

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОДЕЛЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА И ОСТРОМ СТРЕССЕ

© 2019 г. М. В. Кондашевская\*

*Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия*

*\*E-mail: marivladiko@mail.ru*

Поступила в редакцию 21.03.2019 г.

После доработки 22.04.2019 г.

Принята к публикации 09.05.2019 г.

Нейробиологические свойства процессов возбуждения и торможения ЦНС впервые выявляли при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) и остром предаторном стрессе у крыс линии Вистар, тестируя их в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Использование авторской модификации ПКЛ и регистрации расширенного спектра психоэмоциональных проявлений позволили установить при ПТСР и остром предаторном стрессе выраженную недостаточность в системе возбуждения и значительную избыточность в системе торможения. На примере острого предаторного стресса удалось показать, что процессы торможения изменяются/повреждаются в первую очередь и более значительно, чем возбуждения. Новое представление о возбuditельно-тормозных процессах, полученное при анализе совокупности общеорганизменных изменений – изменений поведения дает представление о функционировании ЦНС при стрессе и о потенциальных возможностях разработки концептуально новых стратегий лечения психоневрологических расстройств, связанных со стрессом.

*Ключевые слова:* посттравматическое стрессовое расстройство, приподнятый крестообразный лабиринт, психоэмоциональные проявления, возбуждение и торможение поведения

**DOI:** 10.1134/S0869813919070045

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — заболевание, являющееся распространенной реакцией на тяжелое травмирующее событие, которое проявляется в первую очередь повышением уровня невротизма, а также нарушением адаптивных физиологических процессов. Это заболевание включено в Международную классификацию болезней в группу тревожных расстройств и входит в пятерку самых часто встречающихся психологических патологий. В начале XXI века ПТСР представляет собой наиболее распространенную проблему психического здоровья во всем мире, от которой страдают миллионы людей. Для ПТСР характерны отсроченное начало после травматического события и внезапное, стремительное развитие симптомов [1].

В настоящее время клиницисты обращают внимание на крайне ограниченную эффективность стандартных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ПТСР. Отмечается, что случаи полной ремиссии относительно редки, распространено развитие побочных симптомов, высок риск ухудшения состояния [2, 3]. Вероятнее всего низкая эффективность применяемых лекарственных препаратов объясняется тем, что они были разработаны на основе клинических и доклиниче-

ских исследований, затрагивающих лишь отдельные звенья патогенеза ПТСР, рассматривающих многоплановую проблему разрозненно, на уровне той или иной ее “детали”, а не в совокупности изменений на уровне организма. Следовательно, существует серьезная необходимость в поиске надежной фармакотерапии ПТСР, которая будет работать через новые нейробиологические механизмы. В модельных экспериментах с варьированием разновидностей и режимов стрессовых воздействий открываются перспективы для исследования механизмов развития ПТСР, которые помогут понять, каким образом физиологический ответ на стрессор превращается в дизадаптивный путь, определить детерминанты адаптивной и дизадаптивной траектории реакции на стресс.

Цель данной работы – охарактеризовать с позиции совокупности общеорганизменных изменений возбуждительно-тормозные процессы поведения при моделировании посттравматического стрессового расстройства и острого предаторного стресса у половозрелых самцов крыс линии Вистар.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в осеннее-зимний период на 30 половозрелых самцах крыс линии Вистар (питомник Столбовая, исходная масса тела  $180 \pm 25$  г), содержащихся в отдельных клетках по 10 особей. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных, а также руководствовались “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных”, утвержденными на заседании биоэтической комиссии ФГБНУ “НИИ морфологии человека”.

Эксперименты проведены на 3-х группах животных ( $n = 30$ ): 1 группа ПТСР – крысы, у которых моделировали ПТСР, используя предаторный стресс (страх жертвы перед хищником), помещая их в условия воздействия запаха хищника (кошачьей мочи) на 10 мин ежедневно в течение 10 суток, с последующим восстановительным периодом в течение 14 суток; 2 группа – животные, у которых моделировали острый предаторный стресс (ОПС), подвергая аналогичному стрессу в течение 4 суток непосредственно перед выведением из эксперимента; 3 группа – интактные крысы. Была использована модификация модели предаторного стресса [4].

