективным подходом для прогнозирования исхода воздействия. За долго до начала стрессирования можно предсказать, подверженность к ПТСР у медленных метаболизеров и устойчивость у быстрых.

Роль метаболического статуса в развитии гипокортикоидного состояния и поведенческих реакций у животных после хронического психотравмирующего воздействия

В контексте представлений о лимбико-гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системе как основной нейроэндокринной оси аллостаза можно рассмотреть множественные регуляторные эффекты глюкокортикоидов на норадренергическую, дофаминергическую и серотонинергическую системы. Кроме того, глюкокортикоиды могут регулировать активность глутаматергической и ГАМК-ергической систем. Таким образом, за счет непосредственного или опосредованного влияния на различные нейромедиаторы глюкокортикоиды оказывают существенное влияние на поведенческие эффекты. Согласно ранее проведенным исследованиям ХПВ в отдаленный период приводит к устойчивому снижению уровня кортикостерона в крови, что способствует развитию характерных для ПТСР поведенческих расстройств [80, 124, 273]. Последовательная интерпретация полученных результатов общей выборки приводит к предположению, что при делении на фенотипы резистентные к ПТСР животные должны иметь повышенный уровень кортикостерона. С этим согласуются данные Skorzevska A. и соавт. (2020), в которых демонстрируется повышенный уровень кортикостерона у устойчивых к ПТСР животных в парадигме стресс-рестресс. Однако для использованной нами модели ПТСР

характерно парадоксальное снижение содержания кортикостерона у ПТСР-резистентных крыс.

В этом случае возникает вопрос о связи поведенческих реакций с уровнем кортикостерона крови в отдаленный период после завершения стрессорного воздействия. Почему снижение кортикостерона приводит к столь различным поведенческим паттернам? Расхождения с результатами других исследователей связаны с тем, что в настоящем исследовании была использована модель хронического стресса, для которой характерна инволюция надпочечников. Причем их постстрессорная атрофия отмечена как для чувствительных, так и для резистентных к ПТСР животных. Между тем парадигма стресс-рестресс воспроизводит чрезмерное по интенсивности острое стрессорное воздействие. Полученные нами результаты говорят о том, что сниженный уровень кортикостерона может быть вовлечен в формирование как восприимчивости, так и устойчивости к ПТСР. В общей патологии подобные ситуации обобщены представлениями о кондиционализме [10], в рамках которого рассматриваются возможности получения различных эффектов одного и того же фактора в зависимости от различных условий. Полученные данные о сниженном уровне кортикостерона у ПТСР резистентных крыс хорошо согласуются с данными Bowen и соавторы (2014) о сниженном уровне кортикостерона у крыс, использующих в ответ на действие предаторного стресса «активный копинг-стиль» [81]. Сниженный уровень глюкокортикоидов может определяться нарушением стероидогенеза в надпочечниках. Кроме того, активация тканевого метаболизма кортикостерона привносит дополнительный вклад в развитие гипокортикоидного состояния.

Полученные в настоящем исследовании результаты показали, что крысы с низким уровнем микросомального окисления имеют исходно более высокий уровень кортикостерона. Хронический предаторный стресс приводит к снижению уровня кортикостерона как у медленных, так и у быстрых метаболизеров, но более интенсивное и стремительное снижение кортикостерона наблюдается у стрессированных медленных метаболизеров.

Данные о метаболизме глюкокортикоидов свидетельствуют о том, что быстрые и медленные метаболизеры ассоциируются с разными путями метаболизма глюкокортикоидов. У быстрых метаболизеров активирован СУРЗА-зависимый путь, а у медленных – 11 β ГСДГ2 (рисунок 43). Так у нестрессированных медленных метаболизеров обнаружен высокий уровень 11-дегидрокортикостерона, что свидетельствует об активированном 11 β ГСДГ-зависимом метаболизме глюкокортикоидов, так как 11-дегидрокортикостерон является продуктом 11 β -дегидрирования кортикостерона. В свою очередь у крыс с быстрым типом метаболизма выявлен повышенный уровень 6 β -гидрокортикостерона в печени, что говорит об активации СУРЗА-зависимого пути. В пользу этого утверждения также говорит повышение концентрации, либо активности соответствующих ферментов.



Рисунок 43 – Драйверы тканевого метаболизма глюкокортикоидов у быстрых и медленных метаболизеров

Более низкий базальный уровень кортикостерона у быстрых метаболизеров связан с преобладанием СУРЗА-зависимого пути. СУРЗА является ферментом необратимого пути инактивации кортикостерона. У медленных метаболизеров высокий базальный уровень глюкокортикоидов можно объяснить активацией 11 β ГСДГ-зависимого пути, который является обратимым, так как продукт

фермента 11β ГСДГ2 может быть восстановлен в активный кортикостерон с помощью фермента 11β ГСДГ1 [139, 328].

Как отмечалось ранее, у крыс с медленным типом метаболизма наблюдалось более интенсивное снижение кортикостерона в ответ на ХПВ. Эффект такого снижения кортикостерона у них достигался не только за счет активации 11β ГСДГ2-пути, но и при умеренной активации СУР3А-зависимого пути. В пользу этого свидетельствует повышение уровня 6β -гидрокортикостерона в печени стрессированных медленных метаболизеров.

Известно, что при ПТСР активируется 11β ГСДГ2-зависимый путь метаболизма кортикостерона [478]. Следовательно, эта особенность метаболизма глюкокортикоидов у крыс с низкой интенсивностью микросомального окисления и выраженной тревожностью может соотноситься с предпосылками развития ПТСР.

Глюкокортикоиды являются индукторами экспрессии СУР3А. Поэтому парадоксальным является то, что несмотря на более высокий базальный уровень кортикостерона, для нестрессированных медленных метаболизеров не характерна активация СУР3А-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов. Возможно, что у нестрессированных медленных метаболизеров более высокий уровень кортикостерона вовсе не препятствует повышению экспрессии провоспалительных цитокинов. Известно, что провоспалительные цитокины вызывают супрессию активности цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. С этим положением хорошо согласуется факт сниженной активности СУР3А у медленных метаболизеров. Известно, что провоспалительные цитокины хотя и важные, но все-таки не исключительные ингибиторы активности этих микросомальных ферментов. В частности, серотонинэргические нейроны обладают способностью ингибировать СУР3А. Между тем, у крыс с тревожным фенотипом на данной модели ПТСР было отмечено снижение содержания серотонина в различных регионах мозга [436]. Возможно, что повышенный уровень 6β -гидрокортикостерона в печени у стрессированных крыс с низким

уровнем микросомального окисления связан с ранее отмеченным снижением содержания уровня церебрального серотонина.

При стрессе у медленных метаболизеров наблюдалось более отчетливое снижение уровня кортикостерона по сравнению с быстрыми метаболизерами. Вместе с тем сниженный уровень глюкокортикоидов способствует усилению эффектов провоспалительных цитокинов вплоть до нейровоспаления [382]. Возможно, что с этим связан более высокий уровень тревожности у стрессированных медленных метаболизеров.

Исходно низкий уровень глюкокортикоидов у крыс с быстрым типом метаболизма может способствовать развитию устойчивости к поведенческим расстройствам. Снижение уровня глюкокортикоидов при хроническом психотравматическом воздействии может иметь как позитивные, так и негативные последствия. С одной стороны, это благоприятный фон для активации нейропластичности. Известно, что на фоне сниженного содержания кортикостерона усиливается ремоделирование нейронов и повышается экспрессия нейротрофинов таких как BDNF [416]. Между тем с повышенной экспрессией BDNF связывают снижение тревожности. Примечательно, что медленные метаболизеры, имея исходно более высокий уровень кортикостерона обладают исходно более высокой тревожностью и соответственно более склонны к развитию поведенческих расстройств.

Итак, тест «гексеналовый сон» определяет не только активность микросомальных ферментов, отвечающих за метаболизм глюкокортикоидов, но и выполняет функцию датчика изменений баланса нейротрансмиттеров и гормонов. Микросомальные цепи переноса электронов выступают в качестве мишеней для множественной регуляции гормонами и нейротрансмиттерами (кортикостерон, серотонин, дофамин и др.), которые участвуют в патогенезе ПТСР [376].

Роль метаболического статуса в работе норадренергической системы до и после хронического психотравмирующего воздействия

В последнее время клинические и фундаментальные исследования в области нейробиологии позиционируют норадренергическую систему в качестве одного из основных звеньев патогенеза ПТСР [198]. Норадреналин – важный нейромедиатор, участвующий в формировании реакций настороженности, бдительности, страха при стрессовом воздействии. Сильный выброс норадреналина может модулировать приступы паники, эпизоды тяжелой тревоги подобные таковым у пациентов с ПТСР и другими тревожно-депрессивными расстройствами [318]. Существующие исследования ПТСР сосредоточены в основном на анализе данных, сопровождающих нарушения при реализованном расстройстве, однако весьма информативным оказалось бы изучение структурных аспектов предрасположенности и резистентности организма до начала стрессового воздействия. Подобное профилирование, произведенное по ряду нейроэндокринных маркеров и показателей поведенческой активности, позволило бы сформулировать систему предикторов, отражающих объективные различия в реализации ПТСР и адаптации к нему.

В настоящем исследовании животные были разделены по интенсивности микросомального окисления с помощью теста «гексеналовый сон» на два фенотипа: быстрые и медленные метаболизеры. Наблюдаемые в этом исследовании исходные различия по уровню моноаминов могут объяснять особенности реакций на хронический стресс.

Уровень норадреналина в префронтальной коре, как известно, отвечает за возбуждение и, соответственно, поведенческий фенотип [349]. В настоящем исследовании было обнаружено, что нестрессированные быстрые метаболизеры в отличие от медленных имели более высокий уровень базального норадреналина. Данный факт хорошо согласуется с низким уровнем тревожности, который выражался в увеличении количества заходов и времени пребывания в открытых рукавах лабиринта. Также отмечено наличие отрицательной корреляционной

зависимости между содержанием норадреналина в префронтальной коре ($r = -0,63$; $p = 0,001$) и уровнем тревожности у нестрессированных быстрых метаболизеров. Наши результаты хорошо согласуются с данными Robert C Spencer и соавт., которые в своих исследованиях показали, что повышение содержания катехоламинов в ПФК и последующая активация рецепторов норадреналина α_2 и дофамина D1 приводят к усилению когнитивных функций мозга [408].

Известно, что глюкокортикоиды вовлечены в регуляцию функциональной активности префронтальной коры. Ранее упоминалось, что медленные метаболизеры характеризуются сниженным уровнем норадреналина и повышенным ИТ относительно быстрых метаболизеров. Также у нестрессированных медленных метаболизеров отмечена положительная корреляция между уровнем норадреналина и концентрацией кортикостерона ($r = 0,9$; $p = 0,0003$). При интерпретации полученных результатов учитывались представления R. Pitman и соавт. (2012) о ключевой роли ПФК в ограничении активности миндалины, которая рассматривается как основной драйвер тревожности [348]. Скорее всего норадренергическая система ПФК задействована в механизмах сдерживания активации миндалины. Соответственно сниженный уровень норадреналина у медленных метаболизеров ограничивает возможности префронтальной коры в ингибировании миндалины, что и предусматривает более высокий уровень тревожности для этого фенотипа.

Помимо высокого уровня норадреналина нестрессированные быстрые метаболизеры характеризуются преобладанием CYP3A-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов. Тем не менее между содержанием норадреналина в префронтальной коре и концентрацией 6β -гидроксиортикостерона обнаружена отрицательная корреляция ($r = -0,66$; $p = 0,001$). Ее можно интерпретировать как результат участия CYP3A-зависимого пути в регуляции активности префронтальной коры путем понижения концентрации циркулирующего кортикостерона. Скорее всего, этот механизм препятствует избыточной активации глюкокортикоидами норадренергической нейротрансмиссии в префронтальной коре.

Хронический предаторный стресс усиливал секрецию норадреналина как у быстрых, так и у медленных метаболизеров. Но, в отличие от быстрых, медленные метаболизеры отличались более интенсивным приростом норадреналина и наличием тревожной симптоматики, что свидетельствует о развитии ПТСР-подобного состояния. Результаты настоящего исследования согласуются с экспериментальной работой Southwick S.M. и соавт. (1997), в которой показано, что снижение метаболизма норадреналина в ПФК приводило к паническим атакам и флешбэкам у ветеранов с ПТСР [407]. Pietrzak и коллеги предположили, что снижение доступности норэпинефринового транспортера (NET) в LC с одновременным увеличением его экспрессии в ПФК при хроническом стрессе может представлять собой попытку поддерживать нормальную доступность и, следовательно, нормальную функцию норадреналина [344]. Далее в своих исследованиях они показали, что ПТСР связан со значительно сниженной доступностью NET в LC, что, в свою очередь, может привести к преувеличенной синаптической доступности норадреналина в областях проекции, таких как ПФК [344].

Различия в базальном уровне норадреналина отмечены в гиппокампе нестрессированных животных, отличающихся по метаболическому статусу. Отмечено, что медленные метаболизеры имели более высокое содержание норадреналина в гиппокампе. Известно, что гиппокамп является структурой ответственной за обработку, кодирование и запоминание информации, поступающей из окружающего пространства, а норадреналин способствует активации долговременной памяти. Высвобождение норадреналина активирует метаботропные рецепторы, инициируя внутриклеточные сигнальные каскады, которые способствуют изменениям и облегчают хранение памяти [312]. Также известно, что активация LC определяет устойчивость долговременной памяти через гиппокампальную проекцию [192]. Соответственно повышенный уровень норадреналина в гиппокампе служит маркером активации этой лимбической структуры у медленных метаболизеров.

Стресс не повлиял на содержание норадреналина в гиппокампе медленных метаболизеров, т.е. его уровень у крыс этого фенотипа постоянно находится на высоком уровне и может быть причиной тревожной симптоматики, что создает риск устойчивых нарушений когнитивных функций и способствует развитию характерных для ПТСР поведенческих расстройств.

Глюкокортикоиды активно вовлечены в регуляцию активности гиппокампа, а их высокие концентрации индуцируют апоптоз в нейронах гиппокампа. Ранее упоминалось, что ХПВ снижает уровень кортикостерона у медленных метаболизеров, а концентрация норадреналина в гиппокампе при этом не меняется. Вполне допустимо, что активация метаболизма кортикостерона в тканях вовлечена в регуляцию уровня норадреналина в гиппокампе контрольных и стрессированных медленных метаболизеров. Данное предположение подкрепляется наличием корреляций между кортикостероном и продуктами его обмена с концентрацией норадреналина у медленных метаболизеров. Так у контрольных медленных метаболизеров выявлены отрицательные корреляции между концентрациями норадреналина в гиппокампе и кортикостерона в крови ($r = -0,8$; $p = 0,005$), а также между концентрациями норадреналина и 11β ГСДГ2 в почках ($r = -0,74$; $p = 0,03$). У стрессированных медленных метаболизеров обнаружены положительные корреляции между концентрацией норадреналина в гиппокампе и активностью 11β ГСДГ2 в почках ($r = 0,94$; $p < 0,0001$), содержанием 11 -дегидрокортикостерона в плазме ($r = 0,58$; $p = 0,04$), а также 6β -гидрокортикостерона в плазме крови ($r = 0,66$; $p = 0,02$). Установлено, что у медленных метаболизеров после воздействия хронического предаторного стресса свойственная им активация 11β ГСДГ2-зависимого пути дополнительно усиливается активацией СУР3А-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов.

Нестрессированные животные отличались также по содержанию норадреналина в среднем мозге: у медленных метаболизеров его концентрация была выше. Таким образом в гиппокампе и в среднем мозге баланс по норадреналину между быстрыми и медленными метаболизерами однотипен.

Как известно, основным местом синтеза норадреналина является голубое пятно (LC), которое локализовано в ростральном мосту и каудальной части среднего мозга [20]. Активация LC приводит к повышению бдительности через иннервацию различных ядер, а также приводит к превалированию симпатической нервной системы над парасимпатической через эти проекции [379]. Дисрегуляция норадренергической трансмиссии LC может способствовать когнитивной и/или возбуждающей дисфункции, связанной с различными психическими расстройствами, включая синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройства сна и бодрствования, а также некоторые симптомы посттравматического расстройства.

В исследованиях Kot M. B и соавт. (2015) показано, что снижение уровня норадреналина приводит к увеличению активности ряда изоформ цитохрома P450 в печени, в том числе CYP3A [241]. Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования, где прослеживается взаимосвязь низкого уровня норадреналина в среднем мозге у быстрых метаболизеров и преобладание CYP3A-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов. При этом влияние хронического психотравматического стресса не привело к изменению уровня норадреналина у быстрых метаболизеров, тогда как у медленных отмечалось его снижение. С этим согласуется дополнительная умеренная активация CYP3A-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов при стрессе, что выражается в повышенном уровне 6β -гидрокортикостерона в печени медленных метаболизеров.

Данные настоящего исследования согласуются с результатами проведенных нами ранее экспериментов, в которых животных делили на чувствительных и резистентных к ПТСР.

Роль метаболического статуса в работе дофаминергической и серотонинергических систем до и после хронического психотравматического воздействия

Одним из нейротрансмиттеров, который вовлечен в стресс-реакции, является дофамин. Дофаминергические нейроны стриатума, префронтальной коры и, гипоталамуса способствуют нормальному ответу организма на различные виды стресса [33].

Дофаминергические нейроны играют важную роль в реализации когнитивных процессов, таких как память, внимание и мышление, участвуют в формировании удовольствия, зависимости, агрессии и страха, связаны с сенсомоторными функциями [91]. Решающее значение в формировании этих процессов имеет мезокортиколимбический путь, который образован нейронами вентрально-сегментарной области (VTA) [209, 437], которые, в свою очередь, связаны с лимбическими структурами и медиальной префронтальной корой (мПФК) [66]. Нейрональная сеть VTA важна для формирования эмоционально-мотивационных оценок при действии стимулов на организм. Оценки позволяют организму определить приоритетные задачи и выбрать стиль поведенческого ответа для решения проблемы [298, 332]. Следовательно, мезокортиколимбическая нейротрансмиссия дофамина может быть вовлечена в патофизиологию расстройств настроения, тревоги и зависимости.

Исследования моноаминергических систем мозга показали, что ГАМК и серотонин могут ингибировать дофаминергическую нейротрансмиссию. Обнаружено, что снижение ГАМК и серотонина может приводить к повышению активности мезолимбической дофаминергической системы. Также это подтверждается снижением связывания рецепторов D2 в стриатуме и свидетельствует о повышенной доступности синаптического дофамина [314]. Представленные данные литературы полезны для понимания реципрокных отношений между уровнями дофамина и серотонина как у медленных, так и у быстрых метаболизеров.

Результаты настоящего исследования показали, что животные с различным типом метаболизма имеют отличия в базальном уровне дофамина и серотонина в стриатуме. Ранее упоминалось, что для быстрых метаболизеров характерен более низкий уровень ИТ. В связи с этим, примечательно наличие отрицательной корреляционной зависимости между концентрацией дофамина в стриатуме и значением ИТ у быстрых метаболизеров ($r = -0,43$; $p = 0,04$). Это позволяет предположить то, что стриатум может быть вовлечен в нейробиологические механизмы регуляции тревожности только у быстрых метаболизеров. Между тем у медленных метаболизеров отсутствуют корреляционные связи с исследованными показателями в стриатуме. Следовательно, можно допустить, что стриатум у этих крыс в меньшей степени вовлечен в регуляцию тревожности. Безусловно требуются дополнительные исследования для проверки справедливости данной гипотезы.

У быстрых метаболизеров обнаружен более высокий уровень серотонина в стриатуме, чем у медленных. Также для крыс с быстрым типом метаболизма характерна отрицательная корреляция между уровнем кортикостерона и метаболическим индексом серотонина ($r = -0,5$; $p = 0,02$). В данном случае более высокому уровню серотонина сопутствует более низкий уровень его обмена. Метаболизм серотонина проходит в пресинаптических нейронах после обратного захвата. Более того, метаболический индекс моноаминов считается косвенной характеристикой обратного захвата. Таким образом, у быстрых метаболизеров более высокому уровню кортикостерона соответствует более низкий уровень обратного захвата серотонина. На основании представленной корреляции можно предположить, что у быстрых метаболизеров глюкокортикоиды могут быть вовлечены в регуляцию обратного захвата серотонина в стриатуме. Известно, что стриатум является важной составляющей мезолимбического и нигростриального дофаминергических путей. Исходя из ранее упомянутых данных о способности серотонина ингибировать дофаминергическую нейротрансмиссию, можно предположить, что глюкокортикоиды, за счет влияния на обмен серотонина сдерживают избыточную активацию стриатума. Однако у быстрых метаболизеров

более низкий уровень кортикостерона, чем у медленных, что может ограничивать масштабы ингибиторного действия глюкокортикоидов. С этим предположением хорошо согласуются данные о положительной корреляции между содержанием дофамина в стриатуме и содержанием в печени 6β -гидроксиортикостерона – основного продукта метаболизма глюкокортикоидов по СYP3A пути ($r = 0,64$; $p = 0,002$) так как дофамин можно рассматривать в качестве сенсора активации стриатума. Поэтому можно предположить, что активация серотонинергической системы глюкокортикоидами ограничивается уровнем их тканевого обмена по СYP3A-зависимому пути. Выявлено, что СYP3A путь обмена глюкокортикоидов доминирует как у нестрессированных, так и у стрессированных быстрых метаболизеров. В связи с этим заслуживает внимания отрицательная корреляция между содержанием 6β -гидроксиортикостерона в крови и метаболического индекса дофамина ($r = - 0,54$; $p = 0,01$). Таким образом, у стрессированных быстрых метаболизеров активация тканевого обмена глюкокортикоидов может быть вовлечена в регуляцию обратного захвата дофамина.

У стрессированных быстрых метаболизеров индекс тревожности отрицательно коррелировал с концентрацией в стриатуме 5-ГИУК ($r = -0,57$; $p = 0,005$). Отмечено, что содержание этого ключевого метаболита серотонина, как и самого серотонина снижено у быстрых метаболизеров по сравнению с контролем. Более того, и в этом случае имели место реципрокные отношения между концентрациями серотонина и дофамина в стриатуме. Так у быстрых метаболизеров на стрессе повышалась концентрация дофамина по сравнению с контролем. Ранее упоминалось, что у медленных метаболизеров уровень дофамина был несколько повышен по сравнению с быстрыми метаболизерами. Предаторный стресс привел к исчезновению этих межфенотипических различий, так как у стрессированных медленных метаболизеров содержание дофамина не отличалась статистически значимо от контроля. Кроме того, у стрессированных медленных метаболизеров содержание серотонина в стриатуме, а также показателей его метаболизма не отличались достоверно от контроля. Возможно,

что стабилизация серотонинергической системы в стриатуме сдерживала изменения состояния дофаминергической системы.

Несмотря на то, что у стрессированных быстрых метаболизеров не обнаружены статистически значимые корреляции между показателями дофаминергической системы и ИТ, стоит все же отметить, что у стрессированных быстрых метаболизеров одновременно снижалось значение ИТ и повышалось содержание дофамина по сравнению с контролем, поскольку этот факт соответствует предположению о дофаминергической системе как о сенсоре активации стриатума.

В целом, полученные результаты можно охарактеризовать следующим образом: у медленных метаболизеров стриатум «ригиден», а у быстрых «реактивен», так как в условиях стресса в первом случае отсутствовали, а во втором присутствовали изменения со стороны дофаминергической и серотонинергической систем по сравнению с контролем.

Контрольные животные не отличались по содержанию дофамина в гиппокампе, но имели различия в его метаболизме. У быстрых метаболизеров отмечался более низкий уровень ГВК, а также выявлены отрицательные корреляции между ИТ и концентрациями ГВК, и дофамина ($r = -0,46$; $p = 0,03$; $r = -0,45$; $p = 0,03$, соответственно). Снижение содержания ГВК можно рассматривать как механизм поддержания концентрации дофамина в гиппокампе, который может быть вовлечен в регуляцию поведенческих реакций в сторону снижения тревожности. У нестрессированных медленных метаболизеров, напротив, наблюдалось повышенное содержание этого метаболита и прямая корреляционная зависимость между ИТ и концентрацией дофамина в гиппокампе ($r = 0,9$; $p = 0,0003$).

Межфенотипические различия наблюдались в реакции дофаминовой системы гиппокампа на стресс. У стрессированных медленных метаболизеров из всех исследованных показателей гиппокампа достоверно снижалась только концентрация ГВК. Эти данные согласуются с экспериментальными данными, проведенными на животной модели ПТСР [458], так и с клиническими

исследованиями человека [171]. Некоторые авторы предполагают, что снижение концентрации ГВК при психотравматическом стрессе может быть связано с нарушением высвобождения дофамина из черной субстанции (*Substantia nigra*) и вентрально-теgmentальной области (VTA) [91], другие объясняют это способностью дофамина напрямую преобразовываться в норадреналин, концентрация которого повышается в гиппокампе при стрессе [458]. В настоящем исследовании у медленных метаболизеров уровень норадреналина исходно выше, чем у быстрых. Отмечено, что при стрессе его концентрация не меняется, как и содержание дофамина, но снижается ГВК. Согласно работе С. Brad Wilson и соавт. (2014) можно предположить, что уровень норадреналина у медленных метаболизеров поддерживается за счет усиления его синтеза из дофамина [458]. В исследованиях, посвященных метаболизму дофамина, говорится, что при внутривенном введении ДОФА у собак повышению ГВК предшествует увеличение концентрации ДОФУК. Таким образом, пул ДОФУК в гиппокампе может поддерживаться как за счет обратного захвата избытка дофамина [188], так и в результате метаболизма норадреналина [441]. В пользу гипотезы о превращении дофамина в норадреналин также свидетельствуют обнаруженные у медленных метаболизеров отрицательные корреляции между ИТ и содержаниями в гиппокампе дофамина и ДОФУК ($r = -0,46$; $p = 0,03$; $r = -0,45$; $p = 0,03$, соответственно).

