

УДК: 615 + 616.891 – 092.9

Луценко Р.В., Весніна Л.Е., Сидоренко А.Г., Микитюк М.В.

ВПЛИВ N-(1-НАФТИЛ)АМІД-2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА СИСТЕМУ ГАМК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕВРОЗІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Вивчено вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти (2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-окси-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміда) (12 мг/кг) при внутрішньошлунковому уведенні інтактним і підданим експериментальному неврозу щурам протягом 30 діб (1 раз у три доби) на вміст гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) (сироватка крові) глутамінової кислоти, активність глутаматдекарбоксилази (ГДК) і ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) в тканинах великих півкуль головного мозку. Встановлено, що сполука не змінювала показники обміну ГАМК у інтактних щурів. Однак лікуваль-но-профілактичне застосування похідного 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти знижувало вміст глутамінової кислоти у тканинах головного мозку в 1,5 рази ($p < 0,002$) і підвищувало вміст ГАМК у 2,1 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). При цьому спостерігалось підвищення в тканинах головного мозку активності ГДК у 1,3 рази ($p < 0,001$) і нормалізація активності ГАМК-Т у порівнянні з експериментальним неврозом. На фоні діазепаму відмічалась аналогічна спрямованість метаболічних змін при неврозі, хоча у інтактних тварин він більш суттєво впливає на систему ГАМК, що виходило за межі норми.

Ключові слова: похідне 2-оксоіндоліну, діазепам, інтактні щури, експериментальний невроз, гамма-аміномасляна кислота.

Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно-активних речовин для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

Серед нейромедіаторних систем головного мозку система гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) має ключове значення, оскільки до 50% синапсів головного мозку активуються цією амінокислотою [12]. ГАМК-нейрони регулюють активність дофамінергічних, холінергічних, серотонінергічних та інших нейронів [13]. Порушення ГАМК-ергічної системи відіграє провідну роль у виникненні депресії, тривоги та судомних станів [10]. Підтримують сталий рівень ГАМК піридоксальзалежні ферменти: глутаматдекарбоксилаза (ГДК) і ГАМК-трансаміназа (ГАМК-Т), що беруть участь у синтезі та інактивації медіатора [8]. У головному мозку велика кількість ГАМК-нейронів регулює активність інших нейронів, виступаючи антагоністом збуджувальних систем, зокрема глутаматергічної [13].

Змінюють кількість медіатора та модулюють чутливість ГАМК-рецепторів велика кількість лікарських засобів, зокрема бензодіазепінові транквілізатори, ноотропі, протисудомні, снодійні, седативні препарати, а також похідні ГАМК.

До потенційних модуляторів ГАМК-системи належать похідні 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти. Показано, що 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-окси-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетамід (сполука 18) на різних експериментальних моделях виявляв виражену нейропсихотропну дію, зокрема анксиолітичну та протисудомну [4, 5].

Тому актуально вивчити стан ГАМК-ергічної системи головного мозку за концентрацією глутамінової кислоти, ГАМК та активністю ключових ферментів їх метаболізму під впливом однієї з найбільш активних сполук з числа похідних 2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти.

Мета дослідження

Дослідити вплив N-(1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін -

3-гліооксилової кислоти на ГАМК-ергічну систему головного мозку у інтактних і підданих експериментальному неврозу щурів.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконані на 48 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180 – 220 г, вирощених у віварії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), який обладнано відповідно до існуючих санітарно-гігієнічних норм. Відомо, що в генетично гетерогенній популяції суттєво виражена варіабельність поведінкових і біохімічних показників тривожності, що обумовлює відмінності вроджених типів реакції на стресорні фактори і фармакологічні засоби корекції [9]. За 14 днів до моделювання невротичного розладу, тварин рандомізували за типом емоційного реагування у тесті «відкрите поле». У дослідках використовували щурів з активним типом реагування. Таким чином були сформовані 6 груп по 8 щурів у кожній: 1) інтактні + розчинник (контрольна група); 2) невроз + розчинник (контрольна патологія); 3) інтактні + діазепам (2 мг/кг); 4) інтактні + сполука 18 (12 мг/кг); 5) невроз + діазепам у дозі 2 мг/кг; 6) невроз + сполука 18 (12 мг/кг). Експериментальні дослідження проводили навесні у другій половині дня.