В конце эксперимента животных тестировали в “приподнятом крестообразном лабиринте” (ПКЛ) в модифицированном варианте [5, 6]. Для получения характеристик основных нервных процессов ЦНС проводили количественный анализ. *Длительность возбуждения (ДВ)* оценивали как среднее время непрерывной локомоторной активности (ЛА), в течение которого значения в пределах одной минуты не снижались более чем на 30%. *Длительность торможения (ДТ)* – средняя продолжительность минимальной ЛА, в течение которой ее значения не поднимались в пределах одной минуты более чем на 30%. *Сила возбуждения (СВ)* – ДВ, отнесенная ко всему времени опыта (600 с). *Сила торможения (СТ)* – отношение ДТ к ДВ. *Интенсивность возбуждения (ИВ)* – среднее число отсеков лабиринта, пройденных за период максимальной активности. *Интенсивность торможения (ИТ)* – среднее число пройденных отсеков лабиринта за период минимальной активности [7].

Для выявления поведенческих и психоэмоциональных проявлений в тесте ПКЛ регистрировали в течение 600 с: число заходов в открытые и закрытые рукава, время нахождения в них, локомоторную активность (ЛА – число зон, пересекаемых за 600 с), число и виды психоэмоциональных проявлений, разделенных на классы: контекстные (остановки, колебания в развилках, стойки), пассивно оборонительные (груминг, сидение, замирание, вокализация), активно оборонительные (грызение стенок и пола, чихание, отряхивание, стучание зубами, тик, испуг, выпрыгивание) [5, 6]. Для регистрации поведенческих и психоэмоциональных проявлений

применяли компьютерную программу Labyrinth (авторы Никольская К.А. и Осипов А.И.) [8].

В сыворотке крови при помощи микропланшетного иммуноферментного анализатора “ANTHOS 2010” (Австрия) оценивали уровень кортикостерона, используя иммуноферментные наборы “IBL” (Германия).

Проверку на нормальность полученных распределений определяли при помощи описательной статистики в программе Statistica 8.0 с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Было установлено, что эмпирическое распределение полученных нами данных отличается от нормального ( $D_n > 0.895$  (при  $\alpha = 0.05$ )). Для статистической обработки ненормальных распределений использовали непараметрический метод множественных сравнений Краскела–Уоллеса и критерий Манна–Уитни (U-тест). Результаты выражали как Me (Qн; Qв) – медиана, нижний и верхний квартили. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным  $p = 0.05$  при парном сравнении и  $p = 0.02$  – при сравнении трех групп.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение уровня кортикостерона в сыворотке крови экспериментальных групп продемонстрировало по сравнению с контролем [454.55 (297.71; 537.74) нмоль/л] значительное снижение этого гормона у крыс группы ПТСР [152.49 (102.44; 218.42) нмоль/л, ( $N = 12.96$ ;  $p = 0.001$ )] и повышение его у животных группы ОПС [807.81 (408.08; 1029.72) нмоль/л, ( $N = 14.45$ ;  $p = 0.001$ )].

При исследовании поведения крыс в ПКЛ было установлено, что при обоих режимах стрессирования (ПТСР и ОПС) снижалось число заходов в открытые рукава ( $N = 4.88$ ;  $p = 0.04$  и  $N = 9.74$ ;  $p = 0.04$  соответственно) и наблюдалось статистически значимое уменьшение времени нахождения в открытых рукавах ( $N = 7.62$ ;  $p = 0.001$  и  $N = 13.19$ ;  $p = 0.001$  соответственно) (табл. 1).