У стрессированных быстрых метаболизеров концентрация дофамина и ДОФУК снижена по сравнению с контролем, тогда как концентрация ГВК не отличается от контрольных значений. Таким образом, можно говорить о повышении скорости дофаминового обмена в гиппокампе у быстрых метаболизеров.

Гипоталамус – важная структура мозга, участвующая в реакции на стресс. Она обеспечивает эмоциональный и поведенческий ответ лимбических структур, а также отвечает за эндокринный гомеостаз, являясь частью ГГАС. Гипоталамус играет решающую роль в ответной реакции грызунов на запах хищника [93]. Основным нейропептидом гипоталамуса, который регулирует стресс-реакцию –

кортикотропин-рилизинг-фактор (CRF). Хроническое стрессовое воздействие вызывает изменение в продукции мРНК CRF в PVN гипоталамуса. Большинство моделей хронического стресса таких как, например, повторная иммобилизация, повторный «footshock» стресс, хронический предаторный стресс, способствуют повышению в PVN экспрессии мРНК кортикотропин-рилизинг-фактора [158, 202]. В некоторых исследованиях было показано, что одной из функций CRF является регуляция работы моноаминергической системы мозга в ответ на стресс [283]. Сообщалось, что дофаминергическая иннервация PVN, в свою очередь, может регулировать высвобождение КФР через рецепторы дофамина [358]. Также в работе коллектива авторов [438] показано, что стресс может приводить к развитию психических заболеваний вследствие нарушения взаимосвязи между ГГАС и дофаминовой системой. Таким образом, являясь высшим центром регуляции функций организма, гипоталамус через взаимодействие КФР с дофаминовой системой координирует синтез АКТГ в гипофизе, глюкокортикоидов в надпочечниках и определяет поведенческий паттерн в стрессовой ситуации.

В настоящем исследовании были обнаружены отличия в обмене дофамина в гипоталамусе у животных с различным метаболическим статусом. Так, медленные метаболизеры имели исходно более высокий уровень ГВК. В то же время, у нестрессированных медленных метаболизеров обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между содержанием ГВК в гипоталамусе и ИТ ($r = -0,8$; $p = 0,005$), тогда как у контрольных быстрых метаболизеров ИТ положительно коррелировал с другим метаболитом дофамина – ДОФУК ($r = 0,67$; $p = 0,0006$). Ранее было отмечено, что животные с быстрым типом метаболизма имели сниженный уровень кортикостерона в крови и низкий индекс тревожности по сравнению с медленными метаболизерами. Наличие у них положительной корреляции между концентрацией кортикостерона в крови и уровнем ГВК в гипоталамусе ($r = 0,91$; $p < 0,0001$), а также отрицательной корреляции между содержанием дофамина гипоталамуса и АКТГ плазмы крови ($r = -0,61$; $p = 0,004$) может свидетельствовать об участии дофаминергической

системы этой структуры мозга в регуляции ГГАС и поведенческой реакции на окружающие стимулы.

При ХПВ как у быстрых, так и у медленных метаболизеров наблюдалось снижение концентрации ДОФУК относительно соответствующих контрольных групп, в то время как снижение уровня ГВК было характерно только для стрессированных медленных метаболизеров. Таким образом, можно предположить, что при стрессе медленные метаболизеры снижают скорость утилизации дофамина, активируя оба пути его инактивации. Вместе с тем, у стрессированных медленных метаболизеров отмечена подобная соответствующему контролю отрицательная корреляционная зависимость между ГВК гипоталамуса и ИТ ($r = -0,58$; $p = 0,04$). В связи с этим можно предположить о наличии связи между особенностями метаболизма дофамина и развитии тревожной симптоматики. Известно, что дофаминовые рецепторы распределены внутри гипоталамуса и плотно локализованы в паравентрикулярном гипоталамическом ядре (ПВН). О роли дофаминергической системы в регуляции эндокринных осей при действии предаторного стресса также говорят корреляции между ДОФУК и АКТГ (группа «ПТСР БМ»: $r = -0,57$; $p = 0,008$) и дофамином и ТТГ (группа «ПТСР ММ»: $r = -0,6$; $p = 0,03$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 5

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международной базе данных WoS и Scopus:

1. Hexobarbital sleep test for predicting the susceptibility or resistance to experimental posttraumatic stress disorder. / **М. Komelkova**, E. Manukhina, H.F. Downey, A. Sarapultsev, O. Cherkasova, V. Kotomtsev, P. Platkovskiy, S. Fedorov, P. Sarapultsev, O. Tseilikman, D. Tseilikman, V. Tseilikman // Int J Mol Sci. 2020 Aug 17;21(16):5900. doi: 10.3390/ijms21165900 (Scopus: Q1, CiteScore – 6.0; SJR – 1.455).

2. Behavioral activity and some markers of posttraumatic stress disorder among serotonergic system indicators and glucocorticoid metabolizing enzymes in rats with different duration of hexenal sleep / O.B. Tseylikman, M.S. Lapshin, D.A. Kozochkin, **M.V. Komel'kova**, O.V. Kuzina, S.V. Golodniy, S.S. Lazuko, V.E. Tseylikman // Bull Exp Biol Med. 2016 Aug;161(4):456-9. (ИФ РИИЦ – 0.694; Scopus: Q4, CiteScore – 1.5; SJR – 0.288).

3. Duration of hexobarbital-induced sleep and monoamine oxidase activities in rat brain: Focus on the behavioral activity and on the free-radical oxidation / V.E. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.B. Tseilikman, M.E. Misharina, A.A. Nikitina, **M.V. Komelkova**, M.S. Lapshin, M.V. Kondashevskaya, S.S. Lazuko, O.V. Kusina, M.V. Sahabutdinov // Gen Physiol Biophys. 2016 Apr;35(2):175-83. doi: 10.4149/gpb_2015039 (Scopus: Q4, CiteScore – 2.2; SJR – 0.376).

4. Predicting anxiety responses to halogenated glucocorticoid drugs using the hexobarbital sleep time test / O.B. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, H.F. Downey, M.E. Misharina, **M.V. Komelkova**, A.A. Nikitina, S.V. Golodniy, M.A. Dodohova, V.E. Tseilikman // Stress. 2016 Jul;19(4):390-4. doi: 10.4149/gpb_2015039 (WoS: Q3, IF – 3.493, Scopus: Q2, CiteScore – 4.8; SJR – 1.028).

Публикации в других изданиях

1. Role of microsomal oxidation in regulation of monoaminoxidase mediated processes in brain / S.V. Golodniy, M.A. Shatirko, M.E. Misharina, **M.V. Komelkova**, O.V. Kuzina, S.S. Lazuko, V.E. Tseylikman, O.B. Tseilikman, S.V. Sibiriak, D. Kaut, E. Sibiriak // Book of abstracts: 11th International Symposium on Catecholamines and Other Neurotransmitters in Stress, 2015, P.20.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) формируется спустя существенный промежуток времени после завершения психотравмирующего события. Принципиально важно, что ПТСР развивается не у всех, кто испытал травматический стресс. По сведениям разных авторов, среди комбатантов, участвующих в «горячих точках» клинически оформленными ПТСР страдают 12,5-44,0%, у некоторых могут возникать отдельные его симптомы, характеризующиеся отклоняющимися формами поведения, а у остальных отмечена устойчивость к ПТСР.

Таким образом, для изучения «природы» ПТСР целесообразно сопоставление не только между здоровыми и больными (в клинике) / между опытной и контрольной группами (в эксперименте), но и между чувствительными и устойчивыми к ПТСР индивидуумами. В связи с этим, принципиальное значение приобретают cut off критерии, по которым проводится «демаркационная линия» между этими подгруппами лиц / особей, переживших психотравмирующие события. В клинических исследованиях для этой цели предложены универсальные подходы на основе диагностических шкал, тогда как в эксперименте на сегодняшний день нет общепринятых разделительных критериев. Кроме того, ни одна экспериментальная модель не может воспроизвести весь комплекс симптомов ПТСР, включающих в себя панические расстройства, флешбэки, бессонницу, ярость, ночные кошмары, болезненные воспоминания и т.д., но воспроизводят подавляющее большинство основных нейроэндокринных, нейробиологических и нейрохимических изменений, наблюдаемых у больных ПТСР в клинике. J.E. Sherin, & C.V. Nemeroff (2011) выделяют следующие нейроэндокринные и нейрохимические признаки ПТСР: сниженный уровень глюкокортикоидов, повышенные уровни норадреналина и дофамина, сниженный уровень серотонина, изменение баланса между возбуждающим медиатором глутаматом и тормозным медиатором ГАМК в

пользу глутамата [393]. Следует отметить, что любая экспериментальная модель воспроизводит приведенные выше признаки ПТСР благодаря ее способности воспроизвести патогенетические механизмы заболевания.

В самом упрощенном виде нейронные механизмы типичных для ПТСР поведенческих расстройств связаны с нарушениями коммуникаций между префронтальной корой, гиппокампом и амигдалой. В свою очередь каждая из этих структур получает полисенсорную информацию с различных отделов ЦНС. Следовательно, в патогенез ПТСР вовлечено множество кортиколимбических и стволовых структур мозга. Моноаминергические системы – норадренергическая, расположенная отдельными группами в среднем мозге и мосту (особенно в голубом пятне), дофаминергическая, локализуемая в среднем мозге и серотонинергическая, представленная ядрами срединного шва продолговатого мозга, – участвуют в общей регуляции поведения человека и животных, иннервируя практически все отделы мозга в составе медиального пучка переднего мозга. Поэтому изменения активности этих систем могут способствовать типичным для ПТСР изменениям в работе префронтальной коры, гиппокампа и амигдалы. Эти структуры также регулируются глюкокортикоидами, уровень которых снижен при хроническом ПТСР. Низкий уровень глюкокортикоидов способствует усилению эффектов провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь, создают фон для системного воспалительного ответа [35, 36]. Поэтому ПТСР не ограничивается поражением мозговых структур, а его повреждающее действие может затронуть любой внутренний орган. На сегодняшний день наиболее изученными являются нарушения сердечно-сосудистой системы.

Воспроизведение ПТСР, несмотря на обилие экспериментальных моделей, является весьма трудоемкой задачей. Зачастую лаборатории, занимающиеся исследованием ПТСР на животных моделях, сталкиваются с проблемой противоречивых данных. Это может объясняться наличием в общей выборке чувствительных и резистентных к ПТСР особей, а различное соотношение этих фенотипов может давать разнонаправленные результаты в экспериментальных сериях. Таким образом, деление общей выборки на фенотипы может существенно

снизить вероятность ошибки при анализе экспериментальных данных. Очень важно при этом выбрать опорный критерий, который будет отражать патогенетические механизмы развития ПТСР. В настоящем исследовании в качестве такого критерия был использован предложенный впервые Cohen et al [114] индекс тревожности. Данный индекс является интегральным показателем тревожности, так как его формула отражает изменения большинства показателей, измеряемых в тесте «крестообразный лабиринт». В свою очередь, тревожность является одним из ведущих симптомов ПТСР. Благодаря предложенному подходу удалось провести классификацию постстрессорных изменений всех исследованных показателей на: а) свойственных только чувствительным к ПТСР; б) свойственных только резистентным к ПТСР в) свойственных и тому и другому фенотипу.

Использование индекса тревожности в качестве критерия для определения фенотипов поведенческой реактивности особей является наиболее информативным уже после завершения стрессорных эпизодов и, следовательно, может помочь только в определении постстрессорных изменений исследуемых показателей. Естественно, эти знания являются важными для установления патогенетических механизмов заболевания, но они не способны оценить вклад исходного состояния организма в развитие патологии. Для деления животных по фенотипам в настоящей работе также были применены еще два теста: тест «гексеналовый сон», позволяющий определить метаболический статус животного до стрессорных воздействий, а также тест, определяющий стиль совладания во время предъявления стрессора. Каждый из них позволяет разделить животных на две фенотипические группы по разным критериям. Первый, по скорости метаболизма на быстрых и медленных метаболизерах, второй, по стилю совладания на животных с активно-оборонительной реакцией и животных с пассивно-оборонительной реакцией на стимул. Индекс тревожности, использованный в качестве интегрального критерия при делении стрессированных животных, также был использован в отдаленные периоды после завершения стрессорных событий у животных, разделенных по типу метаболизма

и реакции на предъявление стимула. Полученные в различных экспериментальных сериях результаты бихевиористического теста (ПКЛ) позволяют провести параллель между группами животных, разделенных различными способами. Так животные, характеризующиеся как чувствительные к ПТСР, имеют повышенный индекс тревожности, а соответственно и повышенное время нахождения в темных и сниженное время нахождения в светлых рукавах ПКЛ, а также сниженное количество заходов в светлые рукава спустя 14 и 30 суток после завершения ХПВ. Аналогичная направленность поведенческих реакций наблюдается через 14 суток после окончания предаторного стресса у животных, использующих пассивно-оборонительный тип реакции (П-стратегию) в момент предъявления стрессора и животных с низкой активностью микросомального окисления (медленным типом метаболизма). Напротив, животные, демонстрирующие резистентность к ПТСР, имеют сниженный индекс тревожности, сниженное время пребывания в темных, повышенное время пребывания в светлых рукавах лабиринта и большее число выходов на открытые рукава спустя 14 и 30 суток после завершения ХПВ. Однонаправленные поведенческие реакции отмечены у животных, использующих активно-оборонительную стратегию (А-стратегию) на стимул и животных с высокой активностью микросомального окисления (быстрым типом метаболизма). Действительно существует ряд исследований, которые говорят о связи стрессоустойчивости с активным стилем поведения и уровнем различных метаболитов [63, 79, 346]. Отсюда следует, что стили совладания, которые отражают устойчивые паттерны поведенческой реактивности организма связаны с особенностями регуляции его обмена веществ, и отражены в молекулярных путях, а следовательно и в количественном отношении биологически активных веществ, которые могут влиять на развитие различных заболеваний, в том числе и на исход стрессового события [83, 96].

Таким образом, использование индекса тревожности в качестве опорного критерия позволяет выделить два поведенческих фенотипа (резистентный и чувствительный к ПТСР) среди стрессированных животных, а также провести

параллели с результатами деления по типу метаболизма и стилю оборонительной реакции, проведенных до и во время стрессорного воздействия (рисунок 44).

Более того, благодаря делению животных по типу микросомального окисления и верификации их поведенческих фенотипов с помощью индекса тревожности удалось исследовать животных не только после стрессорного воздействия, но и изучить особенности чувствительных и резистентных к ПТСР животных до начала эксперимента. Результаты настоящего исследования демонстрируют различия в поведенческих реакциях у контрольных животных. Так, неподверженные хроническому психотравматическому стрессу животные с быстрым типом метаболизма имеют более низкий индекс тревожности, повышенное время проведения в открытых и сниженное время проведения в закрытых рукавах ПКЛ, а также большее количество выходов в открытые рукава по сравнению с крысами, характеризующимися медленным типом метаболизма. Эти данные говорят о наличии индивидуальных особенностей, которые могут предопределять исход травматического события и влиять на развитие патологии [212]. Устойчивость к травмам, вызванных стрессом, во многом может зависеть от генетически детерминированной активности эндогенных защитных или стресс-лимитирующих систем [280]. Эти системы включают ГГАС, моноаминергические системы мозга, про- и антиоксидантные системы, белки теплового шока (HSP), оксид азота, простагландины [21, 280].

Глюкокортикоидные гормоны являются мощными регуляторами всех физиологических систем млекопитающих, включая центральную нервную систему [225, 381]. Выработка и секреция глюкокортикоидов контролируется гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью (ГГАС), которая является основной нейроэндокринной системой реагирования на стресс. Нарушения нормального профиля активности ГГАС связаны с широким спектром физиологических и

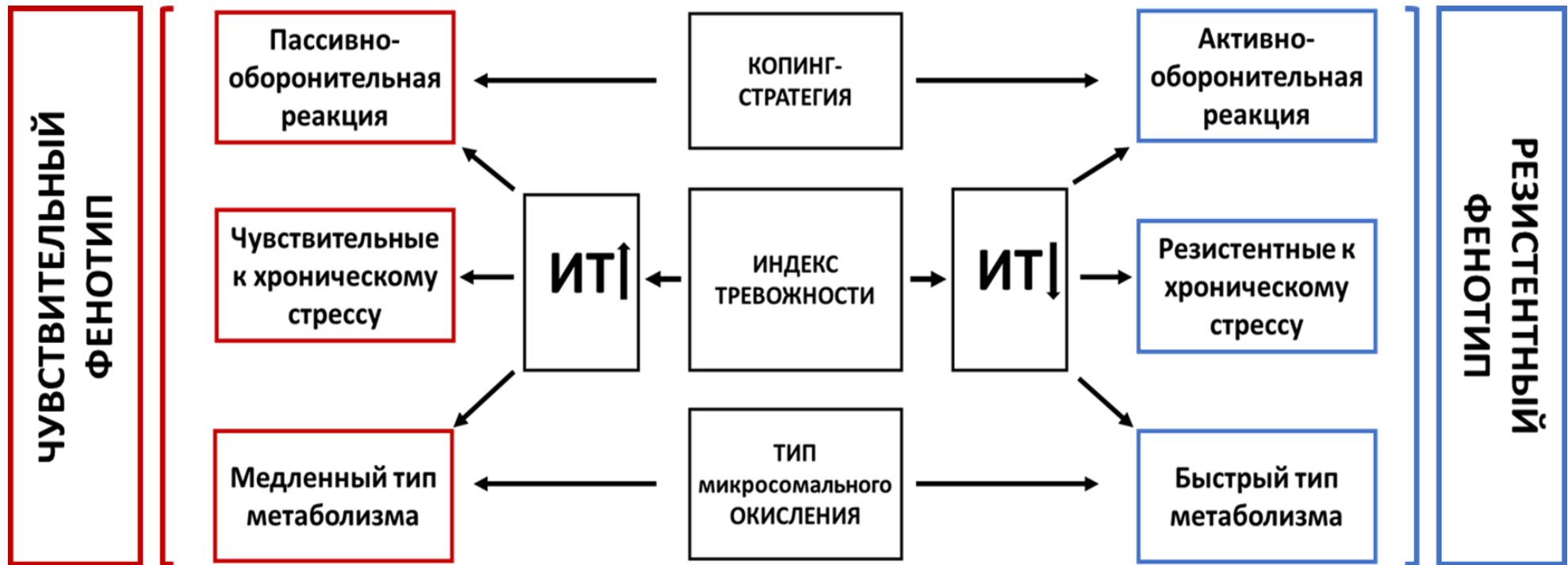


Рисунок 44 – Использование индекса тревожности в качестве опорного критерия для определения поведенческих фенотипов среди стрессированных животных

Примечание: ИТ ↑ – повышенный индекс тревожности (характеризуется увеличением времени нахождения в закрытых рукавах и уменьшением времени нахождения в открытых рукавах, снижением количества заходов в открытые рукава), ИТ ↓ – сниженный индекс тревожности (характеризуется уменьшением времени нахождения в закрытых рукавах и увеличением времени нахождения в открытых рукавах, повышением количества заходов в открытые рукава).

психических расстройств таких как гипертония, сахарный диабет 2 типа, депрессия, шизофрения, синдромом хронической усталости, ПТСР и пр. [89, 197, 453, 460].

Особенностью модели хронического предаторного стресса, использованной в настоящем исследовании, является снижение уровня кортикостерона в крови у стрессированных животных в отдаленный период после завершения воздействия [248, 273]. Исходно предполагалось, что снижение циркулирующего кортикостерона после ХПВ может быть важным фактором в развитии тревожности, а возможно и в развитии других симптомов посттравматического стрессового расстройства [436]. Настоящее исследование продемонстрировало снижение уровня кортикостерона у обоих фенотипов при делении животных с помощью ИТ. В дальнейшем будет показано, что гипокортикостероидемия определенно является решающим, но не ключевым элементом в развитии тревожного состояния при ПТСР. Отмечено, что животные резистентные к ПТСР спустя 14 суток после завершения хронического предаторного стресса имели более низкие значения кортикостерона по сравнению с чувствительными крысами. Подобная ситуация по уровню кортикостерона отмечалась между стрессированными животными с А- и П-стратегией, и быстрыми и медленными метаболизерами. В более поздние сроки (на 30 сутки) после завершения экспозиций у резистентных и чувствительных к ПТСР животных наблюдалась иная картина по уровню кортикостерона в крови. Было показано, что для резистентного фенотипа сниженный уровень кортикостерона имеет транзиторный характер, т.е. его уровень восстанавливается до контрольных значений спустя месяц. Чувствительные к ПТСР животные даже по прошествии длительного времени имели гипокортикостероидемию.

Очевидно, что одной из причин гипокортикостероидемии у обоих фенотипов на 14 сутки после окончания стрессорного воздействия является установленная в ходе морфофункционального исследования инволюция коры надпочечников, которая сопровождается развитием дистрофических изменений главным образом в пучковой (основном месте синтеза кортикостерона) и сетчатой

зонах. По мнению ряда исследователей [2, 4, 5, 293] на границе между клубочковой и пучковой зоной определяется так называемая промежуточная (*zona intermedia*), или белая зона, называемая также переходной зоной, зоной компрессии или суданофобной зоной, которая представляет из себя узкий слой мелких кубических клеток с небольшими темноокрашенными ядрами и гомогенной базофильной цитоплазмой. Предполагается, что за счет этих клеток осуществляется обновление клеточного состава клубочковой и пучковой зон [294]. Также в некоторых исследованиях показано, что отдельные популяции адренокортикальных предшественников расположены в капсуле или субкапсулярной зоне и способствуют регенерации надпочечника, мигрируя в центр железы и дифференцируясь там [101, 295, 345]. Правильный баланс между пролиферацией и дифференцировкой таких стволовых / прогениторных клеток имеет решающее значение, поскольку нарушение регуляции этого механизма может привести к органной недостаточности [169].

В настоящем исследовании у резистентных к ПТСР животных одновременно с дистрофическими изменениями функциональных зон наблюдается снижение толщины капсулы и увеличение толщины промежуточной и клубочковой зон, что может свидетельствовать о процессе регенерации коры. Восстановление коры надпочечников резистентных животных продолжалось и через 30 суток после завершения эпизодов хронического предаторного стресса. Это проявлялось в более значительном увеличении промежуточной зоны (*zona intermedia*) и истончении капсулы в коре надпочечников этих крыс. По-видимому, активное участие капсулы и субкапсулярного слоя в регенерации коры приводило к истончению этого слоя и клеточному смещению в пользу промежуточной зоны, которая в свою очередь участвует в восстановлении пучковой зоны. Более того, с этим предположением сочетается восстановление кортикостерона в крови и надпочечниках у резистентных крыс через 30 суток после завершения предаторного стресса. Между тем у чувствительных к ПТСР крыс органо-деструктивные процессы в надпочечниках, вместе со сниженным уровнем

кортикостерона в крови наблюдались и спустя 30 суток после завершения последнего стрессорного эпизода.

Важным аспектом развития гипокортикостероидемии является не только секреторная активность адреналовой железы, но и тканевой метаболизм глюкокортикоидов. В экспериментальных сериях, где животные были разделены по типу оборонительной реакции и типу микросомального окисления кроме концентрации глюкокортикоидов в крови и надпочечниках были исследованы продукты их метаболизма в крови, надпочечниках и печени, а также активность метаболизирующих ферментов.

При сравнении показателей метаболизма глюкокортикоидов чувствительных и резистентных животных с показателями метаболизма глюкокортикоидов крыс с А- и П- стратегией обнаружено сходство по большинству показателей. Так у резистентных к ПТСР животных через 14 дней после окончания стрессорных эпизодов выявлено снижение кортикостерона в крови и надпочечниках, при этом уровень его предшественника – 11-дезоксикортикостерона и метаболита – 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках не отличались от контрольных значений. Те же показатели у животных с А-стратегией имели аналогичную направленность. В свою очередь у чувствительных к ПТСР животных и крыс с П-стратегией в отдаленный период после завершения хронического предаторного стресса выявлено снижение кортикостерона в крови, но при этом содержание кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона в надпочечниках соответствовали контролю. Это позволяет говорить о сходстве резистентных к ПТСР животных с крысами с А-стратегией, а чувствительных к ПТСР животных – с П-стратегией не только по поведенческим реакциям на ХПВ, но и по глюкокортикоидному обмену. Более детальные исследования обмена глюкокортикоидов позволяют дополнить картину тканевого метаболизма кортикостерона. Отсутствие статистически значимых изменений по содержанию ферментов стероидогенеза (альдостеронсинтазы и 11 β -гидроксилазы), а также предшественника кортикостерона (11-дезоксикортикостерона) может указывать на то, что основной причиной снижения

гормона в органе у животных с А-стратегией является тканевой метаболизм глюкокортикоидов, а не угнетение стероидогенеза. Так у животных с А-стратегией отмечено снижение содержания 11β ГСДГ2 в надпочечниках. Одновременно было отмечено повышение концентрации 6β -гидроксицортикостерона в крови у этих животных. Напротив, животные с пассивно-оборонительной реакцией демонстрировали более высокие значения 11β ГСДГ2 в надпочечниках и 11-дегидрокортикостерона в крови. Таким образом, продукты обмена кортикостерона, обнаруженные в крови животных с различными копинг-стратегиями, могут являться своеобразными маркерами доминирующего пути метаболизма глюкокортикоидов. Итак, для животных с А-стратегией основным путем метаболизма глюкокортикоидов является СУРЗА-путь, а для животных с П-стратегией – 11β ГСДГ2-зависимый путь.