Количественная оценка психоэмоциональных реакций, разделенных на классы, позволила продемонстрировать нюансы проявлений поведения, входящих в понятие “тревожности/депрессивности”. В то время как по сравнению с контролем при моделировании ПТСР число контекстных реакций у крыс увеличилось в 1.5 раз ( $N = 9.82$ ;  $p = 0.002$ ), при ОПС оно оказалось сниженным в 1.2 раза ( $N = 6.71$ ;  $p = 0.02$ ). Установлено статистически значимое различие этих показателей между опытными группами ( $N = 10.11$ ;  $p = 0.002$  ПТСР–ОПС) (табл. 1). У обеих опытных групп выявлено значительное – почти в 3 раза по сравнению с контролем повышение числа пассивно оборонительных проявлений ( $N = 10.86$ ;  $p = 0.002$  и  $N = 11.37$ ;  $p = 0.001$  ПТСР и ОПС соответственно) (табл. 1), к которым, в частности, относятся реакции замирания. Данные реакции демонстрировали 10% интактных крыс, 70% животных с ПТСР и 30% – особой группы ОПС. Кроме того, у обеих экспериментальных групп отмечено повышенное количество проявлений, относящихся к классу активно оборонительных реакций ( $N = 9.59$ ;  $p = 0.001$  и  $N = 8.47$ ;  $p = 0.001$  ПТСР и ОПС соответственно) (табл. 1). По этому показателю значения крыс группы ПТСР превышали контрольные значения в 4.1 раз, а ОПС – в 2.9 раз, что указывает на статистически значимое различие между опытными группами ( $N = 6.17$ ;  $p = 0.02$  ПТСР–ОПС) (табл. 1). К примеру, к классу активно оборонительных реакций относятся выпрыгивания из пространства ПКЛ – активное избегание (не путать с падением), что было присуще 40% крыс группы ПТСР, тогда как ни среди животных группы ОПС, ни, тем более, группы контроля таких особей не обнаруживалось.

В результате анализа показателей основных нервных процессов ЦНС было установлено, что длительность возбуждения крыс группы ПТСР была резко сокращена ( $N = 8.82$ ;  $p = 0.001$ ), тогда как у животных группы ОПС не имела статистически

**Таблица 1.** Показатели поведения крыс Вистар в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) и основных свойств центральной нервной системы при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) и остром предаторном стрессе (ОПС) [Ме (Qн; Qв)]

Группы/Показатели	Контроль	ПТСР	ОПС
Число заходов в открытые рукава ПКЛ	9.50 (8.67; 10.01)	5.61 (3.33; 8.01)	4.01 (2.50; 6.33)
Время нахождения в открытых рукавах ПКЛ, с	181.51 (127.51; 243.33)	108.11* (40.01; 165.02)	82.01* (48.33; 125.03)
Число контекстных проявлений	19.47 (9.67; 24.33)	29.61* (20.50; 37.01)	16.57*# (11.01; 21.32)
Число пассивно оборонительных проявлений	0.66 (9.67; 1.01)	1.70* (0.93; 2.61)	1.94* (1.40; 2.80)
Число активно оборонительных проявлений	0.26 (0.09; 0.52)	1.05* (0.63; 1.58)	0.75*# (0.41; 1.08)
Длительность возбуждения, с	435.12 (240.09; 570.31)	209.19* (131.81; 335.11)	345.05 (170.22; 495.15)
Длительность торможения, с	74.07 (51.31; 152.11)	184.24* (78.31; 334.16)	180.09* (80.14; 275.37)
Сила возбуждения	0.83 (0.58; 0.81)	0.39* (0.31; 0.59)	0.54 (0.27; 0.78)
Сила торможения	0.36 (0.17; 0.51)	1.12* (0.41; 2.11)	0.75* (0.21; 1.38)
Интенсивность возбуждения, число зон	124.82 (86.12; 153.52)	62.81* (49.75; 98.32)	70.54* (70.67; 98.11)
Интенсивность торможения, число зон	17.31 (8.32; 27.22)	8.13* (6.1; 13.1)	5.5* (4.3; 9.7)

\* –  $p \leq 0.02$  статистически значимые различия по сравнению с контролем; # –  $p \leq 0.02$  ОПС по сравнению с ПТСР.

значимых отличий от контроля ( $N = 1.91$ ;  $p = 0.17$ ). В то же время, длительность торможения оказалась увеличенной в 2.5 раз у обеих опытных групп ( $N = 5.96$ ;  $p = 0.02$  и  $N = 6.79$ ;  $p = 0.01$  ПТСР и ОПС соответственно) (табл. 1). Такой же эффект был характерен и для значений силы торможения, которые были повышены в 3.1 раз у крыс группы ПТСР и в 2.1 раз – у особой группы ОПС ( $N = 7.62$ ;  $p = 0.02$  и  $N = 6.51$ ;  $p = 0.02$  ПТСР и ОПС соответственно) (табл. 1). Однако показатели силы возбуждения у этих групп вели себя по-разному: у животных ПТСР они снизились в 2.1 раз ( $N = 8.82$ ;  $p = 0.001$ ), а у крыс ОПС – не отличались от контроля ( $N = 2.94$ ;  $p = 0.09$ ) (табл. 1). Однонаправленность изменений значений интенсивности возбуждения и торможения была характерна для обеих опытных групп – наблюдалось значительное снижение как интенсивности возбуждения ( $N = 7.41$ ;  $p = 0.01$  и  $N = 6.81$ ;  $p = 0.02$  ПТСР и ОПС соответственно), так и интенсивности торможения ( $N = 6.31$ ;  $p = 0.01$  и  $N = 10.95$ ;  $p = 0.02$  ПТСР и ОПС соответственно) (табл. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прогресс в изучении патогенеза, профилактики и лечения ПТСР достигнут во многом благодаря моделированию этого расстройства на животных. В настоящее время модель предаторного стресса – страха жертвы (чаще всего грызуна) перед хищником (например, котом, или его запахом) считается наиболее адекватной психосоматическим признакам развития ПТСР и современным требованиям работы с экспериментальными животными. Данная модель является наиболее валидной, а поведение жертвы, грызуна, эволюционно закрепленным [4, 9]. Одним из компонентов подтверждения валидности нашей модели является снижение уровня

кортикостерона в сыворотке крови при ПТСР-подобном состоянии и повышение при остром стрессе, что признано характерным для этих условий [9–13].

При моделировании многих заболеваний и изучении влияния фармакологических препаратов, обычно анализируют поведение животных, так как оно релевантно представляет суммарный комплекс изменений в ЦНС. Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) считается одной из наиболее адекватных, этологически “богатых” и чувствительных моделей [14]. Судя по общепринятым показателям поведения крыс в ПКЛ – числу заходов в открытые рукава и времени нахождения в них, в наших экспериментах было зафиксировано уменьшение значений этих показателей у обеих опытных групп, что расценивается как выраженный признак тревожно/депрессивного состояния [9, 10, 15]. Нюансы этого состояния нам удалось установить, применяя метод регистрации 23 разновидностей психоэмоциональных проявлений, демонстрируемых лабораторными грызунами во многих экспериментальных средах [4–7, 16].

При моделировании ПТСР мы наблюдали увеличение числа контекстных проявлений, свидетельствующее о затруднении при ориентации в пространстве, поведенческое заикливание, вероятнее всего объясняющиеся нарушениями функции механизмов ЦНС, участвующих в процессах концентрации внимания, а также принятия решения при выборе направления движения. Следует отметить, что указанные характеристики очень близки к психоэмоциональному состоянию людей с диагнозом ПТСР [17].

В отличие от крыс группы ПТСР у животных, подвергавшихся ОПС, обнаружилось противоположное явление – облегчение процесса ориентации в пространстве, что свидетельствует о сохранности и даже повышенной активности отмеченных выше механизмов ЦНС. Имеются сведения, что в ряде случаев острый стресс, индуцируя увеличение уровня кортикостерона, способствует оптимизации механизмов памяти и ускорению процессов обучения, это невозможно представить без усиления концентрации внимания и хорошей ориентации в пространстве. Уе и соавт. объясняют это влиянием гормона на функции кислочувствительных ионных каналов через посредство активации сигнального пути протеинкиназы С, которая обнаруживается в разных тканях млекопитающих, однако в мозге ее концентрация является наибольшей [18].

Несмотря на то, что по числу пассивно оборонительных проявлений животные обеих опытных групп не различались, среди крыс группы ОПС было гораздо меньше особей, демонстрирующих реакции замирания. Некоторые исследователи считают, что реакции замирания характеризуют депрессивное состояние [9]. Обращает на себя внимание тот факт, что число активно оборонительных проявлений у группы животных ОПС было не столь высоким, как при ПТСР-подобном состоянии. В отличие от последней группы среди этих крыс не было особей, характеризующихся активным избеганием с демонстрацией выпрыгивания из лабиринта. Покладать пространство лабиринтов свойственно животным с очень высоким уровнем тревожности [7, 16].