Деление животных по типу микросомального окисления показало, что большинство крыс, относящихся к быстрым метаболизерам, в момент предъявления «запаха хищника» предпочитают использовать А-стратегию и характеризуются устойчивостью к ПТСР. Соответственно большинство крыс, относящихся к медленным метаболизерам, в ответ на стрессор применяют П-стратегию и демонстрируют наличие тревожной симптоматики. Между тем выбор поведенческой стратегии могут предопределять исходные межфенотипические различия у нестрессированных животных, входящих в контрольную группу. Большинство исследователей, изучающих действие хронического стресса, в эксперименте чаще всего смотрят на различия между контрольной и стрессированной группой, реже проводят деление стрессированных животных по устойчивости к стрессору и сравнивают эти группы с общим контролем. Недостатком таких исследований является то, что контрольные животные могут исходно нести в себе различия, позволяющие противостоять действию хронического стресса. В данной работе деление по типу микросомального окисления позволило выделить контроль для каждой из опытных групп.

Исходя из этого, было выявлено, что животные с различным типом микросомального окисления отличаются по обмену глюкокортикоидов не только

после стрессорных воздействий, но и до них. Так при сравнении контрольных животных между собой было обнаружено, что крысы, характеризующиеся быстрым типом метаболизма, имеют более низкий уровень кортикостерона в крови. Однако по содержанию кортикостерона в надпочечниках межфенотипических различий обнаружено не было. Эти данные могут указывать на то, что причиной разного уровня кортикостерона в крови у быстрых и медленных нестрессированных метаболизеров являются особенности метаболизма глюкокортикоидов. Анализ данных по содержанию метаболитов кортикостерона подтверждает эту гипотезу. Так животные, характеризующиеся быстрым типом метаболизма, имеют сниженный уровень 11-дегидрокортикостерона в крови и надпочечниках и повышенный уровень 6 β -гидрокортикостерона в печени, а крысы с медленным типом метаболизма, соответственно, имеют более высокие концентрации 11-дегидрокортикостерона в крови и надпочечниках и более низкое содержание 6 β -гидрокортикостерона в печени. Одновременно с этим наблюдаются различия в активности и содержании ферментов инактивации глюкокортикоидов. У нестрессированных быстрых метаболизеров по сравнению с медленными отмечено повышение содержания цитохрома P450 и активности NADPH: цитохром P450-редуктазы в печени и снижение активности 11 β ГСДГ2 в почках и содержания 11 β ГСДГ2 в надпочечниках. Таким образом, с быстрым типом микросомального окисления согласуется наибольшая активация CYP3A-зависимого пути тканевого метаболизма глюкокортикоидов, а с медленным типом – 11 β ГСДГ2-зависимого пути. Доминирование CYP3A-зависимого пути в метаболизме глюкокортикоидов у контрольных быстрых метаболизеров связано с наличием более мощного аппарата микросомального окисления, поэтому можно предположить, что у этих животных будет наблюдаться повышенный уровень экспрессии и других изоформ цитохрома P450.

Возможно, избыточная обеспеченность NADPH является одним из наиболее весомых признаков быстрых метаболизеров. Данной гипотезе соответствуют данные о высоких базальных уровнях предшественника кортикостерона – 11-

дезоксикортикостерона и фермента, осуществляющего синтез кортикостерона – 11 β -гидроксилазы у быстрых метаболизеров. Известно, что синтез кортикостероидов осуществляется надпочечниковыми гидроксилазами, которые также представляют собой изоформы цитохрома P450 [262]. Следовательно, благодаря более высокому уровню NADPH у крыс с быстрым типом метаболизма стероидогенез в надпочечниках проходит более интенсивно, чем у медленных. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа является основным цитозольным источником NADPH [256]. Этот фермент является не только первым в цепи, но и лимитирующим скорость всего пентозофосфатного пути. Исследования, посвященные изучению активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, показали, что некоторые глюкокортикоидные, минералокортикоидные и половые гормоны могут оказывать ингибирующее действие на активность этого фермента [119]. Ряд исследований показывают способность альдостерона снижать экспрессию глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [257]. Результаты данной работы демонстрируют сниженное содержание этого гормона в надпочечниках у нестрессированных быстрых метаболизеров по сравнению с медленными, что может свидетельствовать о большей активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Таким образом, гипотеза об избыточной обеспеченности NADPH у быстрых метаболизеров находит свое подкрепление и со стороны регуляции альдостероном.

Одновременно с высоким уровнем содержания ферментов монооксигенирования и их активностью в печени у нестрессированных быстрых метаболизеров была выявлена сниженная активность фермента 11 β ГСДГ1 по сравнению с медленными метаболизерами. Этот фермент является двунаправленным и в зависимости от состояния кофактора (NADP⁺/NADPH) может проявлять либо оксидоредуктазную, либо дегидрогеназную активность [139, 415, 465] соответственно активируя или инактивируя кортикостерон. Для того чтобы 11 β ГСДГ1 действовал как эффективная редуктаза, он требует высоких уровней NADPH (соотношение NADPH/NADP⁺ >10) [142]. 11 β ГСДГ1 находится в просвете эндоплазматического ретикулума [428], где обычно поддерживается

окислительно-восстановительное состояние [193]. Ориентация 11β ГСДГ1 в просвете ЭПР позволяет настроить его каталитическую активность за счет регенерации кофактора NADPH с помощью гексозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Г6ФДГ представляет собой фермент, локализованный в просвете ЭПР и катализирующий первые две стадии пентозофосфатного пути в этом компартменте, тем самым генерируя НАДФН [317]. В отличие от цитозольного аналога (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ГлбФДГ) имеет гораздо более широкую субстратную специфичность, чем Г6ФДГ, и окисляет такие субстраты, как глюкозамин-6-фосфат, глюкозо-6-сульфат и галактозо-6-фосфат для образования восстановленного кофактора [45]. 11β ГСДГ1 регулируется посредством белок-белковых взаимодействий, связываясь с Г6ФДГ [54, 142, 317]. На основании вышеизложенного можно выдвинуть гипотезу о существовании единого комплекса ферментов тканевого метаболизма глюкокортикоидов у быстрых метаболизеров, состоящего из изоформ семейства CYP3A и 11β ГСДГ1, и работающих реципрокно. Большинство ферментов семейства цитохрома P450 имеют цитозольную ориентацию [76, 297] противоположную топологии 11β ГСДГ1, каталитическая часть которой обращена в просвет органоида [162]. При этом основной регуляторной молекулой, активирующей тот или иной фермент, является NADPH, источником которого являются изоэнзимы ГлбФДГ и Г6ФДГ, расположенные также по разные стороны мембраны ЭПР [161]. Таким образом, один из механизмов регуляции активности ферментов изоформ семейства CYP3A и 11β ГСДГ1 заключается в биодоступности субстратов для синтеза NADPH.

Хронический предаторный стресс вносит изменения в метаболизм глюкокортикоидов у быстрых и медленных метаболизеров. Несмотря на то, что в крови стрессированных быстрых метаболизеров обнаружено повышение 6β -гидроксицортостерона, содержание цитохрома P450 в печени было снижено по сравнению с контрольными животными. Одновременно с этим был отмечен более высокий уровень активности 11β ГСДГ1. Увеличение активности 11β ГСДГ1 у стрессированных быстрых метаболизеров скорее всего связано с репарацией

глюкокортикоидов из продуктов их инактивации. Ранее выдвинутая гипотеза о существовании единого комплекса ферментов тканевого метаболизма глюкокортикоидов CYP3A/11 β ГСДГ1 и их реципрокных взаимоотношениях у быстрых метаболизеров находит свое подтверждение при действии стрессогенных факторов. Вероятно, этот механизм позволяет ограничить последствия необратимой инактивации глюкокортикоидов осуществляемой через CYP3A.

В свою очередь, у медленных метаболизеров при ХПВ доминирующим путем метаболизма глюкокортикоидов остается 11 β ГСДГ2-зависимый путь. В пользу этого утверждения свидетельствуют стабильно высокие уровни 11 β ГСДГ2 в надпочечниках, а также высокая активность этого фермента в почках. Также было отмечено, что предаторный стресс вызывал повышение 6 β -гидрокортикостерона в печени у медленных метаболизеров. Повышение данного метаболита кортикостерона может говорить об активации изоэнзимов CYP3A, которые совместно с ферментами 11 β ГСДГ2-зависимого пути приводит к более интенсивному снижению кортикостерона при хроническом психотравматическом стрессе у животных с медленным типом метаболизма. Повышение активности этой изоформы цитохрома P450 также коррелирует со сниженным уровнем альдостерона у стрессированных медленных метаболизеров, который способен регулировать CYP3A за счет экспрессии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – основного поставщика NADPH, необходимого для реакций монооксигенирования [257].

Реакции микросомального окисления являются кислород-зависимыми, а, следовательно, их можно считать сенсорами активации аэробных процессов. В свою очередь животные с быстрым типом метаболизма и с А-стратегией характеризуются сниженной тревожностью и активным поведением, которое проявляется в повышенной двигательной активности, для реализации которой необходимо высокое потребление кислорода. Полученные в настоящем исследовании данные можно сопоставить с концепцией В.И. Кулинского и И.А. Ольховского [13] о двух адаптационных стратегиях (резистентной и

толерантной). Резистентная стратегия в поведенческих реакциях выражается как активное преодоление действия экстремального раздражителя (реализация реакции «борьба-бегство»), что полностью гомологично активному копинг-стилю. Также для неё характерна максимизация функций, усиление основного обмена и катаболических процессов. Пассивный копинг-стиль является поведенческим эквивалентом толерантной стратегии. Ее использование целесообразно в ситуациях, когда действие экстремального раздражителя чрезмерно и непреодолимо. В таких случаях снижается потребление кислорода, замедляются катаболические процессы, происходит минимизация функций нервной, сердечно-сосудистой, респираторной и эндокринной систем, угнетение реакций биологического окисления и теплопродукции. Иными словами, толерантная стратегия адаптации — это ресурсосберегающая стратегия. Одним из важнейших признаков толерантной стратегии адаптации является повышенная устойчивость к гипоксии. В исследованиях [6; 11] было показано, что сниженный уровень микросомального окисления сочетается с высокой устойчивостью к гипоксии, а высокий уровень микросомального окисления — с низкой устойчивостью к гипоксии.

Совместно с нервной и эндокринной системами регуляторную функцию выполняет иммунная система организма. Бесспорно, что нервная и эндокринная системы контролируют работу иммунной системы, определяя реактивность иммунного ответа. В свою очередь иммунная система оказывает афферентное влияние на функционирование ЦНС и эндокринных желез. В связи с этим в иммунологии выделяют такое направление как психонейроиммуноэндокринология. Влияние на иммунную систему со стороны нервной и эндокринной систем осуществляется за счет гормонов, гормоноподобных веществ и нейротрансмиттеров. Тогда как иммунная система реализует свои эффекты за счет цитокинов. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о взаиморегуляции микросомальной и иммунной систем [23, 24, 25, 34, 411], в частности об ингибирующем действии провоспалительных цитокинов на изоформы цитохрома P450. Ключевым цитокином, участвующим в

активации ГГАС, является IL-1. Повышенная секреция глюкокортикоидов приводит к увеличению экспрессии гена IL-6, а также рецептора к IL-6 на мембране гепатоцитов. Печень считается основным органом-мишенью для IL-6, где он снижает уровни иРНК и оказывает ингибирующее действие на ферментативную активность основных изоформ цитохрома P450 [164, 334, 467]. Помимо ингибирующего действия провоспалительных цитокинов было обнаружено индуцирующее влияние противовоспалительных цитокинов, такого как, например, IL-4, на некоторые изоформы цитохрома P450 (CYP2E1, CYP1A1 и CYP3A) [24]. Скорее всего, регуляция микросомальной системы при помощи цитокинов позволяет обеспечивать необходимый для адаптации к стрессовой ситуации уровень глюкокортикоидов. Изначальная секреция IL-1 способствует активации ГГАС и выбросу высокой дозы глюкокортикоидов в кровь. Повышение глюкокортикоидов приводит к усилению биотрансформации и снижению их уровня в крови. Спустя 12-24 часа с начала секреции провоспалительных цитокинов наблюдается депримирующий эффект относительно изоформ цитохрома P450. Далее выделение противовоспалительных цитокинов (IL-4) приводит систему к «равновесию».

В настоящем исследовании обнаружено, что стрессированные животные имели повышенный уровень IL-6. Однако у крыс, чувствительных к ПТСР, содержание IL-6 в плазме крови значительно выше, чем у ПТСР-резистентных. Тогда как уровень IL-4, напротив, выше у резистентных к ПТСР. Данные результаты, скорее всего, свидетельствуют о восстановлении баланса между монооксигеназной и/иммунной системами через 14 дней после воздействия хронического предаторного стресса. В работе Hyun-Jung Park и соавторы (2015) [333] показано, что стрессовое воздействие (антигенная активация иммунной системы) может нарушить баланс про- /противовоспалительных цитокинов и привести к развитию тревожно-депрессивных расстройств в результате изменения нейромедиации. Эти данные согласуются с поведенческими реакциями и уровнем про-/противовоспалительных цитокинов у чувствительных и резистентных к ПТСР крыс. Так, высокий уровень IL-4 коррелирует с низкой тревожностью у

ПТСР-резистентных животных, а высокий уровень IL-6 ассоциирован с высокой тревожностью у ПТСР-чувствительных крыс.

Ключевым органом, ответственным за развитие стресс-зависимого ответа, является головной мозг, который эффективно запускает цепь молекулярных событий, регулирующих периферические функции организма через активацию стресс-реализующей системы – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси. Ранее было показано, что особенности поведенческих реакций на ХПВ ассоциированы с преобладанием того или иного типа метаболизма глюкокортикоидов. Вместе с тем одним из определяющих факторов развития тревожного состояния является изменение работы моноаминергических систем в ответ на стресс. Многочисленные работы [106, 121, 191] демонстрируют взаимосвязь и взаиморегуляцию глюкокортикоидов и моноаминергических систем. Таким образом, целесообразно рассматривать работу этих систем комплексно.

Фундаментальные и клинические исследования, посвященные изучению нейробиологических механизмов развития ПТСР, показывают, что центральная роль в патофизиологии этого заболевания принадлежит нарушению работы норадренергической системы в различных отделах головного мозга [198, 264, 366]. Считается, что именно с повышенным уровнем норадреналина связан высокий уровень тревожности. В настоящем исследовании было обнаружено, что норадреналин был повышен относительно контроля в гиппокампе как чувствительных, так и резистентных животных, при этом в коре головного мозга достоверное повышение наблюдалось только у устойчивых к ПТСР животных, тогда как у чувствительных отмечалась статистически не достоверная тенденция к повышению этого нейротрансмиттера. ПФК играет важную роль в когнитивных функциях, включая рабочую память, регуляцию внимания, поведенческое торможение, а также хранение памяти. Функции ПФК очень чувствительны к норадреналину, и даже низкие уровни эндогенного норадреналина оказывают сильное влияние на функционирование префронтальной коры [488]. При делении животных по типу поведенческой стратегии на стимул обнаружено повышенное

содержание норадреналина в префронтальной коре у А- и П- животных. Таким образом, повышение норадреналина в префронтальной коре является важным, но неспецифическим маркером реакции на хронический стресс. Однако, деление животных при помощи теста «гексеналовый сон» показало, что животные с разным типом метаболизма имеют исходно различный уровень норадреналина в ПФК.

Низкий уровень тревожности у быстрых метаболизеров сочетающийся с высоким базальным уровнем норадреналина в ПФК может свидетельствовать о способности норадренергических нейронов ПФК ограничивать активность амигдалы [348]. Следовательно, низкий базальный уровень норадреналина у медленных метаболизеров ограничивает возможности префронтальной коры в ингибировании миндалины, что и предусматривает исходно более высокий уровень тревожности для этого фенотипа. ХПВ приводил к повышению уровня норадреналина в ПФК у обоих фенотипов метаболизеров. Но более интенсивный прирост норадреналина в совокупности с высокой тревожностью наблюдался только у медленных метаболизеров. Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с данными опубликованными в работе Brian P. Ramos & Amy F.T. Arnsten (2006), где говорится о том, что умеренно повышенный уровень норадреналина в контрольных условиях усиливает функциональную активность префронтальной коры за счет высокого сродства постсинаптических α_2 -адренорецепторов к норадреналину, в то время как чрезмерно высокое высвобождение норадреналина при стрессе ухудшает работу ПФК в связи с взаимодействием норадреналина с α_1 - и β_1 - рецепторами [73], имеющими более низкое сродство к норадреналину [357].

В пользу данного предположения также свидетельствуют исследования, где показано, что высокая стимуляция α_1 -адренорецепторов ослабляет ингибиторные функции ПФК и усиливает функцию миндалины [157], что наблюдается у пациентов с ПТСР. Напротив, блокада α_1 -адренорецепторов празозином способна уменьшить тревожно-депрессивные симптомы у пациентов с боевыми, гражданским и хроническим ПТСР [341, 359, 422]. Таким образом, концентрация

норадреналина в ПФК определяет выбор доминирующего поведенческого тренда между префронтальной корой и миндалиной.

Помимо различий в содержании норадреналина в ПФК у животных, отличающихся активностью микросомальных ферментов, также отмечены расхождения в уровне норадреналина в среднем мозге. Под покрывкой среднего мозга расположено голубое пятно – locus coeruleus (LC), которое состоит в основном из норадренергических нейронов. LC проецируется по всему мозгу тремя основными эфферентными путями: 1) проекции восходящего пути в кору головного мозга, 2) мозжечковый путь и 3) проекции нисходящего пути в спинной мозг [62, 420]. Восходящий путь включает в себя вентральную тегментальную область, черную субстанцию, миндалину, гиппокамп, гипоталамус, таламус, базальный передний мозг и префронтальную кору [420]. Так характерной особенностью нестрессированных медленных метаболизеров является более высокий уровень норадреналина в среднем мозге, а также более высокое содержание норадреналина в гиппокампе. Вероятно, у них преимущественно активируются проекции восходящие к гиппокампу, тогда как у быстрых метаболизеров – к ПФК. Данный факт хорошо согласуется с данными о том, что повышенная тревожность коррелирует с повышенным содержанием норадреналина в гиппокампе [88]. Отмечено, что через 14 суток после завершения ХПВ наблюдалось повышенное содержание норадреналина в гиппокампе у быстрых метаболизеров по сравнению с контролем, но это не привело к формированию тревожного фенотипа. В данном случае активация норадренергической системы в гиппокампе скорее всего обеспечивает процессы обучения, памяти и нейрогенеза. В литературных данных говорится о том, что LC соединен с дорсальным гиппокампом сильными волоконными выступами. Он активируется после возбуждения и новизны, после чего норадреналин высвобождается в гиппокампе. Поступивший норадреналин из LC участвует в модуляции кодирования, консолидации, извлечения и реверсирования памяти в гиппокампе, а также может поддерживать нейрогенез гиппокампа [192]. Кроме того, повышение норадреналина в гиппокампе способствует усилению

метаболизма глюкозы путем активации астроцитарного гликогенолиза, астроцитарного и нейронального гликолиза, а также повышения количества транспортеров глюкозы [324]. Нейронная активность, направленная на нейромодуляцию долговременной синаптической пластичности, памяти и нейрогенеза, требует большого количества энергии [418]. В пользу этой гипотезы также свидетельствует низкая реактивность ГГАС быстрых метаболизеров и как следствие низкий уровень глюкокортикоидов. Доказано, что высокие уровни глюкокортикоидов способны ингибировать нейрональный транспорт глюкозы [347], снижать экспрессию нейрональных генов, участвующих в синтезе АТФ, таких как альфа-субъединица F_1 АТФ-азы и фактор сцепления АТФ-синтазы 6 [247], а также экспрессию нейронального гена лактатдегидрогеназы [75]. Таким образом, высокие уровни глюкокортикоидов при хронических воздействиях оказывают противоположное норадреналину действие в гиппокампе.

Хронический предаторный стресс не изменял уровень норадреналина в среднем мозге у быстрых метаболизеров, тогда как у медленных приводил к его снижению относительно контрольных значений. Подобное снижение норадреналина в месте его синтеза можно объяснить усиленной секрецией норадреналина в ПФК. С этими результатами хорошо согласуются данные, полученные в эксперименте, где животных делили на чувствительных и резистентных к психотравмирующему событию. В мозжечке чувствительных к ПТСР крыс уровень норадреналина был повышен по сравнению с контролем и ПТСР-резистентными животными. Возможно, у животных подверженных хроническому предаторному стрессу активируется мозжечковая проекция норадренергических нейронов LC. В литературных данных кроме координации движений описаны такие функции мозжечка как регуляция эмоционального состояния, участие в формировании внимания, влияние на рабочую память, а также участие в развитии тревожных расстройств [299, 449]. Так повышенная активация мозжечка при стрессе положительно коррелировала с повышенным кровяным давлением и частотой сердечных сокращений, указывая на возможную

роль мозжечка в регуляции симпатической активности, что может объяснить его роль в патогенезе тревожных расстройств.

Реакция организма на хронический стресс во многом зависит от реактивности ГГАС и ее способности регулировать работу ЦНС. С другой стороны, моноаминергические системы мозга способны оказывать влияние на систему, метаболизирующую глюкокортикоиды, тем самым регулируя концентрацию циркулирующего кортикостерона. Так в исследованиях Kot M. И соавт. (2015) продемонстрирована связь между сниженным уровнем норадреналина и повышенной активностью ряда изоформ цитохрома P450 в печени, в том числе CYP3A [241]. Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования, где низкий уровень норадреналина в среднем мозге у быстрых метаболизеров ассоциирован с доминированием CYP3A-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов как в нормальных условиях, так и при стрессе. В то время как у крыс с медленным типом метаболизма базальный уровень норадреналина в среднем мозге повышен, а действие хронического стресса приводит к его снижению и, соответственно, дополнительной умеренной активации CYP3A-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов.

Несмотря на то, что норадренергическая система исторически привлекала большее внимание при изучении механизмов развития стресс-индуцированных реакций, а также патогенеза психических расстройств, со временем было установлено, что дисрегуляция работы дофаминергической системы вносит существенный вклад в формирование ряда патологий.

При анализе результатов метаболизма дофамина в гиппокампе спустя 14 суток после завершения стрессорных эпизодов отмечено снижение уровня дофамина как у чувствительных, так и резистентных к ПТСР животных, но более низкая его концентрация наблюдалась у ПТСР-чувствительных крыс. Снижение дофамина у обоих фенотипов наблюдалась также при делении животных по копинг-стилю. Полученные результаты позволяют говорить о схожести дофаминовой нейротрансмиссии в гиппокампе у животных с различными поведенческими реакциями на действие хронического предаторного стресса.

Однако деление животных по метаболическому статусу позволяет выявить различия в дофаминовом обмене благодаря наличию собственного контроля для каждой из групп сравнения. Так хронический предаторный стресс снижает уровень дофамина и его метаболита – ДОФУК у животных с быстрым типом метаболизма, тогда как концентрация ГВК остается на уровне контрольных значений. Основным метаболитом дофамина в мозге у крыс является ДОФУК, который образуется в результате реакции окислительного дезаминирования, протекающей под действием фермента МАО-Б в пресинаптических нейронах после обратного захвата дофамина. В случае, если метаболизм дофамина проходит в экстраклеточном пространстве путем его захвата глиальными клетками, то сначала дофамин при участии КОМТ превращается в 3-метокситирамин (3-МТ), который затем превращается в ГВК под действием МАО. Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что хронический предаторный стресс приводит к сниженной секреции дофамина в гиппокампе у быстрых метаболизеров и, соответственно, к снижению его обратного захвата в этом отделе мозга. Следовательно, метаболизм дофамина у стрессированных быстрых метаболизеров осуществляется в большей степени в синаптической щели. Снижение уровня дофамина возможно является адаптивным механизмом, направленным на нивелирование негативных эффектов психотравмирующего стресса. С этим предположением хорошо согласуются результаты работы, где авторы показывают, что повышенные уровни дофамина в зубчатой извилине гиппокампа коррелируют с ухудшением памяти и пространственного обучения у крыс [487].

Исследование дофамина в стриатуме у животных, отличающихся по стилю совладания в момент предъявления стрессора, показало повышение уровня этого нейротрансмиттера по сравнению с контролем у обоих фенотипов. Деление животных по типу микросомального окисления позволило обнаружить различия в базальном уровне стриального дофамина. Нестрессированные быстрые метаболизеры характеризуются более низким уровнем дофамина по сравнению с медленными метаболизерами. Спустя две недели после завершения хронического

предаторного стресса у быстрых метаболизеров наблюдается повышение дофамина в стриатуме, тогда как у медленных его уровень не меняется. Стриатум является структурой, входящей в нигростриальный путь дофаминергической системы мозга, которая участвует в инициации двигательной активности. Результаты настоящей работы демонстрируют корреляцию повышенного уровня дофамина в стриатуме с низким уровнем тревожности и высокой двигательной активностью у стрессированных животных с быстрым типом метаболизма и А-стратегией, что может свидетельствовать об активации этого отдела мозга. В пользу этого предположения говорят литературные данные о взаимосвязи высокой поведенческой активности с высоким уровнем внеклеточного дофамина и высокой долей дофаминовых рецепторов D2 в полосатом теле [48].

Одним из основных мест локализации дофаминергических нейронов является гипоталамус. Отростки нейронов, входящих в состав аркуатного, супраоптического, вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса в составе тубероинфундибулярного пути достигают срединного возвышения гипоталамуса, откуда дофамин попадает в гипофиз и регулирует продукцию таких гормонов как пролактин, гормон роста, АКТГ [8, 37, 200] и, соответственно, может вносить коррективы в реакции организма на стресс.