С большой долей уверенности можно констатировать, что когнитивные, эмоциональные и поведенческие последствия стрессирования, которые проявились у опытных крыс, особенно при моделировании ПТСР, возникли по причине дисфункции механизмов ЦНС. В настоящей работе, исследуя многоуровневый спектр поведения крыс в ПКЛ, впервые количественно охарактеризованы с позиции совокупности изменений на уровне организма возбуждительно-тормозные процессы ЦНС при моделировании ПТСР и острого предаторного стресса (ОПС) у половозрелых самцов крыс линии Вистар.

Как было установлено в нашей работе, для ПТСР-подобного состояния было характерно резкое снижение всех показателей возбуждения (длительности, силы и

интенсивности), а также интенсивности торможения, тогда как остальные показатели торможения (длительность и сила) значительно увеличивались. При остром стрессе остались незатронутыми показатели поведения, отражающие длительность возбуждения и мало измененными – силы возбуждения. Тем не менее, в нашем эксперименте при стрессировании обеих опытных групп крыс была выявлена значительная недостаточность в системе возбуждения и выраженная избыточность в системе торможения, интенсивность функционирования механизмов которых в значительной степени определяется соотношением уровней активности глутаматергических и ГАМКергических нейронов ЦНС, а также рецепторов их соответствующих медиаторов. Соответственно глутамат (глутаминовая кислота) – это основной возбуждающий нейромедиатор, а ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) – основной тормозный нейромедиатор в ЦНС. Глутамат и ГАМК являются наиболее важными компонентами метаболизма и функционирования мозга [2, 19, 20].

В неинвазивных (протонная магнитно-резонансная спектроскопия) исследованиях у людей с диагнозом ПТСР сообщается об изменении уровня ГАМК в коре и некоторых других областях мозга. По другим данным существенных различий в уровнях ГАМК выявлено не было, тогда как в одном исследовании было обнаружено увеличение содержания ГАМК [20]. В относительно недавнем исследовании были предоставлены данные, свидетельствующие о том, что уровень ГАМК в мозге оказался повышенным по сравнению с исходным уровнем через шесть месяцев после участия в боевых действиях людей с диагнозом ПТСР [2]. В экспериментальной работе В.Э. Цейликмана и соавт. при изучении динамики изменения содержания ГАМК в гомогенатах головного мозга крыс при моделировании ПТСР было установлено повышение уровня ГАМК на 8-й день реабилитационного периода, однако на 10-й день существенных отличий от контроля выявлено не было [10].

В большинстве случаев исследователи приходят к выводу, что негативные последствия стресса длительно сохраняются, по крайней мере частично, благодаря снижению возбуждающей глутаматергической активности в медиальной префронтальной коре и гиппокампе [19, 21, 22]. В исследованиях у людей и в доклинических модельных экспериментах были получены данные о том, что при ПТСР в первую очередь страдает гиппокамп, в котором отмечено изменение морфофункционального состояния, в частности, снижение плотности астроцитов и их функциональной активности [20, 21]. Поскольку эти клетки участвуют в выведении глутамата из внеклеточного пространства и синаптической щели, а также в превращении глутамата в глутамин, считается, что дефицит глиальной функции инициирует каскад нейронных событий, изменяющих как структурно, так и функционально адаптивный глутаматергический ответ. В результате запускаются провоспалительные процессы, индуцирующие эксайтотоксичность, что обуславливает нарушение синаптических и рецепторных связей в мозге [22]. Возникшие в ходе развития патологического процесса нарушения сами становятся факторами (причиной), вызывающими другие нарушения. Это положение в медицине называют “порочным кругом” – замкнутый цикл патологических процессов, образующийся по принципу причинно-следственных отношений.

Нейротрансмиссия глутаминовой аминокислоты играет критическую роль в регуляции стресс-ответа, связанного с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой (ГГАС), включая ингибирование ее посредством активации ГАМКергических нейронов субкортикального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, а также активации высвобождения кортикостерона и адренкортикотропного гормона (АКТГ) через центральные глутаматные системы [27]. Эти изменения, вызванные прямо или косвенно, способствуют негативным долгосрочным последствиям, включая трансформации в механизмах отрицательной петли обратной связи [19, 20, 22].