Исследование содержания дофамина в гипоталамусе в отдаленный период после окончания стрессорных эпизодов показало, что животные чувствительные к хроническому психоэмоциональному стрессу имеют более низкий уровень дофамина в гипоталамусе, чем крысы резистентные к ПТСР. Вероятно, что дофаминергические нейроны гипоталамуса за счет изменения секреции рилизинг-факторов способны регулировать активность нейроэндокринных осей, тем самым влияя на доминирование тех или иных поведенческих реакций. Так Barr и соавторы (1979) в своих исследованиях показали связь высокого уровня дофамина в гипоталамусе с агрессивным поведением крыс [64].

Атрибутивным признаком ПТСР считается снижение уровня серотонина в ЦНС в результате повышения его обратного захвата [458]. В данной работе у чувствительных к ПТСР крыс отмечен сниженный уровень серотонина в коре,

гиппокампе и в среднем мозге по сравнению с контролем. В коре и среднем мозге сниженный уровень серотонина сочетается со снижением его метаболита – 5-ГИУК. Тогда как у резистентных к ПТСР животных в данных отделах изменений в уровне серотонина и его метаболита по сравнению с контролем не обнаружено. В целом полученные результаты свидетельствуют о наличии межфенотипических различий между чувствительными и резистентными к ПТСР животными по содержанию серотонина в различных структурах мозга. Кроме того, было установлено, что у животных, использующих А-стратегию в момент предъявления стимула, в префронтальной коре было снижено содержание основного серотонинового метаболита – 5-ГИУК, а также снижен метаболический индекс серотонина, который косвенно характеризует его обратный захват. Аналогичные изменения серотонина в префронтальной коре наблюдались у крыс с быстрым типом метаболизма. Таким образом, исходная принадлежность животных к фенотипу резистентному к хроническому стрессовому воздействию предопределяет их способность снижать метаболизм серотонина и поддерживать его на контрольном уровне спустя 14 дней после завершения предаторного стресса. Исследования, посвященные изучению эффектов серотонина в префронтальной коре, демонстрируют сложную модуляцию когнитивных функций мозга. Доказано, что снижение серотонина в ПФК приводит к нарушению когнитивной гибкости, а также характеризуется более агрессивным поведением [352].

При исследовании серотонина в стриатуме у животных, использующих различные копинг-стратегии на стимул, не обнаружены межфенотипические различия по уровню этого нейромедиатора. Однако деление животных по активности микросомального окисления позволило обнаружить различия в серотониновом обмене стриатума как до, так и после стрессорного воздействия. Отмечено, что базальный уровень серотонина ниже у животных с медленным типом метаболизма. Эти данные хорошо сочетаются с более ранними исследованиями, где была установлена связь между низким уровнем серотонина в вентральном стриатуме и высокой тревожностью у крыс [390]. Крысы с

медленным типом метаболизма также характеризуются более высоким уровнем тревожности. Полосатое тело включает в себя прилежащее ядро (*nucleus accumbens*), которое получает значительную серотонинергическую иннервацию и может играть важную роль в поведенческой деятельности в эмоционально значимой ситуации [390]. ХПВ снижает уровень серотонина в стриатуме у быстрых метаболизеров, тогда как у медленных не отмечено никаких изменений в этом отделе мозга. Примечательно, что в ответ на стрессорные события у медленных метаболизеров также не происходит изменений в содержании дофамина в стриатуме. Таким образом, у медленных метаболизеров стриатум «ригиден», а у быстрых «реактивен», как в стандартных условиях, так и в условиях стресса.

О повышенной нейропластичности резистентных к ПТСР крыс свидетельствует повышенная экспрессия белка теплового шока HSP70, исследованного в цельном мозге. Белки теплового шока являются важными факторами белкового гомеостаза и обладают шаперонными свойствами, обеспечивая сворачивание и внутриклеточный транспорт белков, облегчая их восстановление или утилизацию, частично денатурированных при воздействии различных стрессовых факторов, придают устойчивость к стресс-индуцированному апоптозу [156]. Быстрая экспрессия белка теплового шока 70 (HSP70) имеет решающее значение для усиления цитозащиты от сильного клеточного стресса. Наличие сниженного уровня кортикостерона у ПТСР резистентных крыс мотивирует постановку вопроса о возможных позитивных эффектах сниженного уровня этого гормона при стрессе [353]. Для этого стоит обратить внимание на глюкокортикоид-зависимую регуляцию нейропластичности. При существенном повышении уровня кортикостерона чрезмерно усиливается глутаматергическая нейротрансмиссия, что приводит к угнетению нейропластичности за счет подавления экспрессии BDNF – основного нейротрофина, отвечающего за рост и выживание нервных клеток по мере их развития. Он также стимулирует и контролирует нейрогенез. Еще BDNF вовлечен в процессы компенсации постстрессорных повреждений нейронов, а также в

адаптацию к новым ситуациям и изменениям в окружающей среде. Вполне допустимо, что при сниженном уровне кортикостерона купируется глутамат-зависимое угнетение супрессии BDNF.

Таким образом, полученные результаты различных экспериментальных серий были проанализированы, верифицированы с помощью индекса тревожности и сопоставлены между собой. Выявленные особенности реакций гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и нейромедиаторного обмена до и в ответ на ХПВ у животных чувствительного и резистентного фенотипов представлены на рисунке 45.

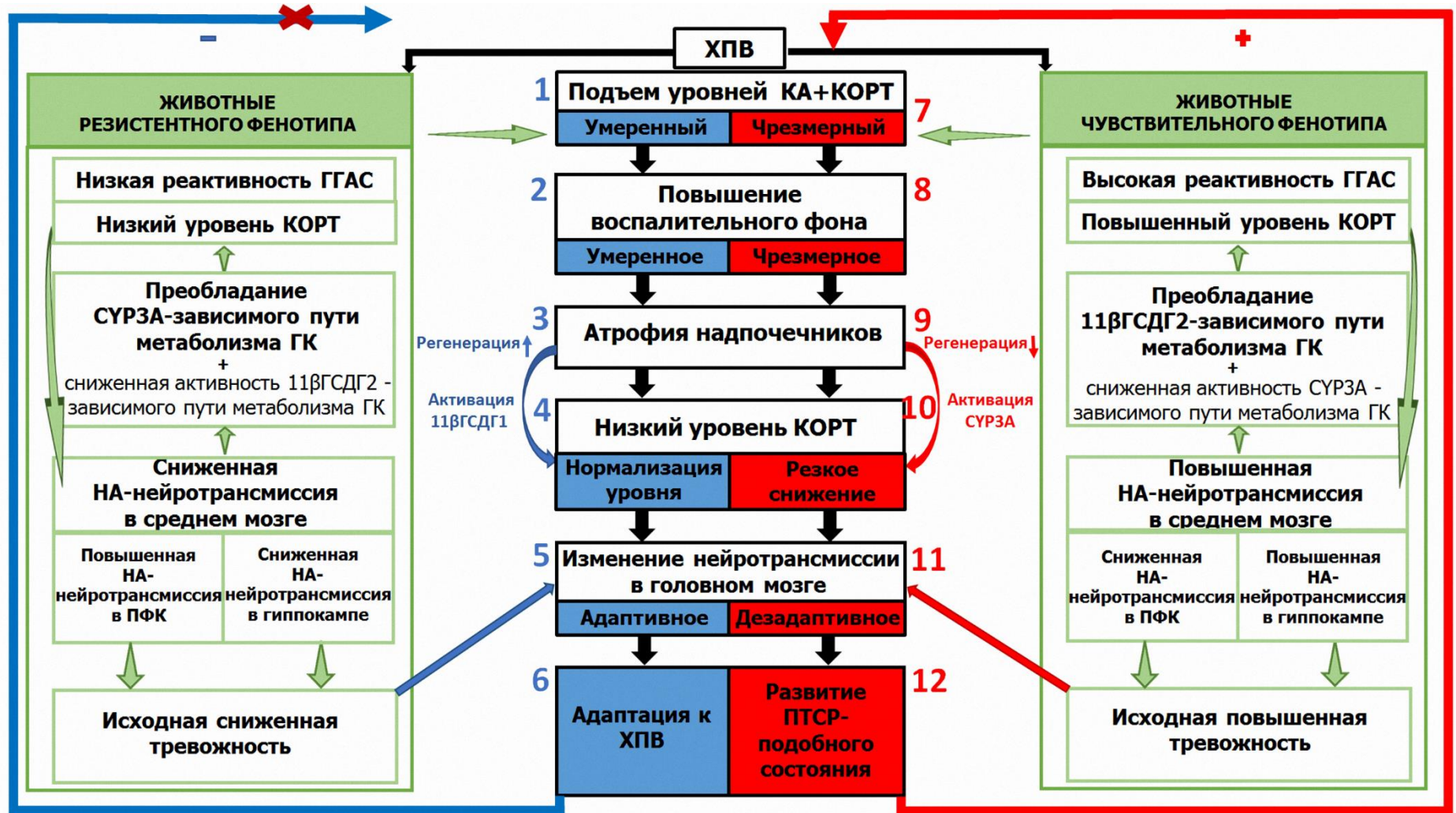


Рисунок 45 – Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов в ответ на хроническое психотравматическое воздействие

Примечание: Синим цветом выделены основные механизмы формирования резистентного фенотипа в ответ на хроническое психотравмирующее воздействие – ХПВ (цифры 1-6, описание в тексте), красным – чувствительного фенотипа (цифры 7-12, описание в тексте), зеленым – выделены показатели при исходном состоянии.

Формирование резистентного к ПТСР фенотипа характерно для животных, которые исходно имеют низкую реактивность ГГАС, доминирование СУРЗА-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов и, следовательно, исходно низкий уровень кортикостерона, который регулирует нейротрансмиссию в головном мозге, приводя к исходно низкой тревожности. ХПВ способствует умеренному повышению уровня КА и КОРТ (рисунок 45, цифра 1), которые приводят к умеренному воспалению (рисунок 45, цифра 2). Воспаление приводит к атрофии надпочечников (рисунок 45, цифра 3) и снижению уровня кортикостерона (рисунок 45, цифра 4), но высокая способность к регенерации надпочечников, а также активация 11β ГСДГ1 приводят к восстановлению кортикостерона, которое приводит к адаптивному изменению нейротрансмиссии в головном мозге (рисунок 45, цифра 5): сниженной нейротрансмиссии норадреналина в среднем мозге (приводит к активации СУРЗА-зависимого пути метаболизма ГК), умеренной нейротрансмиссии норадреналина в ПФК, повышению нейротрансмиссии норадреналина и снижению нейротрансмиссии дофамина в гиппокампе, активации стриатума, приводящие к снижению тревожной симптоматики и повышению двигательной активности (рисунок 45, цифра 6).

Формирование чувствительного к ХПВ фенотипа характерно для животных исходно имеющих высокую реактивность ГГАС, доминирование 11β ГСДГ-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов (ГК) и, следовательно, повышенный уровень базального кортикостерона, который регулирует нейротрансмиссию в головном мозге, приводя к исходно высокой тревожности. ХПВ приводит к чрезмерному повышению уровня катехоламинов (КА) и кортикостерона (КОРТ) (рисунок 45, цифра 7), которые создают повышенный воспалительный фон (рисунок 45, цифра 8). Воспаление приводит к атрофии надпочечников (рисунок 45, цифра 9). Сниженная способность к регенерации надпочечников, а также преобладание 11β ГСДГ2-зависимого пути метаболизма ГК с дополнительной активацией СУРЗА-зависимого пути приводят к резкому снижению кортикостерона (рисунок 45, цифра 10), которое приводит к

изменению нейротрансмиссии в головном мозге (рисунок 45, цифра 11): снижению нейротрансмиссии норадреналина в среднем мозге (приводит к активации СУРЗА-зависимого пути метаболизма ГК), чрезмерной нейротрансмиссии норадреналина в ПФК, приводящей к усилению тревожной симптоматики (рисунок 45, цифра 12).

В работе показаны патогенетические особенности отсроченных дистрессорных реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипа в ответ на ХПВ. Установлена связь между скоростью микросомального окисления и особенностями нейрометаболического профиля в различных отделах головного мозга до и в отдаленный период после завершения эпизодов психотравмирующего события, установлены механизмы развития гипокортикостероидемии и их связь с формированием поведенческих и метаболических изменений в отдаленный период после завершения эпизодов ХПВ.

Чувствительный к психотравмирующему воздействию фенотип ассоциирован с использованием преимущественно пассивно-оборонительной поведенческой стратегии и медленным типом микросомального окисления в печени, характеризуется преобладанием 11β ГСДГ2-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов, сниженный уровень кортикостерона имеет стойкий характер и ассоциируется со сниженной способностью к восстановлению коры надпочечников, в то время как резистентный фенотип ассоциирован с активно-оборонительной поведенческой стратегией на действие стрессора и быстрым типом микросомального окисления в печени, характеризуются доминированием СУРЗА-зависимого типа метаболизма глюкокортикоидов, снижение уровня кортикостерона носит транзиторный характер и ассоциируется с высокой способностью коры надпочечников к восстановлению. На основании установленных данных по интенсивности микросомального окисления в печени, возможен прогноз развития последствий хронического психотравматического воздействия в отдаленный период.

Таким образом, проведенные исследования расширяют существующие представления о молекулярных механизмах развития отсроченных дистрессорных состояний, развивают существующие концепции о механизмах чувствительности и резистентности к действию стрессора. Результаты исследования могут быть использованы в практике для заблаговременного прогноза отдаленных последствий ХПВ, а также для разработки персонифицированного подхода к превентивной коррекции и своевременному купированию этого патологического состояния в медицине.

ВЫВОДЫ

1. После завершения эпизодов хронического предаторного стресса в отдаленный период животные делятся на два поведенческих фенотипа: чувствительный, характеризующийся высокой тревожностью и резистентный, характеризующийся низкой тревожностью.

2. Высокая тревожность у животных чувствительных к хроническому психотравматическому воздействию ассоциирована со снижением серотонина в лимбических отделах головного мозга, с резким подъемом норадреналина в префронтальной коре и снижением его в среднем мозге; низкая тревожность резистентных к хроническому психотравматическому воздействию животных связана с умеренным подъемом норадреналина в префронтальной коре, снижением обмена дофамина в гиппокампе, с повышением обмена дофамина в стриатуме.

3. Тревожность чувствительных к хроническому психотравматическому воздействию животных ассоциирована с исходно более низким уровнем норадреналина в префронтальной коре, более высоким в среднем мозге, повышенным уровнем дофамина и его метаболитов в стриатуме и сниженным уровнем серотонина в стриатуме по сравнению с резистентными животными.

4. Сниженный уровень тревожности у животных резистентных к хроническому психотравматическому воздействию ассоциирован со сниженным уровнем кортикостерона в крови, обусловленным преобладанием СУРЗА-зависимого пути его метаболизма; животные чувствительного к хроническому психотравматическому воздействию фенотипа характеризуются высоким уровнем тревожности, базальным уровнем кортикостерона в крови и доминированием 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-зависимого пути метаболизма.

5. Сниженный уровень кортикостерона в крови у животных резистентного к хроническому психотравматическому воздействию фенотипа не связан с нарушением стероидогенеза в надпочечниках, а сопряжен с доминированием СУРЗА-зависимого пути его метаболизма, тогда как причиной низкого уровня кортикостерона в крови у животных чувствительного к хроническому психотравматическому воздействию фенотипа является угнетение стероидогенеза сочетающегося с преобладанием 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-зависимого пути метаболизма.

6. В момент действия стрессора животные, использующие активно-оборонительную поведенческую стратегию, а также с быстрым типом микросомального окисления демонстрируют низкий уровень тревожности и могут быть отнесены к резистентному фенотипу, тогда как животные, использующие пассивно-оборонительную поведенческую стратегию и с медленным типом метаболизма, показывают высокий уровень тревожности

7. Совокупная оценка данных наиболее часто используемой копинг-стратегии и уровней метаболитов кортикостерона позволяет прогнозировать развитие последствий хронического психотравматического воздействия в отдаленный период после его завершения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При изучении и анализе отсроченных дистрессорных состояний, вызванных действием хронического психотравматического стресса, необходимо учитывать устойчивость животного к стрессовому воздействию.

2. При прогнозе развития у лабораторных крыс отсроченных дистрессорных состояний, вызванных хроническим психотравматическим воздействием, целесообразно учитывать используемую копинг-стратегию и уровень метаболитов кортикостерона.

3. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе научно-исследовательских лабораторий, изучающих действие стрессоров и механизмы развития постстрессорных состояний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БМ – быстрые метаболиты

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДА – дофамин

ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота

ИТ – индекс тревожности

ИФА – индекс функциональной активности

ГВК - гомованилиновая кислота

ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система

ГК – глюкокортикоиды

КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза

КОРТ – кортикостерон

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

ММ – медленные метаболиты

НА – норадреналин

ПС – психотравматический стресс

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ПТСР_p – резистентные к ПТСР животные

ПТСР_ч – чувствительные к ПТСР животные

ПФК – префронтальная кора

СДК – средний диаметр кариона

ТТГ – тиреотропный гормон

T₃ – трийодтиронин

T₄ – тироксин

ХПВ – хроническое психотравматическое воздействие

ЦНС – центральная нервная система

L-ДОФА – L-3,4-дигидроксифенилаланин

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота

6βКОРТ – 6β-гидрокортикостерон

11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон

11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон

11βГСДГ1 – 11β-гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа

11βГСДГ2 – 11β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа

BNST – bed nucleus of the stria terminalis, терминальная полоска

CRF – кортикотропин-рилизинг фактор

CYP3A – изоформа цитохрома P450

DRN

GR – глюкокортикоидные рецепторы

HSP70 – белки теплового шока

IL – интерлейкин

LC – locus coeruleus, голубое пятно

MR – минералкортикоидные рецепторы

NET – транспортер норадреналина

POMC – проопиомеланокортин

SERT (5-НТТ) – транспортер серотонина

ТРН – триптофангидроксилаза

ВТА – вентральная тегментальная область

5-НТ – 5-гидрокситриптамин, серотонин

5-НТ_{1A/2A/1B} - серотониновые рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андриющенко, А.В. К построению модели ПТСР при ситуациях утраты объекта экстраординарной значимости / А.В. Андриющенко // XIII Съезд психиатров России : материалы. – Москва, 2000. – С. 45-51.
2. Артишевский, А.А. Надпочечные железы / А.А. Артишевский. – Минск: Беларусь, 1977. – 125 с.
3. Благосклонная, Я.В. Эндокринология : учеб. для студентов мед. вузов / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, А.Ю. Бабенко. – Москва : СпецЛит, 2007. – 400 с. – ISBN: 5-299-00332-3.
4. Войткевич, А.А. Регенерация надпочечной железы / А.А. Войткевич, А.И. Полуэктов. – Москва : Медицина, 1970. – 197 с.
5. Гордиенко, В.М. Ультраструктура желез эндокринной системы / В.М. Гордиенко, В.Г. Козырицкий. – Киев : Здоровья, 1978. – 288 с.
6. Грек, О.Р. Гипобарическая гипоксия и метаболизм ксенобиотиков / О.Р. Грек, А.В. Ефремов, В.И. Шарапов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 117 с.
7. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т.58, №4. – С. 4-16.
8. Ершов, П.В. Количественная оценка популяций нейронов, экспрессирующих ферменты синтеза дофамина в нейронах аркуатного ядра у крыс в онтогенезе / П.В. Ершов, М.В. Угрюмов, А. Калас // Известия Российской Академии наук. Серия биологическая. – 2001. – №1. – С. 74-81.
9. Жорняк, Е.С. Культурный контекст посттравматических стрессовых расстройств. Круглый стол / Е.С. Жорняк, Б.Н. Мастеров, Е. Кадиева [и др.] // Московский психотерапевтический журнал. – 2002. – №4. – С. 169-192.

10. Зайчик, А.Ш. Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов мед. вузов РФ / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 1999. – 624 с. – ISBN 5-7733-0060-5.

11. Комелькова, М.В. Определение уровня иммунного ответа и кислородзависимых процессов во внутренних органах крыс в зависимости от чувствительности к гипоксии : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология», 03.01.04 «Биохимия» : дис. ... канд. биол. наук / Комелькова Мария Владимировна. – Челябинск, 2015. – 152 с.

12. Кондашевская, М.В. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, Е.Б. Манухина [и др.] // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 2017. – Т.103, №7. – С. 808-818.

13. Кулинский, В.И. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов / В.И. Кулинский, И.А. Ольховский // Успехи современной биологии. – 1992. – Вып. 5-6. – С. 697-714.

14. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – Москва : Наука, 1981. – 278 с.

15. Музыченко, Ю.Н. Хронический стресс и его влияние на организм человека / Ю.Н. Музыченко, L. Zhang, И.А. Аполлонова [и др.] // Роль и место биомедицинской техники в современной медицине : сб. тр. Международной науч.-практ. конф. – Вологда, 2018. – С. 22-25.

16. Общая патология человека : рук. для врачей / под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. – Москва : Медицина, 1982. – 656 с.

17. Орехович, В.Н. Современные методы в биохимии / В.Н. Орехович. – Москва : Медицина, 1977. – 392 с.

18. Павлова, М.С. Индивидуальные и общественные реакции в ответ на травму и бедствие. Структура хаоса / М.С. Павлова // Российский психиатрический журнал. – 1999. – №1. – С. 42-46.

19. Панин, Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. – Новосибирск : Наука. Сиб. отд-ние, 1983. – 232 с.
20. Перегуда, С.Н. Средний мозг: строение и функции / С.Н. Перегуда, Е.А. Реброва. – Москва: LitRes, 2020. – 160 с.
21. Пшенникова, М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем, как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям / М.Г. Пшенникова // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т.34, №3. – С. 55-67.
22. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – Москва : Медгиз, 1960. – 254 с.
23. Сибиряк, Е.С. Спонтанная и индуцированная активацией экспрессия изоформы цитохрома P450 CYP1A1 в Т лимфоцитах периферической крови / Е.С. Сибиряк, М.В. Черешнева, С.В. Сибиряк // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – №2/1. – С. 70-71.
24. Сибиряк, С.В. Цитокины как регуляторы цитохром-P450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты / С.В. Сибиряк // Цитокины и воспаление. – 2003. – №2. – С. 12-21.
25. Сибиряк, С.В. Цитохром P450 и иммунная система : факты, гипотезы, перспективы / С.В. Сибиряк, В.А. Вахитов, Н.Н. Курчатова. – Уфа : Гилем, 2003. – 210 с. – ISBN 5-7501-0373-0.
26. Сеницкий, А.И. Особенности свободнорадикального окисления при гипо- и гиперкортикоидных состояниях : специальность 03.01.04 «Биохимия»: дис. ... д-ра мед. наук / Сеницкий Антон Иванович. – Челябинск, 2013. – 298 с.
27. Смирнов, В.В. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента {CYP} 3A4 / В.В. Смирнов, А.Ю. Савченко, Г.В. Раменская // Биомедицина. – 2010. – Т.1, №4. – С. 56-60.
28. Солодова, Е.К. Морфологические изменения в семенниках крыс линии вистар под влиянием неспецифического хронического стресса / Е.К. Солодова, К.А. Кидун, Т.С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – №2 (60). – С. 70-74.

29. Старская, И.С. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе / И.С. Старская, А.В. Полевщиков // Иммунология. – 2013. – Т.34, №5. – С. 271-277.
30. Тарабрина, Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н.В. Тарабрина. – Санкт-Петербург : Питер, 2001. – 272 с. – ISBN 5-272-00399-3.
31. Хныченко, Л.К. Стресс и его роль в развитии патологических процессов / Л.К. Хныченко, Н.С. Сапронов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т.2, №3. – С. 2-15.
32. Цейликман, В.Э. Изменение стрессорной реактивности системы крови при переходе к толерантной стратегии адаптации : специальность 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Цейликман Вадим Эдуардович. – Москва, 1998. – 46 с.
33. Циркин, В.И. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы) / В.И. Циркин, В.И. Багаев, Б.Н. Бейн // Вятский медицинский вестник. – 2010. – №1. – С. 7-18.
34. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений / С.В. Сибиряк, В.А. Черешнев, А.С. Симбирцев [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во УрОРАН, 2006. – 162 с. – ISBN 5-7691-1686-2.
35. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14, №1-2. – С. 9-20.
36. Черешнев, В.А. Системное воспаление – миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Вестник Российской академии наук. – 2014. – Т.74, №3. – С. 219.
37. Шабанов, П.Д. Роль дофамина в формировании эмоционального поведения / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Ш.К. Мещеров [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т.2, №1. – С. 23-45.

38. Шевелев, О.Б. Уровень тревожности и содержание нейрометаболитов в гиппокампе и амигдале крыс после завершения хронического предаторного стресса / О.Б. Шевелев, В.Э. Цейликман, Н.В. Хоцкин [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – Т.23, №5. – С. 582-587.

39. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск : Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с. – ISBN 5-85716-312-9.

40. Юшков, Б.Г. Понятие нормы в физиологии (физиологические константы лабораторных животных) / Б.Г. Юшков, В.А. Черешнев. – Екатеринбург : [Б.и.], 2016. – 616 с. – ISBN 978-5-9905814-3-2.

41. Янкелевич, И.А. Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной и иммунной систем / И.А. Янкелевич, Т.А. Филатенкова, М.В. Шустов // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т.19, №1. – С. 85-90.

42. Abraham, A.D. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry / A.D. Abraham, K.A. Neve, K.M. Lattal // Neurobiology of learning and memory. – 2014. – Vol.108. – P. 65-77.

43. Adhikari Baral, I. Post traumatic stress disorder and coping strategies among adult survivors of earthquake, Nepal / I. Adhikari Baral, K.C. Bhagawati. – Text: electronic // BMC Psychiatry. – 2019. – Vol.19, №1. – URL: <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-019-2090-y> (дата обращения : 07.06.2021).

44. Agarwal, A.K. NAD(+)-dependent isoform of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Cloning and characterization of cDNA from sheep kidney / A.K. Agarwal, T. Mune, C. Monder, P.C. White // The Journal of biological chemistry. – 1994. – Vol.269, №42. – P. 25959-25962.

45. Agarwal, A.K. Minireview: cellular redox state regulates hydroxysteroid dehydrogenase activity and intracellular hormone potency / A.K. Agarwal, R.J. Auchus // Endocrinology. – 2005. – Vol.146, №6. – P. 2531-2538.

46. Al-Damluji, S. Adrenergic control of the secretion of anterior pituitary hormones / S. Al-Damluji // *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*. – 1993. – Vol.7, №2. – P. 355-392.
47. Albiston, A.L. Cloning and tissue distribution of the human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme / A.L. Albiston, V.R. Obeyesekere, R.E. Smith, Z.S. Krozowski // *Molecular and cellular endocrinology*. – 1994. – Vol.105, №2. – P. R11-17.
48. Alttoa, A. Rats with persistently high exploratory activity have both higher extracellular dopamine levels and higher proportion of D(2) (High) receptors in the striatum / A. Alttoa, P. Seeman, K. Kõiv [et al.] // *Synapse*. – 2009. – Vol.63, №5. – P. 443-446.
49. Amat, J. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus / J. Amat, M.V. Baratta, E. Paul [et al.] // *Nature neuroscience*. – 2005. – Vol.8, №3. – P. 365-371.
50. Andolina, D. Prefrontal/amygdalar system determines stress coping behavior through 5-HT/GABA connection / D. Andolina, D. Maran, A. Valzania [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol.38, №10. – P. 2057-2067.
51. Antoni, F.A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor / F.A. Antoni // *Endocrine reviews*. – 1986. – Vol.7, №4. – P. 351-378.
52. Apfelbach, R. The effects of predator odors in mammalian prey species: a review of field and laboratory studies / R. Apfelbach, D.C. Blanchard, R.J. Blanchard [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2005. – Vol.29, №8. – P. 1123-1144.
53. Arnsten, A.F. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions / A.F. Arnsten, B.M. Li // *Biological psychiatry*. – 2005. – Vol.57, №11. – P. 1377-1384.
54. Atanasov, A.G. Direct protein-protein interaction of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase in the endoplasmic

reticulum lumen / A.G. Atanasov, L.G. Nashev, L. Gelman [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 2008. – Vol.1783, №8. – P. 1536-1543.

55. Augsburger, M. Utilization of machine learning to test the impact of cognitive processing and emotion recognition on the development of PTSD following trauma exposure / M. Augsburger, I.R. Galatzer-Levy. – Text: electronic // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol.20, №1. – URL: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02728-4> (дата обращения: 25.06.2021).

56. Austenfeld, J.L. Coping through emotional approach: a new look at emotion, coping, and health-related outcomes / J.L. Austenfeld, A.L. Stanton // *Journal of personality*. – 2004. – Vol.72, №6. – P. 1335-1363.

57. Avinun, R. Reward-Related Ventral Striatum Activity Buffers against the Experience of Depressive Symptoms Associated with Sleep Disturbances / R. Avinun, A. Nevo, A.R. Knodt [et al.] // *The Journal of neuroscience*. – 2017. – Vol.37, №40. – P. 9724-9729.

58. Baker, D.G. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder / D.G. Baker, S.A. West, W.E. Nicholson [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 1999. – Vol.156. – P. 585-588.

59. Bangasser, D.A. Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology / D.A. Bangasser, A. Curtis, B.A. Reyes [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2010. – Vol.15, №9. – P. 877, 896-904.

60. Bangasser, D.A. Cognitive disruptions in stress-related psychiatric disorders: A role for corticotropin releasing factor (CRF) / D.A. Bangasser, Y. Kawasumi // *Hormones and behavior*. – 2015. – Vol.76. – P. 125-135.

61. Bangasser, D.A. Sex differences in stress responses: a critical role for corticotropin-releasing factor / D.A. Bangasser, K.R. Wiersielis // *Hormones (Athens)*. – 2018. – Vol.17, №1. – P. 5-13.

62. Bari, B.A. Locus coeruleus-norepinephrine: basic functions and insights into Parkinson's disease / B.A. Bari, V. Chokshi, K. Schmidt // *Neural regeneration research*. – 2020. – Vol.15, №6. – P. 1006-1013.
63. Barr, C.S. The utility of the non-human primate; model for studying gene by environment interactions in behavioral research / C.S. Barr, T.K. Newman, M.L. Becker [et al.] // *Genes, brain, and behavior*. – 2003. – Vol.2, №6. – P. 336-340.
64. Barr, G.A. Differences in the level of dopamine in the hypothalamus of aggressive and non-aggressive rats / G.A. Barr, N.S. Sharpless, J.L. Gibbons // *Brain research*. – 1979. – Vol.166, №1. – P. 211-216.
65. Basu, R. Splanchnic cortisol production occurs in humans: evidence for conversion of cortisone to cortisol via the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-hsd) type 1 pathway / R. Basu, R.J. Singh, A. Basu [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol.53, №8. – P. 2051-2059.
66. Beier, K.T. Circuit Architecture of VTA Dopamine Neurons Revealed by Systematic Input-Output Mapping / K.T. Beier, E.E. Steinberg, K.E. DeLoach [et al.] // *Cell*. – 2015. – Vol.162, №3. – P. 622-634.
67. Belzung, C. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review / C. Belzung, G. Griebel // *Behavioural brain research*. – 2001. – Vol.125, №1-2. – P. 141-149.
68. Benarroch, E.E. Locus coeruleus / E.E. Benarroch // *Cell and tissue research*. – 2018. – Vol.373, №1. – P. 221-232.
69. Benjet, C. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium / C. Benjet, E. Bromet, E.G. Karam [et al.] // *Psychological medicine*. – 2016. – Vol.46, №2. – P. 327-343.
70. Berridge, K.C. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning / K.C. Berridge, T.E. Robinson, J.W. Aldridge // *Current opinion in pharmacology*. – 2009. – Vol.9, №1. – P. 65-73.
71. Binder, E.B. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults / E.B. Binder, R.G. Bradley, W. Liu [et al.] // *JAMA*. – 2008. – Vol.299, №11. – P. 1291-1305.

72. Binder, E.B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies / E.B. Binder, C.B. Nemeroff // *Molecular psychiatry*. – 2010. – Vol.15, №6. – P. 574-588.
73. Birnbaum, S. A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex / S. Birnbaum, K.T. Gobeske, J. Auerbach [et al.] // *Biological psychiatry*. – 1999. – Vol.46, №9. – P. 1266-1274.
74. Bissière, S. Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition / S. Bissière, Y. Humeau, A. Lüthi // *Nature neuroscience*. – 2003. – Vol.6. – P. 587-592.
75. Bittar, P.G. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain / P.G.Bittar, Y. Charnay, L. Pellerin [et al.] // *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. – 1996. – Vol.16, №6. – P. 1079-1089.
76. Black, S.D. Membrane topology of the mammalian P450 cytochromes / S.D. Black // *FASEB journal*. – 1992. – Vol.6, №2. – P. 680-685.
77. Blanchard, R.J. The effects of ethanol and diazepam on reactions to predatory odors / R.J. Blanchard, D.C. Blanchard, S.M. Weiss, S. Meyer // *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 1990. – Vol.35. – P. 775-780.
78. Blanchard, R.J. Cue and context conditioning of defensive behaviors to cat odor stimuli / R.J. Blanchard, M. Yang, C.-I. Li [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2001. – Vol.25. – P. 587-595.
79. Blaszczyk, M.B. Primates got personality, too: Toward an integrative primatology of consistent individual differences in behavior / M.B. Blaszczyk // *Evolutionary anthropology*. – 2020. – Vol.29, №2. – P. 56-67.
80. Boero, G. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats / G. Boero, M.G. Pisu, F. Biggio [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol.133. – P. 242-253.
81. Bowen, M.T. Active coping toward predatory stress is associated with lower corticosterone and progesterone plasma levels and decreased methylation in the medial amygdala vasopressin system / M.T. Bowen, S.A. Dass, J. Booth [et al.] // *Hormones and behavior*. – 2014. – Vol.66, №3. – P. 561-566.

82. Boyson, S.J. Quantitative autoradiographic localization of D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain / S.J. Boyson, P. McGonigle, P.B. Molinoff // *The Journal of neuroscience*. – 1986. – Vol.6, №11. – P. 3177-3188.

83. Brand, B. Temperament type specific metabolite profiles of the prefrontal cortex and serum in cattle / B. Brand, F. Hadlich, B. Brandt [et al.]. – Text: electronic // *PLoS One*. – 2015. – Vol.10, №4. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125044> (дата обращения: 22.06.2021).

84. Bremner, J.D. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder / J.D. Bremner, J. Licinio, A. Darnell [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 1997. – Vol.154. – P. 624-629.

85. Bremner, J.D. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat related posttraumatic stress disorder / J.D. Bremner, R.B. Innis, C.K. Ng [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 1997. – Vol.54. – P. 246-254.

86. Breslau, N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: What is the extent of the problem? / N. Breslau // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2001. – Vol.62, suppl.17. – P. 16-22.

87. Briere, J. Trauma symptom inventory: psychometrics and association with childhood and adult victimization in clinical samples / J. Briere, D.M. Elliott, K. Harris, A. Cotman // *Journal of interpersonal violence*. – 1995. – Vol.10, №4. – P. 387-401.

88. Broderick, P.A. Alprazolam, diazepam, yohimbine, clonidine: in vivo CA1 hippocampal norepinephrine and serotonin release profiles under chloral hydrate anesthesia / P.A. Broderick // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 1997. – Vol.21, №7. – P. 1117-1140.

89. Bruehl, H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes / H. Bruehl, M. Rueger, I. Dziobek [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2007. – Vol.92, №7. – P. 2439-2445.

90. Bruinstroop, E. Spinal projections of the A5, A6 (locus coeruleus), and A7 noradrenergic cell groups in rats / E. Bruinstroop, G. Cano, V.G. Vanderhorst [et al.] // *The Journal of comparative neurology*. – 2012. – Vol.520, №9. – P. 1985-2001.
91. Cabib, S. The mesoaccumbens dopamine in coping with stress / S. Cabib, S. Puglisi-Allegra // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2012. – Vol.36, №1. – P. 79-89.
92. Cairns, K.E. Risk and protective factors for depression that adolescents can modify: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / K.E. Cairns, M.B. Yap, P.D. Pilkington, A.F. Jorm // *Journal of affective disorders*. – 2014. – Vol.169. – P. 61-75.
93. Canteras, N.S. Sensing danger through the olfactory system: the role of the hypothalamic dorsal premammillary nucleus / N.S. Canteras, J.A. Kroon, F.H. Do-Monte [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2008. – Vol.32, №7. – P. 1228-1235.
94. Cao, C. TPH2 genotype is associated with PTSD's avoidance symptoms in Chinese female earthquake survivors / C. Cao, L. Wang, R. Wang [et al.] // *Psychiatric genetics*. – 2014. – Vol.24, №6. – P. 257-261.
95. Cao, J.L. Mesolimbic dopamine neurons in the brain reward circuit mediate susceptibility to social defeat and antidepressant action / J.L. Cao, H.E. Covington 3rd, A.K. Friedman [et al.] // *The Journal of neuroscience*. – 2010. – Vol.30, №49. – P. 16453-16458.
96. Capitanio, J.P. Lipid metabolism is associated with temperament, corticosteroid, and hematological measures in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) / J.P. Capitanio, F. Dethloff, C.W. Turck // *Zoological research*. – 2020. – Vol.41, №6. – P. 709-714.
97. Carmassi, C. PTSD symptoms in healthcare workers facing the three coronavirus outbreaks: What can we expect after the COVID-19 pandemic / C. Carmassi, C. Foghi, V. Dell'Oste [et al.]. – Text: electronic // *Psychiatry research*. – 2020. – Vol.292. – URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016517812031204X?via%3Dihub>
(дата обращения : 11.06.2021).

98. Caspi, A. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene / A. Caspi, K. Sugden, T.E. Moffitt [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol.301, №5631. – P. 386-389.

99. Cecchi, M. Modulatory effects of norepinephrine in the lateral bed nucleus of the stria terminalis on behavioral and neuroendocrine responses to acute stress / M. Cecchi, H. Khoshbouei, M. Javors [et al.] // *Neuroscience*. – 2002. – Vol.112, №1. – P. 13-21.

100. Chan, A.O. Psychological impact of the 2003 severe acute respiratory syndrome outbreak on health care workers in a medium size regional general hospital in Singapore / A.O. Chan, C.Y. Huak // *Occupational medicine (Oxford, England)*. – 2004. – Vol.54, №3. – P. 190-196.

101. Chang, S.P. Cell proliferation, movement and differentiation during maintenance of the adult mouse adrenal cortex / S.P. Chang, H.D. Morrison, F. Nilsson [et al.]. – Text: electronic // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8, №12. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081865> (дата обращения : 22.06.2021).

102. Chapman, K. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action / K. Chapman, M. Holmes, J. Seckl // *Physiological reviews*. – 2013. – Vol.93, №3. – P. 1139-1206.

103. Charbonneau, A. Genomic organization of a human 5 β -reductase and its pseudogene and substrate selectivity of the expressed enzyme / A. Charbonneau, V.L. The // *Biochimica et biophysica acta*. – 2001. – Vol.1517. – P. 228-235.

104. Charney, D.S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress / D.S. Charney // *The American journal of psychiatry*. – 2004. – Vol.161, №2. – P. 195-216.

105. Chaudhury, D. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons / D. Chaudhury, J.J. Walsh, A.K. Friedman [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol.493, №7433. – P. 532-536.

106. Chen, J. The effects of glucocorticoids on depressive and anxiety-like behaviors, mineralocorticoid receptor-dependent cell proliferation regulates anxiety-like behaviors / J. Chen, Z.Z. Wang, S. Zhang [et al.] // Behavioural brain research. – 2019. – Vol.362. – P. 288-298.
107. Cherkasova, O.P. The activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase of rat kidney and liver in inherited stress-induced arterial hypertension / O.P. Cherkasova // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B Biomedical Chemistry. – 2007. – Vol.52, №6. – P. 568-575.
108. Chiavarino, C. Emotional coping is a better predictor of cardiac prognosis than depression and anxiety / C. Chiavarino, D. Rabellino, R.B. Ardito [et al.] // Journal of psychosomatic research. – 2012. – Vol.73, №6. – P. 473-475.
109. Christoffel, D.J. I κ B kinase regulates social defeat stress-induced synaptic and behavioral plasticity / D.J. Christoffel, S.A. Golden, D. Dumitriu [et al.] // The Journal of neuroscience. – 2011. – Vol.31, №1. – P. 314-321.
110. Christoffel, D.J. Effects of inhibitor of κ B kinase activity in the nucleus accumbens on emotional behavior / D.J. Christoffel, S.A. Golden, M. Heshmati [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol.37, №12. – P. 2615-2623.
111. Clark, M.S. Overexpression of 5-HT1B receptor in dorsal raphe nucleus using Herpes Simplex Virus gene transfer increases anxiety behavior after inescapable stress / M.S. Clark, T.J. Sexton, M. McClain [et al.] // The Journal of neuroscience. – 2002. – Vol.22, №11. – P. 4550-4562.
112. Cloitre, M. ICD-11 complex post-traumatic stress disorder: simplifying diagnosis in trauma populations / M. Cloitre // The British journal of psychiatry. – 2020. – Vol.216, №3. – P. 129-131.
113. Cohen, H. An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria / H. Cohen, J. Zohar // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2004. – Vol.1032. – P. 167-178.
114. Cohen, H. Early poststressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress

disorder / H. Cohen, M.A. Matar, D. Buskila [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2008. – Vol.64. – P. 708-717.

115. Cohen, M. Cytokine levels as potential biomarkers for predicting the development of posttraumatic stress symptoms in casualties of accidents / M. Cohen, T. Meir, E. Klein [et al.] // *International journal of psychiatry in medicine*. – 2011. – Vol.42. – P. 117-131.

116. Compare, A. Emotional Regulation and Depression: A Potential Mediator between Heart and Mind / A. Compare, C. Zarbo, E. Shonin [et al.]. – Text: electronic // *Cardiovascular psychiatry and neurology*. – 2014. – Vol.2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090567/> (дата обращения: 22.06.2021).

117. Costantini, D. Interplay between plasma oxidative status, cortisol and coping styles in wild alpine marmots, *Marmota marmot* / D. Costantini, C. Ferrari, C. Pasquaretta [et al.] // *The Journal of experimental biology*. – 2012. – Vol.215, pt.2. – P. 374-383.

118. Crino, O.L. Stress coping styles and singing behavior in the short-tailed singing mouse (*Scotinomys teguina*) / O.L. Crino, I. Larkin, S.M. Phelps // *Hormones and behavior*. – 2010. – Vol.58, №2. – P. 334-340.

119. Criss, W.E. Inhibitors of the catalytic activity of bovine adrenal glucose-6-phosphate dehydrogenase / W.E. Criss, K.W. McKerns // *Biochimica et biophysica acta*. – 1969. – Vol.184, №3. – P. 486-494.

120. Curtis, A.L. Sexually dimorphic responses of the brain norepinephrine system to stress and corticotropin-releasing factor / A.L. Curtis, T. Bethea, R.J. Valentino // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol.31, №3. – P. 544-554.

121. Czyrak, A. Role of glucocorticoids in the regulation of dopaminergic neurotransmission / A. Czyrak, M. Maćkowiak, A. Chocyk [et al.] // *Polish journal of pharmacology*. – 2003. – Vol.55, №5. – P. 667-674.

122. Dahlstroem, A. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell

bodies of brain stem neurons / A. Dahlstroem, K. Fuxe // *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum.* – 1964. – suppl. 232. – P. 1-55.

123. Dallman, M.F. Characterization of corticosterone feedback regulation of ACTH secretion / M.F. Dallman, S.F. Akana, L. Jacobson [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1987. – Vol.512. – P. 402-414.

124. Danan, D. Blunted basal corticosterone pulsatility predicts post-exposure susceptibility to PTSD phenotype in rats / D. Danan, M.A. Matar, Z. Kaplan [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2018. – Vol.87. – P. 35-42.

125. Danzi, B.A. Genetic pathways to posttraumatic stress disorder and depression in children: Investigation of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met using different PTSD diagnostic models / B.A. Danzi, A.M. La Greca // *Journal of psychiatric research.* – 2018. – Vol.102. – P. 81-86.

126. Davidson, J. Platelet MAO activity in posttraumatic stress disorder / J. Davidson, S. Lipper, C.D. Kilts [et al.] // *The American journal of psychiatry.* – 1985. – Vol.142, №11. – P. 1341-1343.

127. de Kloet, E.R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E.R. de Kloet, M. Joëls, F. Holsboer // *Nature reviews. Neuroscience.* – 2005. – Vol.6, №6. – P. 463-475.

128. de Kloet, E.R. From receptor balance to rational glucocorticoid therapy / E.R. de Kloet // *Endocrinology.* – 2014. – Vol.155, №8. – P. 2754-2769.

129. de Kloet, E.R. Top-down and bottom-up control of stress-coping / E.R. de Kloet, S.F. de Kloet, C.S. de Kloet, A.D. de Kloet. – Text: electronic // *Journal of neuroendocrinology.* – 2019. – Vol.31, №3. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jne.12675> (дата обращения: 01.07.2021).

130. De Souza, E.B. Corticotropin-releasing factor receptors are widely distributed within the rat central nervous system: an autoradiographic study / E.B. De Souza, T.R. Insel, M.H. Perrin [et al.] // *The Journal of neuroscience.* – 1985. – Vol.5, №12. – P. 3189-3203.

131. De Souza, E.B. Serotonin and dopamine receptors in the rat pituitary gland: autoradiographic identification, characterization, and localization / E.B. De Souza // *Endocrinology*. – 1986. – Vol.119. – P. 1534-1542.
132. Del Giudice, M. The Adaptive Calibration Model of stress responsivity / M. Del Giudice, B.J. Ellis, E.A. Shirtcliff // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2011. – Vol.35, №7. – P. 1562-1592.
133. Debiec, J. Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD / J. Debiec, J.E. LeDoux // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol.1071. – P. 521-524.
134. Deslauriers, J. COMT val158met polymorphism links to altered fear conditioning and extinction are modulated by PTSD and childhood trauma / J. Deslauriers, D.T. Acheson, A.X. Maihofer [et al.] // *Depression and anxiety*. – 2018. – Vol.35, №1. – P. 32-42.
135. Deslauriers, J. Heritable Differences in Catecholamine Signaling Modulate Susceptibility to Trauma and Response to Methylphenidate Treatment: Relevance for PTSD / J. Deslauriers, M. Toth, X. Zhou, V.B. Risbrough. – Text: electronic // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2019. – Vol.13. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2019.00111/full> (дата обращения : 01.07.2021).
136. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* / American Psychiatric Association. – 3rd edn. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1980. – 494 p.
137. Dielenberg, R.A. Low-dose midazolam attenuates predatory odor avoidance in rats / R.A. Dielenberg, J.C. Arnold, I.S. McGregor // *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 1999. – Vol.62. – P. 197-201.
138. Douma, E.H. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons / E.H. Douma, E.R. de Kloet // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2020. – Vol.108. – P. 48-77.

139. Draper, N. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action / N. Draper, P.M. Stewart // *The Journal of endocrinology*. – 2005. – Vol.186, №2. – P. 251-271.
140. Dremencov, E. Effects of chronic antidepressants and electroconvulsive shock on serotonergic neurotransmission in the rat hypothalamus / E. Dremencov, E. Gur, B. Lerer, M.E. Newman // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2002. – Vol.26, №6. – P. 1029-1034.
141. Dremencov, E. Chronic predator scent stress alters serotonin and dopamine levels in the rat thalamus and hypothalamus, respectively / E. Dremencov, M. Lapshin, M. Komelkova [et al.] // *General physiology and biophysics*. – 2019. – Vol.38, №2. – P. 187-190.
142. Dzyakanchuk, A.A. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase 1 reductase activity is dependent on a high ratio of NADPH/NADP(+) and is stimulated by extracellular glucose / A.A. Dzyakanchuk, Z. Balázs, L.G. Nashev [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2009. – Vol.301, №1-2. – P. 137-141.
143. Eaton, K. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry / K. Eaton, F.R. Sallee, R. Sah // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2007. – Vol.7, №17. – P. 1645-1659.
144. Eldesoky, E.S. Study of the urinary ratio of 6 beta-hydroxycortisol/cortisol as a biomarker of CYP3A4 activity in Egyptian patients with chronic liver diseases / E.S. Eldesoky, S.I. Kamel, A.M. Farghaly [et al.] // *Biomarker Insights*. – 2007. – Vol.1. – P. 157-164.
145. Elharrar, E. Overexpression of corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the bed nucleus of stria terminalis improves posttraumatic stress disorder-like symptoms in a model of incubation of fear / E. Elharrar, G. Warhaftig, O. Issler [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2013. – Vol.74. – P. 827-836.
146. el Sarraj, E. Experiences of torture and ill-treatment and posttraumatic stress disorder symptoms among Palestinian political prisoners / E. el Sarraj, R.L. Punamaki, S. Salmi, D. Summerfield // *Journal of traumatic stress*. – 1996. – Vol.9. – P. 595-606.

147. Engler, D. The corticotropin-release inhibitory factor hypothesis: a review of the evidence for the existence of inhibitory as well as stimulatory hypophysiotropic regulation of adrenocorticotropin secretion and biosynthesis / D. Engler, E. Redei, I. Kola // *Endocrine reviews*. – 1999. – Vol.20, №4. – P. 460-500.

148. Evanson, N.K. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signaling / N.K. Evanson, J.G. Tasker, M.N. Hill [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – Vol.151. – P. 4811-4819.

149. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes / Council of Europe, European Treaty Series № 123 (18.03.86). – Strasbourg : [s.n.], 1986. – 48 p.

150. Fadok, J.P. Dopamine is necessary for cue-dependent fear conditioning / J.P. Fadok, T.M. Dickerson, R.D. Palmiter // *The Journal of neuroscience*. – 2009. – Vol.29, №36. – P. 11089-11097.

151. Farhood, L. PTSD and gender: could gender differences in war trauma types, symptom clusters and risk factors predict gender differences in PTSD prevalence? / L. Farhood, S. Fares, C. Hamady // *Archives of women's mental health*. – 2018. – Vol.21, №6. – P. 725-733.

152. Faye, C. Neurobiological Mechanisms of Stress Resilience and Implications for the Aged Population / C. Faye, J.C. McGowan, C.A. Denny, D.J. David // *Current Neuropharmacology*. – 2018. – Vol.16. – P. 234-270.

153. Feder, A. Psychobiology and molecular genetics of resilience / A. Feder, E.J. Nestler, D.S. Charney // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2009. – Vol.10, №6. – P. 446-457.

154. Feduccia, A.A. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? / A.A. Feduccia, M.C. Mithoefer // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2018. – Vol.84, pt.A. – P. 221-228.

155. Fendt, M. Exposure to urine of canids and felids, but not of herbivores, induces defensive behavior in laboratory rats / M. Fendt // *Journal of chemical ecology*. – 2006. – Vol.32, №12. – P. 2617-2627.