Кортикостерон (кортизол у людей), продукция которого опосредована ГГАС, реагирующей на стресс и участвующей в активном развитии адаптации, может вносить свой вклад в развитие и поддержание указанных нарушений возбуждительно-тормозных процессов в ЦНС. Одним из механизмов влияния кортикостерона на эти процессы являются его рецепторы, обширно экспрессирующиеся в возбуждающих и тормозных нейронах, а также в глиальных клетках. В экспериментах на нокаутных мышцах, у которых отсутствовали рецепторы кортикостерона на глутаматергических или ГАМКергических нейронах переднего мозга, показано, что при стрессе возбуждение глутаматергических нейронов индуцировало гиперактивность ГГАС и снижало выраженность поведения, связанного со страхом и тревогой. Был сделан вывод о том, что рецепторы кортикостерона вносят значительный вклад в ключевые процессы ЦНС, по крайней мере, возбуждающие [2, 15]. Кроме того показано, что прирост уровня кортикостерона, наблюдающийся при стрессе, активизирует выход провоспалительных моноцитов из костного мозга в кровоток, способствуя интенсификации их рекрутирования в мозг, инициируя эксайтотоксичность, нарушение функционирования рецепторов и синаптических связей в ЦНС. Нарастание присутствия провоспалительных моноцитов в организме связано с развитием психоневрологических симптомов, хронических сердечно-сосудистых, аутоиммунных и метаболических нарушений [24–26].

Таким образом, судя по данным клинических и экспериментальных исследований, затрагивающих лишь отдельные звенья патогенеза ПТСР и острого стресса, невозможно составить общую картину механизмов возбуждительно-тормозных процессов ЦНС. В то же время в нашем эксперименте при рассмотрении многоплановых изменений в совокупности общеорганизменных изменений – изменений поведения при моделировании ПТСР у крыс впервые удалось установить выраженную недостаточность в системе процессов возбуждения и значительную избыточность в системе торможения ЦНС. На примере острого предаторного стресса показано, что механизмы, отражающие процессы торможения поведения, изменяются/повреждаются в первую очередь и более значительно, чем механизмы возбуждения. В связи с полученными данными, можно выдвинуть предположение, что предаторный стресс прежде всего влияет на функционирование ГАМКергических нейронов и метаболизм ГАМК. Полученные сведения о возбуждительно-тормозных показателях поведения, отражающих состояние механизмов ЦНС, дают современное представление об их функционировании при стрессе и ПТСР-подобном состоянии, а также о потенциальных возможностях разработки новых способов лечения психоневрологических расстройств, связанных со стрессом.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность заведующему Экспериментальной биологической клиникой подопытных животных НИИ морфологии человека Олегу Суреновичу Симоняну и лаборанту-исследователю Валентине Андреевне Вондраковой за существенную помощь при проведении данной работы.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Средства федерального бюджета по Государственному заданию № 0524-1017-0021 Министерства науки и высшего образования

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Молчанова Е. С. Посттравматическое стрессовое и острое стрессовое расстройство в формате DSM-V: внесенные изменения и прежние проблемы. Мед. Психол. в России. 6(1): 2–3.