156. Fernández-Fernández, M.R. Hsp70 chaperone: a master player in protein homeostasis / M.R. Fernández-Fernández, J.M. Valpuesta. – Text: electronic // F1000Research. – 2018. – Vol.7. – URL: <https://f1000research.com/articles/7-1497/v1> (дата обращения : 28.06.2021).

157. Ferry, B. Involvement of alpha1-adrenoceptors in the basolateral amygdala in modulation of memory storage / B. Ferry, B. Roozendaal, J.L. McGaugh // European journal of pharmacology. – 1999. – Vol.372, №1. – P. 9-16.

158. Figueiredo, H.F. Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis / H.F. Figueiredo, B.L. Bodie, M. Tauchi [et al.] // Endocrinology. – 2003. – Vol.144, №12. – P. 5249-5258.

159. Finco, I. Sonic Hedgehog and WNT Signaling Promote Adrenal Gland Regeneration in Male Mice / I. Finco, A.M. Lerario, G.D. Hammer [et al.] // Endocrinology. – 2018. – Vol.159, №2. – P. 579-596.

160. Folkman, S. Stress: Appraisal and Coping / S. Folkman // Encyclopedia of Behavioral Medicine / eds. M.D. Gellman, J.R. Turner. – New York : Springer New York, 2013. – P. 1913-1915.

161. Foster, C.A. Evidence that adrenal hexose-6-phosphate dehydrogenase can effect microsomal P450 cytochrome steroidogenic enzymes / C.A. Foster, G.J. Mick, X. Wang, K. McCormick // Biochimica et biophysica acta. – 2013. – Vol.1833, №9. – P. 2039-2044.

162. Frick, C. Appropriate function of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the endoplasmic reticulum lumen is dependent on its N-terminal region sharing similar topological determinants with 50-kDa esterase / C. Frick, A.G. Atanasov, P. Arnold [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 2004. – Vol.279, №30. – P. 31131-31138.

163. Friedman, A.K. Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience / A.K. Friedman, J.J. Walsh, B. Juarez [et al.] // Science. – 2014. – Vol.344, №6181. – P. 313-319.

164. Fukuda, Y. Interleukin-6 down regulates the expression of transcripts encoding cytochrome P450 IA1, IA2 and IIIA3 in human hepatoma cells / Y. Fukuda, N. Ishida, T. Noguchi [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 1992. – Vol.184, №2. – P. 960-965.

165. Gądek-Michalska, A. Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity / A. Gądek-Michalska, J. Spyrka, P. Rachwalska [et al.] // Pharmacological reports. – 2013. – Vol.65, №5. – P. 1163-1175.

166. Gaebel, W. Accuracy of diagnostic classification and clinical utility assessment of ICD-11 compared to ICD-10 in 10 mental disorders: findings from a web-based field study / W. Gaebel, J. Stricker, M. Riesbeck [et al.] // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2020. – Vol.270, №3. – P. 281-289.

167. Gaffey, A.E. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults / A.E. Gaffey, C.S. Bergeman, L.A. Clark, M.M. Wirth // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2016. – Vol.68. – P. 928-945.

168. Galatzer-Levy, I.R. Trajectories of resilience and dysfunction following potential trauma: A review and statistical evaluation / I.R. Galatzer-Levy, S.H. Huang, G.A. Bonanno // Clinical psychology review. – 2018. – Vol.63. – P. 41-55.

169. Ge, Y. Stretching the limits: from homeostasis to stem cell plasticity in wound healing and cancer / Y. Ge, E. Fuchs // Nature reviews. Genetics. – 2018. – Vol.19, №5. – P. 311-325.

170. Geraciotti, T.D. Jr. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder / T.D. Jr. Geraciotti, D.G. Baker, N.N. Ekhtor [et al.] // The American journal of psychiatry. – 2001. – Vol.158. – P. 1227-1230.

171. Geraciotti, T.D. Jr. Effect of traumatic imagery on cerebrospinal fluid dopamine and serotonin metabolites in posttraumatic stress disorder / T.D. Jr Geraciotti, L. Jefferson-Wilson, J.R. Strawn [et al.] // Journal of psychiatric research. – 2013. – Vol.47, №7. – P. 995-998.

172. Gill, J.M. Biological underpinnings of health alterations in women with PTSD: a sex disparity / J.M. Gill, S.L. Szanton, G.G. Page // Biological research for nursing. – 2005. – Vol.7, №1. – P. 44-54.

173. Ginsburg, G.S. Genomic and personalized medicine: foundations and applications / G.S. Ginsburg, H.F. Willard // *Translational research*. – 2009. – Vol.154, №6. – P. 277-287.

174. Giustino, T.F. Noradrenergic Modulation of Fear Conditioning and Extinction / T.F. Giustino, S. Maren. – Text: electronic // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2018. – Vol.12. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2018.00043/full> (дата обращения : 23.06.2021).

175. Giustino, T.F. Locus Coeruleus Norepinephrine Drives Stress-Induced Increases in Basolateral Amygdala Firing and Impairs Extinction Learning / T.F. Giustino, K.R. Ramanathan, M.S. Totty [et al.] // *The Journal of neuroscience*. – 2020. – Vol.40, №4. – P. 907-916.

176. Glover, D.A. Urinary dopamine and turn bias in traumatized women with and without PTSD symptoms / D.A. Glover, M.B. Powers, L. Bergman [et al.] // *Behavioural brain research*. – 2003. – Vol.144, №1-2. – P. 137-141.

177. Glowinski, J. Regional studies of catecholamines in the rat brain. The disposition of norepinephrine, dopamine and DOPA in various regions of the brain / J. Glowinski, L.L. Iversen // *Journal of neurochemistry*. – 1966. – Vol.13. – P. 655-669.

178. Goenjian, A.K. Association of TPH1, TPH2, and 5HTTLPR with PTSD and depressive symptoms / A.K. Goenjian, J.N. Bailey, D.P. Walling [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – Vol.140. – P. 244-252.

179. Goenjian, A.K. Association of COMT and TPH-2 genes with DSM-5 based PTSD symptoms / A.K. Goenjian, E.P. Noble, A.M. Steinberg [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2015. – Vol.172. – P. 472-478.

180. Graham, B.M. The study of fear extinction: implications for anxiety disorders / B.M. Graham, M.R. Milad // *The American journal of psychiatry*. – 2011. – Vol.168, №12. – P. 1255-1265.

181. Grecksch, G. The role of dopaminergic mechanisms in the rat hippocampus for the consolidation in a brightness discrimination / G. Grecksch, H. Matties // *Psychopharmacology*. – 1981. – Vol.75, №2. – P. 165-168.

182. Gregus, A. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats / A. Gregus, A.J. Wintink, A.C. Davis, L.E. Kalynchuk // Behavioural brain research. – 2005. – Vol.156, №1. – P. 105-114.
183. Groeneweg, F.L. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signaling / F.L. Groeneweg, H. Karst, E.R. de Kloet, M. Joëls // Molecular and cellular endocrinology. – 2012. – Vol.350, №2. – P. 299-309.
184. Groenewegen, H.J. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information / H.J. Groenewegen, H.B. Uylings // Progress in brain research. – 2000. – Vol.126. – P. 3-28.
185. Groenink, L. 5-HT1A receptor and 5-HT1B receptor knockout mice in stress and anxiety paradigms / L. Groenink, M.J. van Bogaert, J. van der Gugten [et al.] // Behavioural pharmacology. – 2003. – Vol.14, №5-6. – P. 369-383.
186. Gros, D.F. Symptom overlap in posttraumatic stress disorder and major depression / D.F. Gros, M. Price, K.M. Magruder, B.C. Frueh // Psychiatry research. – 2012. – Vol.196, №2-3. – P. 267-270.
187. Grunewald, M. Mechanistic role for a novel glucocorticoid-KLF11 (TIEG2) protein pathway in stress-induced monoamine oxidase A expression / M. Grunewald, S. Johnson, D. Lu [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 2012. – Vol.287, №29. – P. 24195-24206.
188. Guldberg, H.C. Some studies of the effects of chlorpromazine, reserpine and dihydroxyphenylalanine on the concentrations of homovanillic acid, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and 5-hydroxyindol-3-ylacetic acid in ventricular cerebrospinal fluid of the dog using the technique of serial sampling of the cerebrospinal fluid / H.C. Guldberg, C.M. Yates // British journal of pharmacology and chemotherapy. – 1968. – Vol.33, №3. – P. 457-471.
189. Hadad, N.A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in post-traumatic stress disorder and cocaine use disorder / N.A. Hadad, M. Schwendt, L.A. Knackstedt // Stress. – 2020. – Vol.23, №6. – P. 638-650.

190. Hajós, M. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat / M. Hajós, C.D. Richards, A.D. Székely, T. Sharp // *Neuroscience*. – 1998. – Vol.87, №1. – P. 95-108.
191. Hanley, N.R. Serotonin and the neuroendocrine regulation of the hypothalamic--pituitary-adrenal axis in health and disease / N.R. Hanley, L.D. Van de Kar // *Vitamins and hormones*. – 2003. – Vol.66. – P. 189-255.
192. Hansen, N. The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System / N. Hansen. – Text: electronic // *Neural plasticity*. – 2017. – Vol.2017. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/np/2017/2727602/> (дата обращения: 28.06.2021).
193. Hanson, G.T. Investigating mitochondrial redox potential with redox-sensitive green fluorescent protein indicators / G.T. Hanson, R. Aggeler, D. Oglesbee [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2004. – Vol.279, №13. – P. 13044-13053.
194. Harris, A.P. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behavior / A.P. Harris, M.C. Holmes, E.R. de Kloet [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol.38, №5. – P. 648-658.
195. Hauger, R.L. International Union of Pharmacology. XXXVI. Current status of the nomenclature for receptors for corticotropin-releasing factor and their ligands / R.L. Hauger, D.E. Grigoriadis, M.F. Dallman [et al.] // *Pharmacological reviews*. – 2003. – Vol.55, №1. – P. 21-26.
196. Havenaar, J.M. Long-term mental health effects of the Chernobyl disaster: an epidemiologic survey in two former Soviet regions / J.M. Havenaar, G.M. Rumyantzeva, W. van den Brink [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 1997. – Vol.154. – P. 1605-1607.
197. Heim, C. Neurobiology of posttraumatic stress disorder / C. Heim, C.B. Nemeroff // *CNS spectrums*. – 2009. – Vol.14, №1, suppl.1. – P. 13-24.
198. Hendrickson, R.C. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD / R.C. Hendrickson, M.A. Raskind // *Experimental neurology*. – 2016. – Vol.284, pt.B. – P. 181-195.

199. Hensley, L. PTSD symptoms and somatic complaints following Hurricane Katrina: the roles of trait anxiety and anxiety sensitivity / L. Hensley, R.E. Varela // *Journal of clinical child and adolescent psychology*. – 2008. – Vol.37, №3. – P. 542-552.
200. Herbison, A.E. Profile of monoamine and excitatory amino acid release in rat supraoptic nucleus over parturition / A.E. Herbison, D.L. Voisin, A.J. Douglas, C. Chapman // *Endocrinology*. – 1997. – Vol.138, №1. – P. 33-40.
201. Herman, J.P. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness / J.P. Herman, H. Figueiredo, N.K. Mueller [et al.] // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2003. – Vol.24. – P. 151-180.
202. Herman, J.P. Paraventricular Hypothalamic Mechanisms of Chronic Stress Adaptation / J.P. Herman, J.G. Tasker. – Text: electronic // *Frontiers in endocrinology*. – 2016. – Vol.7. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2016.00137/full> (дата обращения: 01.07.2021).
203. Herman, J.P. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response / J.P. Herman, J.M. McKlveen, S. Ghosal [et al.] // *Comprehensive Physiology*. – 2016. – Vol.6, №2. – P. 603-621.
204. Hetzel-Riggin, M.D. Interrelationships among three avoidant coping styles and their relationship to trauma, peritraumatic distress, and posttraumatic stress disorder / M.D. Hetzel-Riggin, C.L. Meads // *The Journal of nervous and mental disease*. – 2016. – Vol.204. – P. 123-131.
205. Heuser, I. Stress and the brain / I. Heuser, C.H. Lammer // *Neurobiology of aging*. – 2003. – Vol.24. – P. 69-76.
206. Hinrichs, R. Increased Skin Conductance Response in the Immediate Aftermath of Trauma Predicts PTSD Risk / R. Hinrichs, S.J. van Rooij, V. Michopoulos [et al.]. – Text: electronic // *Chronic Stress (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2019. – Vol.3. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2470547019844441?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения : 01.07.2021).

207. Hoebel, B.G. Accumbens dopamine-acetylcholine balance in approach and avoidance / B.G. Hoebel, N.M. Avena, P. Rada // *Current opinion in pharmacology*. – 2007. – Vol. 7, №6. – P. 617-627.

208. Holden, J.E. Anatomical evidence for lateral hypothalamic innervation of the pontine A7 catecholamine cell group in rat / J.E. Holden, M.A. Wagner, B.L. Reeves // *Neuroscience letters*. – 2018. – Vol.668. – P. 80-85.

209. Holly, E.N. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress / E.N. Holly, K.A. Miczek // *Psychopharmacology*. – 2016. – Vol.233, №2. – P. 163-186.

210. Holmes, S.E. Cerebellar and prefrontal cortical alterations in PTSD: structural and functional evidence / S.E. Holmes, D. Scheinost, N. DellaGioia [et al.]. – Text: electronic // *Chronic Stress* (Thousand Oaks, Calif.). – 2018. – Vol.2. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2470547018786390?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения : 01.07.2021).

211. Honkakoski, P. Regulation of cytochrome P450 genes by nuclear receptors / P. Honkakoski, M. Negishi // *The Biochemical journal*. – 2000. – Vol.347. – P. 321-337.

212. Horn, S.R. Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD / S.R. Horn, D.S. Charney, A. Feder // *Experimental neurology*. – 2016. – Vol.284, pt. B. – P. 119-132.

213. Horn, S.R. Understanding Resilience and Preventing and Treating PTSD / S.R. Horn, A. Feder // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2018. – Vol.26, №3. – P. 158-174.

214. Horowitz, M.J. Cognitive Response to Stressful Stimuli / M.J. Horowitz, S.S. Becker // *Archives of General Psychiatry*. – 1971. – Vol.25, №5. – P. 419-428.

215. Horowitz, M.J. Signs and Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder / M.J. Horowitz, N. Wilner, N. Kaltreider, W. Alvarez // Archives of General Psychiatry. – 1980. – Vol.37, №1. – P. 85-92.
216. Horowitz, M.J. Stress-response syndromes: a review of posttraumatic and adjustment disorders / M.J. Horowitz // Hospital & Community Psychiatry. – 1986. – Vol.37, №3. – P. 241-249.
217. Hubbard, D.T. Development of defensive behaviour and conditioning to cat odour in the rat / D.T. Hubbard, D.C. Blanchard, M. Yang [et al.] // Physiology & behavior. – 2004. – Vol.80. – P. 525-530.
218. Hupalo, S. Corticotropin-Releasing Factor (CRF) circuit modulation of cognition and motivation / S. Hupalo, C.A. Bryce, D.A. Bangasser [et al.] // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2019. – Vol.103. – P. 50-59.
219. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics / World Health Organization. – Text: electronic. – 11th ed. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2019. – URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/2070699808> (дата обращения : 01.08.2020).
220. Isingrini, E. Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons / E. Isingrini, L. Perret, Q. Rainer [et al.] // Nature neuroscience. – 2016. – Vol.19, №4. – P. 560-563.
221. Jacobs, B.L. Structure and function of the brain serotonin system / B.L. Jacobs, E.C. Azmitia // Physiological reviews. – 1992. – Vol.72, №1. – P. 165-229.
222. Jakšić, N. The role of personality traits in posttraumatic stress disorder (PTSD) / N. Jakšić, L. Brajković, E. Ivezić [et al.] // Psychiatria Danubina. – 2012. – Vol.24, №3. – P. 256-266.
223. Jezova, D. Increase in plasma ACTH after dopaminergic stimulation in rats / D. Jezova, J. Jurcovicova, M. Viggas [et al.] // Psychopharmacology. – 1985. – Vol.85. – P. 201-203.
224. Jiang, X. Stress impairs 5-HT_{2A} receptor-mediated serotonergic facilitation of GABA release in juvenile rat basolateral amygdala / X. Jiang, G. Xing, C. Yang [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol.34, №2. – P. 410-423.

225. Joëls, M. The neuro-symphony of stress / M. Joëls, T.Z. Baram // Nature reviews. Neuroscience. – 2009. – Vol.10, №6. – P. 459-466.
226. Johnstone, W.M. Nongenomic glucocorticoid effects and their mechanisms of action in vertebrates / W.M. Johnstone // International review of cell and molecular biology. – 2019. – Vol.346. – P. 51-96.
227. Jørgensen, H.S. Studies on the neuroendocrine role of serotonin / H.S. Jørgensen // Danish medical bulletin. – 2007. – Vol.54, №4. – P. 266-288.
228. Jovanovic, T. Impaired fear inhibition is a biomarker of PTSD but not depression / T. Jovanovic, S.D. Norrholm, N.Q. Blanding [et al.] // Depression and anxiety. – 2010. – Vol.27. – P. 244-251.
229. Jovanovic, T. Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD / T. Jovanovic, A. Kazama, J. Bachevalier [et al.] // Neuropharmacology. – 2012. – Vol.62. – P. 695-704.
230. Kang, L. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: a cross-sectional study / L. Kang, S. Ma, M. Chen [et al.] // Brain, behavior, and immunity. – 2020. – Vol.87. – P. 11-17.
231. Kendler, K.S. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication / K.S. Kendler, J.W. Kuhn, J. Vittum [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2005. – Vol.62, №5. – P. 529-535.
232. Kessler, R.C. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys / R.C. Kessler, S. Aguilar-Gaxiola, J. Alonso [et al.]. – Text: electronic // European journal of psychotraumatology. – 2017. – Vol.8, sup5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632781/> (дата обращения: 01.07.2021).
233. Kim, S. Factor Structure for Chronic Stress Before and During Pregnancy by Racial/Ethnic Group / S. Kim, E.O. Im, J. Liu, C. Ulrich // Western journal of nursing research. – 2019. – Vol.41, №5. – P. 704-727.

234. Kolb, L.C. A neuropsychological hypothesis explaining posttraumatic stress disorders / L.C. Kolb // *The American journal of psychiatry*. – 1987. – Vol.144, №8. – P. 989-995.

235. Kondo, K.H. Cloning and expression of cDNA of human delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme / K.H. Kondo, M.H. Kai, Y. Setoguchi [et al.] // *European journal of biochemistry*. – 1994. – Vol.219, №1-2. – P. 357-363.

236. Koolhaas, J.M. Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology / J.M. Koolhaas, S.M. Korte, S.F. De Boer [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 1999. – Vol.23. – P. 925-935.

237. Koolhaas, J.M. Individual variation in coping with stress: a multidimensional approach of ultimate and proximate mechanisms / J.M. Koolhaas, S.F. de Boer, B. Buwalda, K. van Reenen // *Brain, behavior and evolution*. – 2007. – Vol.70, №4. – P. 218-226.

238. Koolhaas, J.M. Neuroendocrinology of coping styles: towards understanding the biology of individual variation / J.M. Koolhaas, S.F. de Boer, C.M. Coppens, B. Buwalda // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2010. – Vol.31, №3. – P. 307-321.

239. Koolhaas, J.M. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept / J.M. Koolhaas, A. Bartolomucci, B. Buwalda [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2011. – Vol.35, №5. – P. 1291-1301.

240. Kot, M. Cytochrome P450 is regulated by noradrenergic and serotonergic systems / M. Kot, W.A. Daniel // *Pharmacological research*. – 2011. – Vol.64, №4. – P. 371-380.

241. Kot, M. The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 activity / M. Kot, A. Sadakierska-Chudy, A. Haduch [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol.751. – P. 34-41.

242. Krishnan, V. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions / V. Krishnan, M.H. Han, D.L. Graham [et al.] // *Cell*. – 2007. – Vol.131, №2. – P. 391-404.
243. Krystal, J.H. The biological basis of panic disorder / J.H. Krystal, D.N. Deusch, D.S. Charney // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1996. – Vol.57, suppl.10. – P. 23-31.
244. Krystal, J.H. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience / J.H. Krystal, A. Neumeister // *Brain research*. – 2009. – Vol.1293. – P. 13-23.
245. Krystal, J.H. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience / J.H. Krystal, A. Neumeister // *Brain research*. – 2009. – Vol.1293. – P. 13-23.
246. Kvetnansky, R. Effect of lesion of $\alpha 5$ and $\alpha 7$ brainstem noradrenergic areas or transection of brainstem pathways on sympathoadrenal activity in rats during immobilization stress / R. Kvetnansky, I. Bodnar, T. Shahar [et al.] // *Neurochemical research*. – 2006. – Vol.31, №2. – P. 267-275.
247. Lawrence, M.S. Glucocorticoids accelerate ATP loss following metabolic insults in cultured hippocampal neurons / M.S. Lawrence, R.M. Sapolsky // *Brain research*. – 1994. – Vol.646, №2. – P. 303-306.
248. Lazuko, S.S. Posttraumatic Stress Disorder Disturbs Coronary Tone and Its Regulatory Mechanisms / S.S. Lazuko, O.P. Kuzhel, L.E. Belyaeva [et al.] // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2018. – Vol.38. – P. 209-217.
249. Lebow, M. Susceptibility to PTSD-like behavior is mediated by corticotropin-releasing factor receptor type 2 levels in the bed nucleus of the stria terminalis / M. Lebow, A. Neufeld-Cohen, Y. Kuperman [et al.] // *The Journal of neuroscience*. – 2012. – Vol.32. – P. 6906-6916.
250. Leckie, C.M. LLC-PK1 cells model 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 regulation of glucocorticoid access to renal mineralocorticoid receptors / C.M. Leckie, K.E. Chapman, C.R.W. Edwards, J.R. Seckl // *Endocrinology*. – 1995. – Vol.136. – P. 5561-5569.

251. LeDoux, J.E. A call to action: overcoming anxiety through active coping / J.E. LeDoux, J.M. Gorman // *The American journal of psychiatry*. – 2001. – Vol.158, №12. – P. 1953-1955.
252. Lee, H.J. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder / H.J. Lee, M.S. Lee, R.H. Kang [et al.] // *Depression and anxiety*. – 2005. – Vol.21, №3. – P. 135-139.
253. Lee, J.H. Amygdala Circuits for Fear Memory: A Key Role for Dopamine Regulation / J.H. Lee, S. Lee, J.H. Kim // *Neuroscientist*. – 2017. – Vol.23, №5. – P. 542-553.
254. Lehrner, A. Biomarkers of PTSD: military applications and considerations / A. Lehrner, R. Yehuda. – Text: electronic // *European journal of psychotraumatology*. – 2014. – Vol.5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138702/> (дата обращения : 01.07.2021).
255. Lehrner, A. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors / A. Lehrner, L.M. Bierer, V. Passarelli [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – Vol.40. – P. 213-220.
256. Leopold, J.A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency promotes endothelial oxidant stress and decreases endothelial nitric oxide bioavailability / J.A. Leopold, A. Cap, A.W. Scribner [et al.] // *FASEB journal*. – 2001. – Vol.15, №10. – P. 1771-1773.
257. Leopold, J.A. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity / J.A. Leopold, A. Dam, B.A. Maron [et al.] // *Nature medicine*. – 2007. – Vol.13, №2. – P. 189-197.
258. Lesch, K.P. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K.P. Lesch, D. Bengel, A. Heils [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol.274, №5292. – P. 1527-1531.
259. Li, H. The glucocorticoid receptor-FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder / H. Li, P. Su, T.K. Lai [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol.130, №2. – P. 877-889.

260. Liberzon, I. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder / I. Liberzon, J.F. López, S.B. Flagel [et al.] // *Journal of neuroendocrinology*. – 1999. – Vol.11, №1. – P. 11-17.

261. Liprando, L.A. Ultrastructural interactions between terminals expressing the norepinephrine transporter and dopamine neurons in the rat and monkey ventral tegmental area / L.A. Liprando, L.H. Miner, R.D. Blakely [et al.] // *Synapse*. – 2004. – Vol.52, №4. – P. 233-244.

262. Lisurek, M. Modulation of aldosterone and cortisol synthesis on the molecular level / M. Lisurek, R. Bernhardt // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2004. – Vol.215, №1-2. – P. 149-159.

263. Little, H.J. Low alcohol preference among the "high alcohol preference" C57 strain of mice; preference increased by saline injections / H.J. Little, M.J. O'Callaghan, A.R. Butterworth [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1999. – Vol.147, №2. – P. 182-189.

264. Liu, X.H. Norepinephrine Induces PTSD-Like Memory Impairments via Regulation of the β -Adrenoceptor-cAMP/PKA and CaMK II/PKC Systems in the Basolateral Amygdala / X.H. Liu, R.T. Zhu, B. Hao [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2019. – Vol.13. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2019.00043/full> (дата обращения : 23.06.2021).

265. Lolk, M. Somatic comorbidity among migrants with posttraumatic stress disorder and depression - a prospective cohort study / M. Lolk, S. Byberg, J. Carlsson, M. Norredam. – Text: electronic // *BMC Psychiatry*. – 2016. – Vol.16, №1. – URL: <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1149-2> (дата обращения: 01.07.2021).

266. Lonsdorf, T.B. Genetic Gating of Human Fear Learning and Extinction: Possible Implications for Gene-Environment Interaction in Anxiety Disorder / T.B. Lonsdorf, A.I. Weike, P. Nikamo [et al.] // *Psychological science*. – 2009. – Vol.20, №2. – P. 198-206.

267. Luft, F.C. 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 and Salt-Sensitive Hypertension / F.C. Luft // *Circulation*. – 2016. – Vol.133, №14. – P. 1335-1337.

268. Ma, S. Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to acute immobilisation stress / S. Ma, D.A. Morilak // *Journal of neuroendocrinology*. – 2005. – Vol.17, №1. – P. 22-28.

269. Machado, A. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease / A. Machado, A.J. Herrera, R.M. de Pablos [et al.] // *Reviews in the neurosciences*. – 2014. – Vol.25, №6. – P. 785-804.

270. Macht, V.A. Chronic stress from adolescence to aging in the prefrontal cortex: A neuroimmune perspective / V.A. Macht, L.P. Reagan // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2018. – Vol.49. – P. 31-42.

271. Maercker, A. Development of the new CPTSD diagnosis for ICD-11 / A. Maercker. – Text: electronic // *Borderline personality disorder and emotion dysregulation*. – 2021. – Vol.8, №1. – URL: <https://bpded.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40479-021-00148-8> (дата обращения: 01.07.2021)

272. Maier, S.F. Role of the medial prefrontal cortex in coping and resilience / S.F. Maier, L.R. Watkins // *Brain research*. – 2010. – Vol.1355. – P. 52-60.

273. Manukhina, E.B. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats / E.B. Manukhina, V.E. Tseilikman, O.B. Tseilikman [et al.] // *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. – 2018. – Vol.125, №3. – P. 931-937.

274. Matsumoto, M. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals / M. Matsumoto, O. Hikosaka // *Nature*. – 2009. – Vol.459, №7248. – P. 837-841.

275. McDevitt, R.A. Regulation of dorsal raphe nucleus function by serotonin autoreceptors: a behavioral perspective / R.A. McDevitt, J.F. Neumaier // *Journal of chemical neuroanatomy*. – 2011. – Vol.41, №4. – P. 234-246.

276. McEwen, B.S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain / B.S. McEwen // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2006. – Vol.8, №4. – P. 367-381.

277. McEwen, B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain / B.S. McEwen // *Physiological reviews*. – 2007. – Vol.87, №3. – P. 873-904.

278. McEwen, B.S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress / B.S. McEwen. – Text: electronic // *Chronic Stress* (Thousand Oaks, Calif.). – 2017. – Vol.1. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2470547017692328?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения: 01.07.2021).

279. McGregor, I.S. Not all 'predator odors' are equal: cat odor but not 2,4,5 trimethylthiazoline (TMT; fox odor) elicits specific defensive behaviours in rats / I.S. McGregor, L. Schrama, P. Ambermoon, R.A. Dielenberg // *Behavioural brain research*. – 2002. – Vol.129. – P. 1-16.

280. Meerson, F.Z. Induction of adaptation to stress in rats by repeated transcranial electrostimulation / F.Z. Meerson, M.G. Pshennikova, B.A. Kuznetsova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 1994. – Vol.117, №1. – P. 12-14.

281. Meewisse, M.-L. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults / M.-L. Meewisse, J.B. Reitsma, G.-J. De Vries [et al.] // *The British journal of psychiatry*. – 2007. – Vol.191. – P. 387-392.

282. Mehta, D. Using polymorphisms in FKBP5 to define biologically distinct subtypes of posttraumatic stress disorder: evidence from endocrine and gene expression studies / D. Mehta, M. Gonik, T. Klengel [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 2011. – Vol.68, №9. – P. 901-910.

283. Mejías-Aponte, C.A. Adrenergic and noradrenergic innervation of the midbrain ventral tegmental area and retrorubral field: prominent inputs from medullary

homeostatic centers / C.A. Mejías-Aponte, C. Drouin, G. Aston-Jones // *The Journal of neuroscience*. – 2009. – Vol.29, №11. – P. 3613-3626.

284. Meng, L.B. Chronic stress: a crucial promoter of cell apoptosis in atherosclerosis / L.B. Meng, M.J. Shan, Z.M. Yu [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of international medical research*. – 2020. – Vol.48, №1. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060518814606?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения : 01.07.2021).

285. Mezey, E. Direct stimulation of beta 2 adrenergic receptors in rat anterior pituitary induces the release of adrenocorticotropin in vivo / E. Mezey, T.D. Reisine, M. Palkovits [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1983. – Vol.80. – P. 6728-3671.

286. Mezey, G. Usefulness and validity of post-traumatic stress disorder as a psychiatric category / G. Mezey, I. Robbins // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2001. – Vol.323. – P. 561-563.

287. Michopoulos, V. Posttraumatic stress disorder: A metabolic disorder in disguise? / V. Michopoulos, A. Vester, G. Neigh // *Experimental neurology*. – 2016. – Vol.284. – P. 220-229.13.

288. Milad, M.R. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction / M.R. Milad, G.J. Quirk // *Nature*. – 2002. – Vol.420, №6911. – P. 70-74.

289. Milad, M.R. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study / M.R. Milad, S.P. Orr, N.B. Lasko [et al.] // *Journal of psychiatric research*. – 2008. – Vol.42. – P. 515-520.

290. Millan, M.J. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy / M.J. Millan, Y. Agid, M. Brüne [et al.] // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2012. – Vol.11, №2. – P. 141-168.

291. Miller, M.W. Oxidative stress, inflammation, and neuroprogression in chronic PTSD / M.W. Miller, A.P. Lin, E.J. Wolf, D.R. Miller // *Harvard review of psychiatry*. – 2018. – Vol.26. – P. 57-69.

292. Miner, L.H. Chronic stress increases the plasmalemmal distribution of the norepinephrine transporter and the coexpression of tyrosine hydroxylase in norepinephrine axons in the prefrontal cortex / L.H. Miner, H.P. Jedema, F.W. Moore [et al.] // *The Journal of neuroscience*. – 2006. – Vol.26, №5. – P. 1571-1578.
293. Mitani, F. A novel cell layer without corticosteroid-synthesizing enzymes in rat adrenal cortex: histochemical detection and possible physiological role / F. Mitani, H. Suzuki, J. Hata [et al.] // *Endocrinology*. – 1994. – Vol.135, №1. – P. 431-438.
294. Mitani, F. Development of functional zonation in the rat adrenal cortex / F. Mitani, K. Mukai, H. Miyamoto [et al.] // *Endocrinology*. – 1999. – Vol.140, №7. – P. 3342-3353.
295. Miyamoto, H. Studies on cytogenesis in adult rat adrenal cortex: circadian and zonal variations and their modulation by adrenocorticotrophic hormone / H. Miyamoto, F. Mitani, K. Mukai [et al.] // *Journal of biochemistry*. – 1999. – Vol.126, №6. – P. 1175-1183.
296. Møller, L. Traumatic experiences, ICD-11 PTSD, ICD-11 complex PTSD, and the overlap with ICD-10 diagnoses / L. Møller, M. Augsburger, A. Elklit [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2020. – Vol.141, №5. – P. 421-431.
297. Monier, S. Signals for the incorporation and orientation of cytochrome P450 in the endoplasmic reticulum membrane / S. Monier, P. Van Luc, G. Kreibich [et al.] // *The Journal of cell biology*. – 1988. – Vol.107, №2. – P. 457-470.
298. Moore, S.R. Neurobehavioral foundation of environmental reactivity / S.R. Moore, R.A. Depue // *Psychological bulletin*. – 2016. – Vol.142, №2. – P. 107-164.
299. Moreno-Rius, J. The cerebellum in fear and anxiety-related disorders / J. Moreno-Rius // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2018. – Vol.85. – P. 23-32.
300. Morgan, C.A. 3rd. Yohimbine-facilitated acoustic startle reflex in humans / C.A. Morgan 3rd, S.M. Southwick, C. Grillon [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1993. – Vol.110, №3. – P. 342-346.

301. Morina, N. War and bereavement: consequences for mental and physical distress / N. Morina, U. von Lersner, H.G. Prigerson. – Text: electronic // PLoS One. – 2011. – Vol.6. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022140> (дата обращения: 02.07.2021).

302. Morina, N. Trauma exposure and the mediating role of posttraumatic stress on somatic symptoms in civilian war victims / N. Morina, U. Schnyder, R. Klaghofer [et al.]. – Text: electronic // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol.18, №1. – URL: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1680-4> (дата обращения : 07.02.2021).

303. Moron, J.A. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines / J.A. Moron, A. Brockington, R.A. Wise [et al.] // The Journal of neuroscience. – 2002. – Vol.22, №2. – P. 389.

304. Morton, N.M. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice / N.M. Morton, J.M. Paterson, H. Masuzaki [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol.53. – P. 931-938.

305. Mustian, K.M. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis / K.M. Mustian, C.M. Alfano, C. Heckler [et al.] // JAMA oncology. – 2017. – Vol.3, №7. – P. 961-968.

306. Myers, B. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: Implications for the energetics of stress / B. Myers, J.M. McKlveen, J.P. Herman [et al.] // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2014. – Vol.35. – P. 180-196.

307. Naegeli, C. Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder / C. Naegeli, T. Zeffiro, M. Piccirelli [et al.] // Biological psychiatry. – 2018. – Vol.83, №3. – P. 254-262.

308. Nautiyal, K.M. A Lack of Serotonin 1B Autoreceptors Results in Decreased Anxiety and Depression-Related Behaviors / K.M. Nautiyal, L. Tritschler, S.E. Ahmari [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol.41, №12. – P. 2941-2950.

309. Nemeroff, C.B. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims / C.B. Nemeroff, M.J. Owens, G. Bissette [et al.] // Archives of general psychiatry. – 1988. – Vol.45, №6. – P. 577-579.
310. Nes, L.S. Conceptualizing coping: optimism as a case study / L.S. Nes, S.Z. Segerstrom // Social and Personality Psychology. – 2008. – Vol.2, №6. – P. 2125-2140.
311. Neumeister, A. The endocannabinoid system provides an avenue for evidence-based treatment development for PTSD / A. Neumeister // Depression and Anxiety. – 2013. – Vol.30, №2. – P. 93-96.
312. Nguyen, P.V. Noradrenergic Regulation of Hippocampus-Dependent Memory / P.V. Nguyen, S.A. Connor // Central nervous system agents in medicinal chemistry. – 2019. – Vol.19, №3. – P. 187-196.
313. Niki, E. Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress? / E. Niki // Archives of biochemistry and biophysics. – 2016. – Vol.595. – P. 19-24.
314. Nikolaus, S. Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders--results from in vivo imaging studies / S. Nikolaus, C. Antke, M. Beu, H.W. Müller // Reviews in the neurosciences. – 2010. – Vol.21, №2. – P. 119-139.
315. Nikolova, Y.S. Beyond genotype: serotonin transporter epigenetic modification predicts human brain function / Y.S. Nikolova, K.C. Koenen, S. Galea [et al.] // Nature neuroscience. – 2014. – Vol. 17, №9. – P. 1153-1155.
316. Oades, R.D. Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity / R.D. Oades, G.M. Halliday // Brain research. – 1987. – Vol.12. – P. 117-165.
317. Odermatt, A. Why is 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 facing the endoplasmic reticulum lumen? Physiological relevance of the membrane topology of 11beta-HSD1 / A. Odermatt, A.G. Atanasov, Z. Balazs [et al.] // Molecular and cellular endocrinology. – 2006. – Vol.248, №1-2. – P. 15-23.

318. O'Donnell, T. Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder / T. O'Donnell, K.M. Hegadoren, N.C. Coupland // *Neuropsychobiology*. – 2004. – Vol.50. – P. 273-283.

319. O'Donovan, A. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder / A. O'Donovan, B.E. Cohen, K.H. Seal [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2015. – Vol.77. – P. 365-374.

320. O'Donovan, A. Current posttraumatic stress disorder and exaggerated threat sensitivity associated with elevated inflammation in the Mind Your Heart Study / A. O'Donovan, A.J. Ahmadian, T.C. Neylan [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2017. – Vol.60. – P. 198-205.

321. Olson, V.G. The role of norepinephrine in differential response to stress in an animal model of posttraumatic stress disorder / V.G. Olson, H.R. Rockett, R.K. Reh [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2011. – Vol.70, №5. – P. 441-448.

322. Ono, Y. Active coping with stress suppresses glucose metabolism in the rat hypothalamus / Y. Ono, H.C. Lin, K.Y. Tzen [et al.] // *Stress*. – 2012. – Vol.15, №2. – P. 207-217.

323. Oquendo, M.A. Brain serotonin transporter binding in depressed patients with bipolar disorder using positron emission tomography / M.A. Oquendo, R.S. Hastings, Y.Y. Huang [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 2007. – Vol.64, №2. – P. 201-208.

324. Osborne, D.M. The neuroenergetics of stress hormones in the hippocampus and implications for memory / D.M. Osborne, J. Pearson-Leary, E.C. McNay. – Text: electronic // *Frontiers in neuroscience*. – 2015. – Vol.9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2015.00164/full> (дата обращения: 02.07.2021).

325. Osório, C. Adapting to stress: Understanding the neurobiology of resilience / C. Osório, T. Probert, E. Jones [et al.] // *Behavioral medicine (Washington, D.C.)*. – 2017. – Vol.43. – P. 307-322.

326. Osterlund, C.D. Glucocorticoid Fast Feedback Inhibition of Stress-Induced ACTH Secretion in the Male Rat: Rate Independence and Stress-State Resistance / C.D.

Osterlund, M. Rodriguez-Santiago, E.R. Woodruff [et al.] // *Endocrinology*. – 2016. – Vol.157, №7. – P. 2785-2798.

327. Pacella, M.L. Avoidant coping as a mediator between peritraumatic dissociation and posttraumatic stress disorder symptoms / M.L. Pacella, L. Irish, S.A. Ostrowski [et al.] // *Journal of traumatic stress*. – 2011. – Vol.24, №3. – P. 317-325.

328. Pal'chikova, N.A. Effects of Intraperitoneal Administration of Mifepristone on Glucocorticoid Status of Experimental Animals / N.A. Pal'chikova, N.V. Kuznetsova, V.G. Selyatitskaya [et al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2016. – Vol.161, №2. – P. 257-260.

329. Palmer, B.W. Is post-traumatic stress disorder associated with premature senescence? A review of the literature / B.W. Palmer, C.A. Eidt, S. Aailaboyina [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2015. – Vol.23. – P. 709-725.

330. Panettieri, R.A. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View / R.A. Panettieri, D. Schaafsma, Y. Amrani [et al.] // *Trends in pharmacological sciences*. – 2019. – Vol.40, №1. – P. 38-49.

331. Papageorgiou, A. Stimulation of growth hormone release by 5-hydroxytryptamine (5-HT) in cultured rat anterior pituitary cell aggregates: evidence for mediation by 5-HT_{2B}, 5-HT₇, 5-HT_{1B}, and ketanserin-sensitive receptors / A. Papageorgiou, C. Deneff // *Endocrinology*. – 2007. – Vol.148. – P. 4509-4522.

332. Papageorgiou, G.K. Mesolimbic Dopamine Encodes Prediction Errors in a State-Dependent Manner / G.K. Papageorgiou, M. Baudonnat, F. Cucca, M.E. Walton // *Cell reports*. – 2016. – Vol.15, №2. – P. 221-228.

333. Park, H.J. IL-4 Inhibits IL-1 β -Induced Depressive-Like Behavior and Central Neurotransmitter Alterations / H.J. Park, H.S. Shim, K. An [et al.]. – Text: electronic // *Mediators of inflammation*. – 2015. – Vol.2015. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/941413/> (дата обращения: 02.07.2021).

334. Parmentier, J.H. Interleukin 1 beta and interleukin 6 repress clofibrilic acid induction of different P450 isoforms in cultured foetal rat hepatocytes / J.H. Parmentier, A.M. Batt, P. Kremers // *Xenobiotica*. – 1996. – Vol.26, №11. – P. 1181-1193.

335. Parsey, R.V. Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes / R.V. Parsey, R.S. Hastings, M.A. Oquendo [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 2006. – Vol.163, №1. – P. 52-58.

336. Pascussi, J.M. The tangle of nuclear receptors that controls xenobiotic metabolism and transport: crosstalk and consequences / J.M. Pascussi, S. Gerbal-Chaloin, C. Duret [et al.] // *Annual review of pharmacology and toxicology*. – 2008. – Vol.48. – P. 1-32.

337. Patriquin, M.A. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress / M.A. Patriquin, S.J. Mathew. – Text: electronic // *Chronic Stress* (Thousand Oaks, Calif.). – 2017. – Vol.1. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2470547017703993?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения: 02.07.2021).

338. Paxinos, G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th edition. – San Diego : Academic Press, 2007. – 456 p.

339. Pérez, J.H. Tissue-specific expression of 11 β -HSD and its effects on plasma corticosterone during the stress response / J.H. Pérez, R.E. Swanson, H.J. Lau [et al.]. – Text: electronic // *The Journal of experimental biology*. – 2020. – Vol.223, pt.1. – URL: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/tissue-specific-expression-of-11bhsd-and-its-effects-on-plasma-co> (дата обращения : 05.07.2021).

340. Pervanidou, P. Early Life Stress and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder / P. Pervanidou, G. Makris, G. Chrousos, A. Agorastos. – Text: electronic // *Brain sciences*. – 2020. – Vol.10, №3. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/3/169> (дата обращения : 05.07.2021).

341. Peskind, E.R. Prazosin reduces trauma-related nightmares in older men with chronic posttraumatic stress disorder / E.R. Peskind, L.T. Bonner, D.J. Hoff, M.A. Raskind // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2003. – Vol.16, №3. – P. 165-171.

342. Peyron, C. Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods / C. Peyron, J.M. Petit, C. Rampon [et al.] // *Neuroscience*. – 1998. – Vol.82, №2. – P. 443-468.

343. Phillips, D.M. Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase in rat testis / D.M. Phillips, V. Lakshmi, C. Monder // *Endocrinology*. – 1989. – Vol.125. – P. 209-216.

344. Pietrzak, R.H. Association of posttraumatic stress disorder with reduced in vivo norepinephrine transporter availability in the locus coeruleus / R.H. Pietrzak, J.D. Gallezot, Y.S. Ding [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol.70, №11. – P. 1199-1205.

345. Pignatelli, D. Proliferation of capsular stem cells induced by ACTH in the rat adrenal cortex / D. Pignatelli, J. Ferreira, P. Vendeira [et al.] // *Endocrine research*. – 2002. – Vol.28, №4. – P. 683-691.

346. Piras, G. Effects of chronic antidepressant treatments in a putative genetic model of vulnerability (Roman low-avoidance rats) and resistance (Roman high-avoidance rats) to stress-induced depression / G. Piras, M.A. Piludu, O. Giorgi [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2014. – Vol.231, №1. – P. 43-53.

347. Piroli, G.G. Corticosterone impairs insulin-stimulated translocation of GLUT4 in the rat hippocampus / G.G. Piroli, C.A. Grillo, L.R. Reznikov [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2007. – Vol.85, №2. – P. 71-80.

348. Pitman, R.K. Biological studies of post-traumatic stress disorder / R.K. Pitman, A.M. Rasmusson, K.C. Koenen [et al.] // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2012. – Vol.13, №11. – P. 769-787.

349. Pozzi, D. The hypothalamic-LC-PFC axis: a new "ace" in the brain for fast-behavioral stress response / D. Pozzi, M. Matteoli. – Text: electronic // *The EMBO journal*. – 2018. – Vol.37, №21. – URL: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emboj.2018100702> (дата обращения: 05.07.2021).

350. Prough, R.A. Hormonal regulation of hepatic enzymes involved in foreign compound metabolism / R.A. Prough, M.W. Linder, J.A. Pinaren, [et al.] // *FASEB journal*. – 1996. – Vol.10. – P. 1369-1377.

351. Puglisi-Allegra, S. Serotonin and stress coping / S. Puglisi-Allegra, D. Andolina // *Behavioural brain research*. – 2015. – Vol.277. – P. 58-67.
352. Puig, M.V. Serotonin and prefrontal cortex function: neurons, networks, and circuits / M.V. Puig, A.T. Gullledge // *Molecular neurobiology*. – 2011. – Vol.44, №3. – P. 449-464.
353. Qiu, G. Neuroprotection provided by dietary restriction in rats is further enhanced by reducing glucocorticoids / G. Qiu, E.L. Spangler, R. Wan [et al.] // *Neurobiology of aging*. – 2012. – Vol.33, №10. – P. 2398-2410.
354. Quatrochi, L.C. CYP3A regulation: from pharmacology to nuclear receptors / L.C. Quatrochi, P.S. Guzelian // *Drug metabolism and disposition : the biological fate of chemicals*. – 2001. – Vol.29. – P. 615- 622.
355. Rakesh, G. Resilience as a translational endpoint in the treatment of PTSD / G. Rakesh, R.A. Morey, A.S. Zannas [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2019. – Vol.24, №9. – P. 1268-1283.
356. Ramboz, S. Serotonin receptor 1A knockout: An animal model of anxiety-related disorder / S. Ramboz, R. Oosting, D.A. Amara [et al.] // *Proceedings of National Academy of Sciences USA*. – 1998. – Vol.95, №24. – P. 14476-14481.
357. Ramos, B.P. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex / B.P. Ramos, A.F. Arnsten // *Pharmacology & therapeutics*. – 2007. – Vol.113, №3. – P. 523-536.
358. Ran, X. Distribution of D1 and D2 receptor- immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the rat / X. Ran, Y. Yang, Y. Meng [et al.] // *Journal of chemical neuroanatomy*. – 2019. – Vol.98. – P. 97-103.
359. Raskind, M.A. The alpha1-adrenergic antagonist prazosin ameliorates combat trauma nightmares in veterans with posttraumatic stress disorder: a report of 4 cases / M.A. Raskind, D.J. Dobie, E.D. Kanter [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2000. – Vol.61, №2. – P. 129-133.
360. Rasmusson, A.M. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD / A.M. Rasmusson, R.L. Hauger, C.A. Morgan [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2000. – Vol.47, №6. – P. 526-539.

361. Reichardt, H.M. Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor / H.M. Reichardt, J.P. Tuckermann, M. Göttlicher [etal.] // *The EMBO journal*. – 2001. – Vol.20, №24. – P. 7168-7173.
362. Reul, J.M. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation / J.M. Reul, E.R. de Kloet // *Endocrinology*. – 1985. – Vol.117, №6. – P. 2505-2511.
363. Reul, J.M. Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis / J.M. Reul, E.R. de Kloet // *Journal of steroid biochemistry*. – 1986. – Vol.24, №1. – P. 269-272.
364. Riske, L. Lactate in the brain: an update on its relevance to brain energy, neurons, glia and panic disorder / L. Riske, R.K. Thomas, G.B. Baker, S.M. Dursun // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2017. – Vol.7, №2. – P. 85-89.
365. Robles-García, R. Posttraumatic stress disorder in urban women / R. Robles-García, A. Fresán, M. Yoldi // *Current opinion in psychiatry*. – 2020. – Vol.33, №3. – P. 245-249.
366. Ronzoni, G. Enhanced noradrenergic activity in the amygdala contributes to hyperarousal in an animal model of PTSD / G. Ronzoni, A. Del Arco, F. Mora, G. Segovia // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – Vol.70. – P. 1-9.
367. Roozendaal, B. The role of the central amygdala in stress and adaption / B. Roozendaal, J.M. Koolhaas, B. Bohus // *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*. – 1997. – Vol.640. – P. 51-54.
368. Roozendaal, B. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation / B. Roozendaal, K.L. Brunson, B.L. Holloway [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – Vol.99. – P. 13908-13913.
369. Rosenkranz, J.A. Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during pavlovian conditioning / J.A. Rosenkranz, A.A. Grace // *Nature*. – 2002. – Vol.417. – P. 282-287.

370. Roth, S. Approach, avoidance, and coping with stress / S. Roth, L.J. Cohen // *American Psychologist*. – 1986. – Vol.41. – P. 813-819.
371. Rusnak, M. Effect of novel stressors on gene expression of tyrosine hydroxylase and monoamine transporters in brainstem noradrenergic neurons of long-term repeatedly immobilized rats / M. Rusnak, R. Kvetnansky, J. Jelokova [et al.] // *Brain research*. – 2001. – Vol.899, №1-2. – P. 20-35.
372. Russo, S.J. Neurobiology of resilience / S.J. Russo, J.W. Murrough, M.H. Han [et al.] // *Nature neuroscience*. – 2012. – Vol.15, №11. – P. 1475-1484.
373. Rustad, J. Cancer and post-traumatic stress disorder: diagnosis, pathogenesis and treatment considerations / J.K. Rustad, D. David, M.B. Currier // *Palliative & supportive care*. – 2012. – Vol.10, №3. – P. 213-223.
374. Rutherford, K.J. Isolation and characterization of a feline-containing peptide from the blood of the domestic cat (*Felis catus*) / K.J. Rutherford, S.M. Rutherford, P.J. Moughan [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2002. – Vol.277, №1. – P. 114-119.
375. Rutter, M. Implications of resilience concepts for scientific understanding / M. Rutter // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol.1094. – P. 1-12.
376. Rysz, M. Damage to the Brain Serotonergic System Increases the Expression of Liver Cytochrome P450 / M. Rysz, E. Bromek, A. Haduch [et al.] // *Drug metabolism and disposition : the biological fate of chemicals*. – 2015. – Vol.43, №9. – P. 1345-1352.
377. Rysz, M. Activation of brain serotonergic system by repeated intracerebral administration of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) decreases the expression and activity of liver cytochrome P450 / M. Rysz, E. Bromek, W.A. Daniel // *Biochemical pharmacology*. – 2016. – Vol.99. – P.113-122.
378. Sadakierska-Chudy, A. The role of brain noradrenergic system in the regulation of liver cytochrome P450 expression / A. Sadakierska-Chudy, A. Haduch, M. Rysz [et al.] // *Biochemical pharmacology*. – 2013. – Vol.86, №6. – P. 800-807.