2014. [Molchanova E.S. Post-traumatic stress and acute stress disorder in the DSM-V format: changes made and past problems. *Med. Psychology in Russia*. 6(1): 2–3. 2014. (In Russ.)].
2. *Averill L.A., Purohit P., Averill C.L., Boesl M.A., Krystal J.H., Abdallah C.G.* Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studi. *Neurosci. Lett*. 649: 147–155. 2017.
  3. *Kelmendi B., Adams T.G., Yarnell S., Southwick S., Abdallah C.G., Krystal J.H.* PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. *Eur. J. Psychotraumatol*. 7: 31858. 2016.
  4. *Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Комелькова М.В., Лапшин М.С., Самойлов Е.А., Попков П.Н., Алилуев А.В., Васильева М.В., Курганов А.С., Мальцева Н.В., Цейликман О.Б.* Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 103(7): 808–818. 2017. [Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Manukhina E.B., Downey G.F., Komel'kova M.V., Lapshin M.S., Samoilov E.A., Popkov P.N., Aliluyev A. V., Vasilyeva M.V., Kurganov A.S., Mal'tseva N.V., Tseilikman O.B. Impaired morphofunctional state of the adrenal glands in experimental post-traumatic stress disorder in rats: correlation with behavioral markers. *Russ. J. Physiol*. 103(7): 808–818. 2017. (In Russ.)].
  5. *Kondashevskaya M.V.* Experimental evaluation of the effects of low-dose heparin on the behavior and morphofunctional status of the liver in Wistar rats with posttraumatic stress disorders. *Bul. Exper. Boil. Med*. 164(4): 488–492. 2018.
  6. *Kondashevskaya M.V., Ponomarenko E.A.* Features of behavioral changes accompanied by decreases in corticosterone levels in post-traumatic stress disorder. Experimental application of novel models and test methods. *Neurosci. Behav. Physiol*. 48(5): 521–527. 2018.
  7. *Никольская К.А., Шпинькова В.Н., Доведова Е.Л., Сергюткина А.В., Герштейн Л.М.* Типология познавательной деятельности в нейрохимических показателях мозга животных. *Электрон. науч. журн. "Исследовано в России"*. 16: 150–179. 2007. [Nikolskaya K.A., Shpinkova V.N., Dovedova E.L., Sergutina A.V., Gershtein L.M. Typology of cognitive activity in the neurochemical indicators of the brain of animals. *Electron. Scientif. J. "Researched in Russia."* (In Russ.)].
  8. *Никольская К.А., Савоненко А.В., Осипов А.И., Ещенко О.В., Карась А.Я.* Информационная роль инстинкта при организации целенаправленного поведения. *Успехи совр. биол*. 115(4): 390–396. 1995. [Nikolskaya K.A., Savonenko A.V., Osipov A.I., Yeshchenko O.V., Karas A.Ya. Informational role of instinct in the organization of purposeful behavior. *Successes modern biol*. 115(4): 390–396. 1995. (In Russ.)].
  9. *Cohen H., Tianmin L., Kozlovsky N., Zeev K., Joseph Z., Aleksander M.A.* The neuropeptide Y(NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacol*. 37: 350–363. 2011.
  10. *Цейликман В.Э., Лапшин М.С., Комелькова М.В., Цейликман О.Б., Деев Р.В., Попков П.Н., Платковский П.О.* Динамика изменения содержания ГАМК, катехоламинов и активности MAO-A при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 104(2): 156–163. 2018. [Tseilikman V.E., Lapshin M.S., Komel'kova M.V., Tseilikman O.B., Deev R.V. Popkov P.N., Platkovskii P.O. Dynamics of changes in content of GABA, catecholamine and MAO-A activity in experimental post-traumatic stress disorder in rats. *Russ. J. Physiol*. 104(2): 156–163. 2018. (In Russ.)].
  11. *Borodovitsyna O., Flamini M.D., Chandler D.J.* Acute stress persistently alters locus coeruleus function and anxiety-like behavior in adolescent rats. *Neuroscience*. 373: 7–19. 2018.
  12. *Wang Q., Yu K., Wang J., Lin H., Wu Y., Wang W.* Predator stress-induced persistent emotional arousal is associated with alterations of plasma corticosterone and hippocampal steroid receptors in rat. *Behav. Brain Res*. 230(1): 167–174. 2012.
  13. *Yehuda R., Seckl J.* Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology*. 152(12): 4496–4503. 2011.
  14. *Carobrez A.P., Bertoglio L.J.* Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 8(29): 1193–1205. 2005.
  15. *Hartmann J., Dedic N., Pöhlmann M.L., Häusl A., Karst H., Engelhardt S., Westerholz S., Wagner K.V., Labermaier C., Hoeijmakers L., Kertokarijo M., Chen A., Joëls M., Deussing J.M., Schmidt M.V.* Forebrain glutamatergic, but not GABAergic, neurons mediate anxiogenic effects of the glucocorticoid receptor. *Mol. Psychiatry*. 22(3): 466–475. 2017.
  16. *Кондашевская М.В.* Гепарин – новая парадигма эффектов действия. М.: Студия МДВ. 2011. [Kondashevskaya M.V. Heparin – novaya paradigm effektov deustviya. [Heparin is a new paradigm of action effects.] Moscow. Studio MDV. 2011].
  17. *Тушкова К.В., Бундало Н.Л.* Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести. *Сибирское мед. обозрение*. 3(81): 89–93. 2013. [Tushkova K.V., Bundalo N.L. Reactive and personal anxiety in men and women with post-traumatic stress disorder of varying severity. *Siberian Med. Rev*. 3(81): 89–93. 2013. (In Russ.)].
  18. *Ye S., Yang R., Xiong Q., Yang Y., Zhou L., Gong Y., Li C., Ding Z., Ye G., Xiong Z.* Acute stress enhances learning and memory by activating acid-sensing ion channels in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 498(4): 1078–1084. 2018.



19. Popoli M., Yan Z., McEwen B.S., Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat. Rev. Neurosci.* 13(1): 22–37. 2011.
20. Schür R.R., Draisma L.W., Wijnen J.P., Boks M.P., Koevoets M.G., Joëls M., Klomp D.W., Kahn R.S., Vinkers C.H. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum. Brain. Mapp.* 37(9): 3337–33352. 2016.
21. Han F., Xiao B., Wen L. Loss of glial cells of the hippocampus in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Neurochem. Res.* 40(5): 942–951. 2015.
22. Pitman R.K., Rasmusson A.M., Koenen K.C., Shin L.M., Orr S.P., Gilbertson M.W., Milad M.R., Liberzon I. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* 13(11): 769–787. 2012.
23. Saur L., Baptista P.P., Bagatini P.B., Neves L.T., de Oliveira R.M., Vaz S.P., Ferreira K., Machado S.A., Mestriner R.G., Xavier L.L. Experimental post-traumatic stress disorder decreases astrocyte density and changes astrocytic polarity in the ca1 hippocampus of male rats. *Neurochem. Res.* 41(4): 892–904. 2016.
24. Feldman S., Weidenfeld J. Hypothalamic mechanisms mediating glutamate effects on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 104(6–7): 633–642. 1997.
25. Anderson R.M., Glanz R.M., Johnson S.B., Miller M.M., Romig-Martin S.A., Radley J.J. Prolonged corticosterone exposure induces dendritic spine remodeling and attrition in the rat medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.* 524(18): 3729–3746. 2016.
26. Niraula A., Wang Y., Godbout J.P., Sheridan J.F. Corticosterone production during repeated social defeat causes monocyte mobilization from the bone marrow, glucocorticoid resistance, and neurovascular adhesion molecule expression. *J. Neurosci.* 38(9): 2328–2340. 2018.
27. Reul J.M., Nutt D.J. Glutamate and cortisol—a critical confluence in PTSD? *J. Psychopharmacol.* 22(5): 469–472. 2008.

### Comparative Analysis of Hormonal and Behavioral Changes in Models of Post-Traumatic Stress Disorders and Acute Stress

M. V. Kondashevskaya\*

*Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia*

*\*e-mail: marivladiko@mail.ru*

The neurobiological properties of excitation and inhibition in the central nervous system (CNS) were detected in post-traumatic stress disorder (PTSD) and acute predatory stress in Wistar rats, tested in the elevated plus maze (EPM). Using the EPM in the author's modification and the registration of an extended range of psycho-emotional characteristics it was found a severe insufficiency of excitation and a significant redundancy of inhibition in the CNS during PTSD and acute predatory stress. It was shown that during acute predatory stress the inhibition processes are changed or got damaged primarily and more extensively in comparison with the excitation processes. A new understanding of the excitatory-inhibitory processes of the CNS, obtained by analyzing a set of general neurobiological behavioral changes, gives an idea of the functioning of the brain under stress and highlight potential possibilities for developing conceptually new strategies for treating neuropsychiatric disorders, associated with stress.

*Keywords:* post-traumatic stress disorder, elevated plus maze, psycho-emotional manifestations, processes of excitation and inhibition behavior

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Кондашевская М.В. Сравнительный анализ гормональных и поведенческих изменений в моделях посттравматического стрессового расстройства и остром стрессе. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105(7): 879–887.

DOI: 10.1134/S0869813919070045

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kondashevskaya M.V. Comparative Analysis of Hormonal and Behavioral Changes in Models of Post-Traumatic Stress Disorders and Acute Stress. *Russian Journal of Physiology.* 105(7): 879–887.

DOI: 10.1134/S0869813919070045