379. Samuels, E.R. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organization / E.R. Samuels, E. Szabadi // *Current neuropharmacology*. – 2008. – Vol.6, №3. – P. 235-253.

380. Santiago, P.N. A systematic review of PTSD prevalence and trajectories in DSM-5 defined trauma exposed populations: intentional and non-intentional traumatic events / P.N. Santiago, R.J. Ursano, C.L. Gray [et al.]. – Text: electronic // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059236> (дата обращения : 05.07.2021).

381. Sapolsky, R.M. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions / R.M. Sapolsky, L.M. Romero, A.U. Munck // *Endocrine reviews*. – 2000. – Vol.21, №1. – P. 55-89.

382. Sarapultsev, A. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation / A. Sarapultsev, P. Sarapultsev, E. Dremencov [et al.] // *Stress*. – 2020. – Vol.23, №6. – P. 651-661.

383. Sazonova, M.A. Some Molecular and Cellular Stress Mechanisms Associated with Neurodegenerative Diseases and Atherosclerosis / M.A. Sazonova, V.V. Sinyov, A.I. Ryzhkova [et al.]. – Text: electronic // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol.22, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/699> (дата обращения : 05.07.2021).

384. Scapagnini, U. Role of brain norepinephrine and serotonin in the tonic and phasic regulation of hypothalamic hypophyseal adrenal axis / U. Scapagnini, P. Preziosi // *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*. – 1972. – Vol.196, suppl.196. – P. 205.

385. Schlenger, W.E. Psychological reactions to terrorist attacks: findings from the National Study of Americans' Reactions to September 11 / W.E. Schlenger, J.M. Caddell, L. Ebert [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol.288. – P. 581-588.

386. Schultz, W. Updating dopamine reward signals / W. Schultz // *Current opinion in neurobiology*. – 2013. – Vol.23, №2. – P. 229-238.

387. Schurr, A. Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? / A. Schurr, B.M. Rigor // *Developmental neuroscience*. – 1998. – Vol.20, №4-5. – P. 348-357.

388. Schwabe, L. Chronic stress modulates the use of spatial and stimulus-response learning strategies in mice and man / L. Schwabe, S. Dalm, H. Schächinger, M.S. Oitzl // *Neurobiology of learning and memory*. – 2008. – Vol.90, №3. – P. 495-503.

389. Schwabe, L. Stress modulates the engagement of multiple memory systems in classification learning / L. Schwabe, O.T. Wolf // *The Journal of neuroscience*. – 2012. – Vol.32, №32. – P. 11042-11049.

390. Schwarting, R.K. Relationship between anxiety and serotonin in the ventral striatum / R.K. Schwarting, C.M. Thiel, C.P. Müller, J.P. Huston // *Neuroreport*. – 1998. – Vol.9, №6. – P. 1025-1029.

391. Seckl, J.R. Minireview: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1— a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action / J.R. Seckl, B.R. Walker // *Endocrinology*. – 2001. – Vol.142, №4. – P. 1371-1376.

392. Sérée, E. Modulation of MDR1 and CYP3A expression by dexamethasone: evidence for an inverse regulation in adrenals / E. Sérée, P.H. Villard, A. Hevér [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1998. – Vol.252, №2. – P. 392-395.

393. Sherin, J.E. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma / J.E. Sherin, C.B. Nemeroff // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2011. – Vol.13, №3. – P. 263-278.

394. Sheth, C. Chronic Stress in Adolescents and Its Neurobiological and Psychopathological Consequences: An RDoC Perspective / C. Sheth, E. McGlade, D.Y. Todd. – Text: electronic // *Chronic Stress* (Thousand Oaks, Calif.). – 2017. – Vol.1. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2470547017715645?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения : 05.07.2021).

395. Shimada, T. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians / T. Shimada, H. Yamazaki, M. Mimura [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1994. – Vol.270, №1. – P. 414-423.

396. Shin, L.M. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD / L.M. Shin, S.L. Rauch, R.K. Pitman // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol.1071. – P. 67-79.

397. Si, M.Y. Psychological impact of COVID-19 on medical care workers in China / M.Y. Si, X.Y. Su, Y. Jiang [et al.]. – Text: electronic // *Infectious diseases of poverty*. – 2020. – Vol.9, №1. – URL: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00724-0> (дата обращения : 05.07.2021).

398. Sikharulidze, G. Post-traumatic stress disorder and comorbidity: the role of mediation and relation between ptsd and somatic complaints in mental health management / G. Sikharulidze, N. van Geloven, N. Gugushvili [et al.]. – Text: electronic // *Georgian medical news*. – 2018. – Issue. – P. 98-105.

399. Sim, K. Severe acute respiratory syndrome-related psychiatric and posttraumatic morbidities and coping responses in medical staff within a primary health care setting in Singapore / K. Sim, P.N. Chong, Y.H. Chan, W.S. Soon // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2004. – Vol.65, №8. – P. 1120-1127.

400. Simon, H. Efferents and afferents of the ventral tegmental-A10 region studied after local injection of [3H] leucine and horseradish peroxidase / H. Simon, M. Le Moal, A. Calas // *Brain research*. – 1979. – Vol.178. – P. 17-40.

401. Skórzewska, A. Individual susceptibility or resistance to posttraumatic stress disorder-like behaviours / A. Skórzewska, M. Lehner, A. Wisłowska-Stanek [et al.]. – Text: electronic // *Behavioural brain research*. – 2020. – Vol.386. – URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432820302904?via%3Dihub>
(дата обращения: 15.06.2021).

402. Slotkin, T.A. Critical prenatal and postnatal periods for persistent effects of dexamethasone on serotonergic and dopaminergic systems / T.A. Slotkin, M.L. Kreider, C.A. Tate, F.J. Seidler // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol.31. – P. 904-911.

403. Smith, R.E. Localization of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in human epithelial tissues / R.E. Smith, J.A. Maguire, A.N. Stein-Oakley [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1996. – Vol.81. – P. 3244-3248.

404. Soga, T. Genetic and Epigenetic Consequence of Early-Life Social Stress on Depression: Role of Serotonin-Associated Genes / T. Soga, C.H. Teo, I. Parhar. – Text: electronic // *Frontiers in genetics*. – 2021. – Vol.11. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.601868/full> (дата обращения : 05.07.2021).

405. Song, H. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study / H. Song, F. Fang, F.K. Arnberg [et al.]. – Text: electronic // *BMJ*. – 2019. – Vol.365. – URL : <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l1255.long> (дата обращения : 05.07.2021).

406. Southwick, S.M. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder / S.M. Southwick, J.H. Krystal, C.A. Morgan [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 1993. – Vol.50, №4. – P. 266-274.

407. Southwick, S.M. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder / S.M. Southwick, J.H. Krystal, J.D. Bremner [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 1997. – Vol.54. – P. 749-758.

408. Spencer, R.C. The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex / R.C. Spencer, D.M. Devilbiss, C.W. Berridge // *Biological psychiatry*. – 2015. – Vol.77, №11. – P. 940-950.

409. Spivak, B. Low platelet-poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat-related posttraumatic stress disorder / B. Spivak, Y. Vered, E. Graff [et al.] // *Biological psychiatry*. – 1999. – Vol.45, №7. – P. 840-845.

410. Stahl, S. Understanding pain in depression / S. Stahl, M. Briley // *Human psychopharmacology*. – 2004. – Vol.19, suppl.1. – P. S9-S13.

411. Stanke-Labesque, F. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment / F. Stanke-Labesque, E. Gautier-Veyret, S. Chhun, R. Guilhaumou. – Text: electronic // *Pharmacology & therapeutics*. – 2020. – Vol.215. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725820301571?via%3Dihub> (дата обращения: 05.07.2021).

412. Staples, L.G. Neural activation during cat odor-induced conditioned fear and 'trial 2' fear in rats / L.G. Staples, G.E. Hunt, J.L. Cornish, I.S. McGregor // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2005. – Vol.29. – P. 1265-1277.

413. Staples, L.G. Defensive responses of Wistar and Sprague-Dawley rats to cat odour and TMT / L.G. Staples, I.S. McGregor // *Behavioural brain research*. – 2006. – Vol.172, №2. – P. 351-354.

414. Steinberg, L.J. Cortisol Stress Response and in Vivo PET Imaging of Human Brain Serotonin 1A Receptor Binding / L.J. Steinberg, H. Rubin-Falcone, H.C. Galfalvy [et al.] // *The international journal of neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol.22, №5. – P. 329-338.

415. Stewart, P.M. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase / P.M. Stewart, Z.S. Krozowski // *Vitamins and hormones*. – 1999. – Vol.57. – P. 249-324.

416. Stranahan, A.M. Lowering corticosterone levels reinstates hippocampal brain-derived neurotrophic factor and Trkb expression without influencing deficits in hypothalamic brain-derived neurotrophic factor expression in leptin receptor-deficient mice / A.M. Stranahan, T.V. Arumugam, M.P. Mattson // *Neuroendocrinology*. – 2011. – Vol.93, №1. – P. 58-64.

417. Sullivan, G.M. Higher in vivo serotonin-1a binding in posttraumatic stress disorder: a PET study with [11C] WAY-100635 / G.M. Sullivan, R.T. Ogden, Y.Y. Huang [et al.] // *Depression and anxiety*. – 2013. – Vol.30, №3. – P. 197-206.

418. Suzuki, A. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation / A. Suzuki, S.A. Stern, O. Bozdagi [et al.] // *Cell*. – 2011. – Vol.144, №5. – P. 810-823.

419. Swanson, L.W. The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-beta-hydroxylase as a marker / L.W. Swanson, B.K. Hartman // *The Journal of comparative neurology*. – 1975. – Vol.163, №4. – P. 467-505.

420. Szabadi, E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system / E. Szabadi // *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. – 2013. – Vol.27, №8. – P. 659-693.

421. Taghva, A. Posttraumatic stress disorder: neurocircuitry and implications for potential deep brain stimulation / A. Taghva, C. Oluigbo, J. Corrigan, A.R. Rezai // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 2013. – Vol.91, №4. – P. 207-219.

422. Taylor, F.B. Daytime prazosin reduces psychological distress to trauma specific cues in civilian trauma posttraumatic stress disorder / F.B. Taylor, K. Lowe, C. Thompson [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2006. – Vol.59, №7. – P. 577-581.

423. Taylor, S.E. Coping resources, coping processes, and mental health / S.E. Taylor, A.L. Stanton // *Annual review of clinical psychology*. – 2007. – Vol.3. – P. 377-401.

424. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Diagnostic criteria for research / World Health Organization. – Text: electronic. – Geneva: World Health Organization, 1993. – URL: <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf> (дата обращения: 05.07.2021).

425. Thummel, K.E. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. / K.E. Thummel, G.R. Wilkinson // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 1998. – Vol.38, №1. – P. 389-430.

426. Tolin, D.F. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research / D.F. Tolin, E.B. Foa // *Psychological bulletin*. – 2006. – Vol.132. – P. 959-992.

427. Tomlinson, J.W. Cortisol metabolism and the role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase / J.W. Tomlinson, P.M. Stewart // Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism. – 2001. – Vol.15, №1. – P. 61-78.

428. Tomlinson, J.W. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response / J.W. Tomlinson, E.A. Walker, I.J. Bujalska [et al.] // Endocrine reviews. – 2004. – Vol.25, №5. – P. 831-866.

429. Tonsing, K.N. Assessing psychological distress in cancer patients: The use of distress thermometer in an outpatient cancer/hematology treatment center / K.N. Tonsing, M. Vungkhanching // Social work in health care. – 2018. – Vol.57, №2. – P. 126-136.

430. Torres, G.E. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function / G.E. Torres, R.R. Gainetdinov, M.G. Caron // Nature reviews. Neuroscience. – 2003. – Vol.4, №1. – P. 13-25.

431. Tsatsanis, C. The corticotropin-releasing factor (CRF) family of peptides as local modulators of adrenal function / C. Tsatsanis, E. Dermitzaki, M. Venihaki [et al.] // Cellular and molecular life sciences. – 2007. – Vol.64, №13. – P. 1638-1655.

432. Tseilikman, V.E. Glucocorticoid-Related Regulation of LPO in Brain Cortex during Anxiogenic Stress / V.E. Tseilikman, A.I. Sinitskii, O.B. Tseilikman [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2015. – Vol.159, №6. – P. 729-731.

433. Tseilikman, O.B. Predicting anxiety responses to halogenated glucocorticoid drugs using the hexobarbital sleep time test / O.B. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina [et al.] // Stress. – 2016. – Vol.19, №4. – P. 390-394.

434. Tseilikman, O.B. Adrenal insufficiency in rats after prolonged exposure to the predator cue: A new animal model of post-traumatic stress disorder / O.B. Tseilikman, M.S. Lapshin, M.V. Komelkova [et al.]. – Text: electronic // Psychoneuroendocrinology. – 2017. – Vol.83, suppl. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453017311058?via%3Dihub> (05.07.2021).

435. Tseilikman, V. Post-Traumatic Stress Disorder Chronification via Monoaminoxidase and Cortisol Metabolism / V. Tseilikman, E. Dremencov, E. Maslennikova [et al.] // *Hormone and metabolic research*. – 2019. – Vol.51, №9. – P. 618-622.

436. Tseilikman, V. High and low anxiety phenotypes in a rat model of complex post-traumatic stress disorder are associated with different alterations in regional brain monoamine neurotransmission / V. Tseilikman, M. Komelkova, M. Lapshin [et al.]. – Text: electronic // *Psychoneuroendocrinology*. – 2020. – Vol.117. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453020301104?via%3Dihub> (дата обращения : 01.07.2021).

437. Tye, K.M. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behavior / K.M. Tye, J.J. Mirzabekov, M.R. Warden [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol.493, №7433. – P. 537-541.

438. Uban, K.A. Basal regulation of HPA and dopamine systems is altered differentially in males and females by prenatal alcohol exposure and chronic variable stress / K.A. Uban, W.L. Comeau, L.A. Ellis [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol.38, №10. – P. 1953-1966.

439. Ullmann, E. From Allostatic Load to Allostatic State-An Endogenous Sympathetic Strategy to Deal With Chronic Anxiety and Stress? / E. Ullmann, S.W. Perry, J. Licinio [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2019. – Vol.13. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2019.00047/full> (дата обращения: 01.07.2021).

440. Ullmann, E. Offensive Behavior, Striatal Glutamate Metabolites, and Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress in Chronic Anxiety / E. Ullmann, G. Chrousos, S.W. Perry [et al.]. – Text: electronic // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol.21, №20. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7440> (дата обращения : 01.07.2021).

441. Vahabzadeh, A. Studies on the origin of rat hippocampal dihydroxyphenylacetic acid using microdialysis / A. Vahabzadeh, M. Fillenz // *Neuroscience letters*. – 1992. – Vol.136, №1. – P. 51-55.
442. Valentino, R.J. Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus: Linking stress coping and addiction / R.J. Valentino, I. Lucki, E. Van Bockstaele // *Brain research*. – 2010. – Vol.1314. – P. 29-37.
443. Van Eekelen, J.A. Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus / J.A. Van Eekelen, W. Jiang, E.R. De Kloet, M.C. Bohn // *Journal of neuroscience research*. – 1988. – Vol.21, №1. – P. 88-94.
444. Van Pett, K. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse / K. Van Pett, V. Viau, J.C. Bittencourt [et al.] // *The Journal of comparative neurology*. – 2000. – Vol.428. – P. 191-212.
445. Vasconcelos, M. Social defeat protocol and relevant biomarkers, implications for stress response physiology, drug abuse, mood disorders and individual stress vulnerability: a systematic review of the last decade / M. Vasconcelos, D.J. Stein, R.M. de Almeida // *Trends in psychiatry and psychotherapy*. – 2015. – Vol.37, №2. – P. 51-66.
446. Veenema, A.H. Genetic selection for coping style predicts stressor susceptibility / A.H. Veenema, O.C. Meijer, E.R. de Kloet, J.M. Koolhaas // *Journal of neuroendocrinology*. – 2003. – Vol.15, №3. – P. 256-267.
447. Veenema, A.H. Basal and stress-induced differences in HPA axis, 5-HT responsiveness, and hippocampal cell proliferation in two mouse lines / A.H. Veenema, J.M. Koolhaas, E.R. de Kloet // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2004. – Vol.1018. – P. 255-265.
448. Veenema, A.H. Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: a comparative study in mouse and rat selection lines / A.H. Veenema, I.D. Neumann // *Brain, behavior and evolution*. – 2007. – Vol.70, №4. – P. 274-285.
449. Verger, A. Involvement of the cerebellum in EMDR efficiency: a metabolic connectivity PET study in PTSD / A. Verger, P.F. Rousseau, E. Malbos [et

al.]. – Text: electronic // *European journal of psychotraumatology*. – 2020. – Vol.11, №1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473141/> (дата обращения : 01.07.2021).

450. Vermetten, E. Predicting future risk of PTSD / E. Vermetten, A.C. McFarlane // *Nature medicine*. – 2020. – Vol.26, №7. – P. 1012-1013.

451. Volkow, N.D. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction / N.D. Volkow, J.S. Fowler, G.J. Wang [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2009. – Vol.56, suppl.1. – P. 3-8.

452. Walczak, E.M. Regulation of the adrenocortical stem cell niche: implications for disease / E.M. Walczak, G.D. Hammer // *Nature reviews. Endocrinology*. – 2015. – Vol.11, №1. – P. 14-28.

453. Walker, E.F. Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study / E.F. Walker, H.D. Trotman, B.D. Pearce [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2013. – Vol.74, №6. – P. 410-417.

454. Waselus, M. Stress-induced redistribution of corticotropin-releasing factor receptor subtypes in the dorsal raphe nucleus / M. Waselus, C. Nazzaro, R.J. Valentino, E.J. Van Bockstaele // *Biological psychiatry*. – 2009. – Vol.66, №1. – P. 76-83.

455. Weele, C.M.V. Dopamine tunes prefrontal outputs to orchestrate aversive processing / C.M.V. Weele, C.A. Siciliano, K.M. Tye // *Brain research*. – 2019. – Vol.1713. – P. 16-31.

456. Weiner, R.I. Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion / R.I. Weiner, W.F. Ganong // *Physiological reviews*. – 1978. – Vol.58. – P. 905-976.

457. Wessa, M. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder / M. Wessa, N. Rohleder, C. Kirschbaum [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol.31. – P. 209-215.

458. Wilson, C.B. Predator exposure/psychosocial stress animal model of post-traumatic stress disorder modulates neurotransmitters in the rat hippocampus and prefrontal cortex / C.B. Wilson, P.J. Ebenezer, L.D. McLaughlin, J. Francis. – Text: electronic // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9, №2. – URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089104> (дата обращения: 01.07.2021).

459. Winter, H. Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder / H. Winter, E. Irle // *The American journal of psychiatry*. – 2004. – Vol.161. – P. 2194-2200.

460. Wirtz, P.H. Evidence for altered hypothalamus-pituitary-adrenal axis functioning in systemic hypertension: blunted cortisol response to awakening and lower negative feedback sensitivity / P.H. Wirtz, R. von Känel, L. Emini [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2007. – Vol.32, №5. – P. 430-436.

461. Wise, R.A. Dopamine, learning and motivation / R.A. Wise // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2004. – Vol.5, №6. – P. 483-494.

462. Wójcikowski, J. Identification of factors mediating the effects of the brain dopaminergic system on the expression of cytochrome P450 in the liver / J. Wójcikowski, W.A. Daniel // *Pharmacological reports*. – 2008. – Vol.60. – P. 966-971.

463. Wójcikowski, J. Regulation of liver cytochrome P450 by activation of brain dopaminergic system: physiological and pharmacological implications / J. Wójcikowski, K. Goembowska, W.A. Daniel // *Biochemical pharmacology*. – 2008. – Vol.76. – P. 258-267.

464. Wood, S.K. Cellular adaptations of dorsal raphe serotonin neurons associated with the development of active coping in response to social stress / S.K. Wood, X.Y. Zhang, B.A. Reyes [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2013. – Vol.73. – P. 1087-1094.

465. Wyrwoll, C.S. 11β -hydroxysteroid dehydrogenases and the brain: from zero to hero, a decade of progress / C.S. Wyrwoll, M.C. Holmes, J.R. Seckl // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2011. – Vol.32, №3. – P. 265-286.

466. Wu, P. The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk / P. Wu, Y. Fang, Z. Guan [et al.] // *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. – 2009. – Vol.54, №5. – P. 302-311.

467. Yang, J. Pregnane X receptor is required for interleukin-6-mediated down-regulation of cytochrome P450 3A4 in human hepatocytes / J. Yang, C. Hao, D. Yang [et al.] // *Toxicology letters*. – 2010. – Vol.197, №3. – P. 219-226.
468. Yao, B.C. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis / B.C. Yao, L.B. Meng, M.L. Hao [et al.] // *The Journal of international medical research*. – 2019. – Vol.47, №4. – P. 1429-1440.
469. Yehuda, R. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in post-traumatic stress disorder / R. Yehuda, E.L. Giller, S.M. Southwick [et al.] // *Biological psychiatry*. – 1991. – Vol.30. – P. 1031-1048.
470. Yehuda, R. Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder / R. Yehuda, L.J. Siever, M.H. Teicher [et al.] // *Biological psychiatry*. – 1998. – Vol.44. – P. 56-63.
471. Yehuda, R. Biology of posttraumatic stress disorder / R. Yehuda // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2001. – Vol.62, suppl.7. – P. 41-46.
472. Yehuda, R. The cortisol and glucocorticoid receptor response to low dose dexamethasone administration in aging combat veterans and holocaust survivors with and without posttraumatic stress disorder / R. Yehuda, S.L. Halligan, R. Grossman [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2002. – Vol.52, №5. – P. 393-403.
473. Yehuda, R. The ACTH response to dexamethasone in PTSD / R. Yehuda, J.A. Golier, S.L. Halligan [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 2004. – Vol.161. – P. 1397-1403.
474. Yehuda, R. Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD / R. Yehuda, J.A. Golier, S. Kaufman // *The American journal of psychiatry*. – 2005. – Vol.162, №5. – P. 998-1000.
475. Yehuda, R. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping / R. Yehuda, S. Brand, R.K. Yang // *Biological psychiatry*. – 2006. – Vol.59, №7. – P. 660-663.

476. Yehuda, R. Enduring effects of severe developmental adversity, including nutritional deprivation, on cortisol metabolism in aging Holocaust survivors / R. Yehuda, L.M. Bierer, R. Andrew [et al.] // *Journal of psychiatric research*. – 2009. – Vol.43, №9. – P. 877-883.

477. Yehuda, R. Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder / R. Yehuda // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2009. – Vol.1179. – P. 56-69.

478. Yehuda, R. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis / R. Yehuda, J. Seckl // *Endocrinology*. – 2011. – Vol.152, №12. – P. 4496-4503.

479. Yehuda, R. The use of biomarkers in the military: from theory to practice / R. Yehuda, T.C. Neylan, J.D. Flory, A.C. McFarlane // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol.38, №9. – P. 1912-1922.

480. Yohn, C.N. The role of 5-HT receptors in depression / C.N. Yohn, M.M. Gergues, B.A. Samuels. – Text: electronic // *Molecular brain*. – 2017. – Vol.10, №1. – URL: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-017-0306-y> (дата обращения: 01.07.2021).

481. Young, E.A. Increased circadian activation of the hypothalamic pituitary adrenal axis in depressed patients in the evening / E.A. Young, R.F. Haskett, L. Grunhaus [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 1994. – Vol.51. – P. 701-707.

482. Young, E.A. Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: an epidemiologic community study / E.A. Young, N. Breslau // *Archives of general psychiatry*. – 2004. – Vol.61, №4. – P. 394-401.

483. Yu, H. Coping style, social support and psychological distress in the general Chinese population in the early stages of the COVID-19 epidemic / H. Yu, M. Li, Z. Li [et al.]. – Text: electronic // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol.20, №1. – URL: <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02826-3> (дата обращения: 30.06.2021).

484. Yuan, T.F. Chronic stress impacts on olfactory system / T.F. Yuan, G. Hou, O. Arias-Carrion // *CNS & neurological disorders drug targets*. – 2015. – Vol.14, №4. – P. 486-491.
485. Zangrossi, Jr.H. Behavioral consequences in animal tests of anxiety and exploration of exposure to cat odor / Jr.H. Zangrossi, S.E. File // *Brain research bulletin*. – 1992. – Vol.29. – P. 381-388.
486. Zhang, J. Different baseline physical activity predicts susceptibility and resilience to chronic social defeat stress in mice: Involvement of dopamine neurons / J. Zhang, Z.X. He, Y.S. Qu [et al.] // *European neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol.45. – P. 15-28.
487. Zhao, K. Chronic stress increases dopamine levels in hippocampal dentate gyrus and impairs spatial learning and memory in rats / K. Zhao, P. Ren, M.Y. Li [et al.] // *Sheng Li Xue Bao*. – 2020. – Vol.72, №6. – P. 777-784.
488. Zhou, H.C. Activation of β 2-adrenoceptor enhances synaptic potentiation and behavioral memory via cAMP-PKA signaling in the medial prefrontal cortex of rats / H.C. Zhou, Y.Y. Sun, W. Cai [et al.] // *Learning & memory*. – 2013. – Vol.20, №5. – P. 274-284.
489. Zhou, S.F. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4 / S.F. Zhou // *Current drug metabolism*. – 2008. – Vol.9, №4. – P. 310-322.