Для дослідження використали N-(1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліооксилової кислоти. Сполуку суспендували *ex tempore* у фізіологічному розчині, використовуючи емульгатор «Твін-80» (LAUROPAN, Італія) і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг всередину за 1 годину до початку впливу стресорів та кожні 3 доби протягом усього періоду невротизації.

Хронічний невроз моделювали шляхом «конфлікту аферентних збуджень», що полягав

у дії стресорів: світло від електричної лампочки 300 Вт, звуковий подразник інтенсивністю 60 дБ і електричний струм порогової величини через підлогу [2]. Невротичні розлади відтворювали протягом 30 діб, при цьому щурів піддавали дії стресорів 120 хв. безперервно, щодня. В якості референс-препарату застосовували діазепам (2 мг/кг) («Tarchomin S.A.», Польща), його вводили аналогічно сполуці, що досліджується.

Через 1 годину після останньої дії стресорів тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). В тканинах великих півкуль головного мозку вивчали активність глутаматдекарбоксилази (ГДК) [7], ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) [14], вміст глутамінової кислоти [6] та ГАМК у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою наборів фірм [Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Німеччина].

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 (StatSoft, Inc., США) з використанням дисперсійного аналізу ANOVA.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи зміни ГАМК-ергічної системи в тканинах головного мозку встановлено, що розвиток експериментального неврозу супроводжувався змінами вмісту нейромедіаторів і ферментів їх метаболізму (таблиця). Рівень глутамінової кислоти збільшився в 1,7 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою тварин. При цьому рівень ГАМК у сироватці крові зменшився у 2,5 рази порівняно з контролем ($p < 0,001$). Зміни рівня нейромедіаторів при хронічному неврозі від-

бувалися на тлі зниження активності ГДК в 1,4 рази ($p < 0,001$) і підвищення активності ГАМК-Т у тканинах головного мозку в 1,8 рази порівняно з контрольною групою щурів ($p < 0,001$) (див. табл.).

Застосування діазепаму в інтактних тварин вірогідно не впливало на вміст глутамінової кислоти у порівнянні з інтактною групою (див. табл.). Однак референс-препарат підвищував вміст ГАМК у 1,2 рази ($p < 0,05$) і вірогідно знижував активність ГАМК-Т порівняно з контрольними щурами. Застосування класичного анкіолітика на протязі 30 діб змінювало активність ГАМК-ергічної системи, що проявлялося збільшенням кількості гальмівного нейромедіатора ГАМК, переважно за рахунок пригнічення його руйнування. Отримані результати узгоджуються з раніше отриманими даними, що до здатності діазепаму змінювати концентрацію ГАМК за подібних експериментальних умов [11]. Такими змінами можуть пояснюватись розвиток побічних ефектів після тривалого застосування бензодіазепіну.

Уведення інтактним тваринам сполуки 18 на протязі 30 діб вірогідно не впливало на вміст нейроактивних амінокислот і активність ГДК, ГАМК-Т у тканинах головного мозку. Це, вочевидь, свідчить про відсутність суттєвих змін у інтактних тварин ГАМК-ергічної системи та безпечність тривалого застосування n-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти (див. табл.).

*Таблиця
Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти на показники ГАМК-ергічної системи при експериментальному неврозі (M±m)*

Групи тварин	Глутамінова кислота, мкмоль/г	ГАМК, нмоль/л	ГДК, мкмоль НАДФ/хв. гр. білка	ГАМК-Т, мкмоль/хв.гр. білка
1. Інтактні + (контрольна група)	8,41±0,72	1,44±0,080	1,86±0,11	11,9±1,16
2. Експериментальний невроз (контрольна патологія)	14,1±1,06*	0,575±0,075*	1,29±0,053*	21,3±1,98*
3. Інтактні + діазепам, 2 мг/кг	8,13±0,85	1,70±0,060*	2,12±0,086	7,58±0,46*
4. Інтактні + сполука 18, 12 мг/кг	8,84±1,01	1,35±0,121	1,77±0,082	10,37±0,89
5. Експериментальний невроз + діазепам, 2 мг/кг	9,01±0,57**	1,28±0,096**	1,76±0,074**	12,3±1,06**
6. Експериментальний невроз + сполука 18, 12 мг/кг	9,53±0,46**	1,18±0,086**	1,69±0,083**	14,1±0,90**

Примітки: 1. У кожній групі 8 тварин; 2. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою; 3. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією.

Застосування діазепаму у дозі 2 мг/кг позитивно впливало на тварин у стані неврозу. При цьому у корі великих півкуль спостерігалось вірогідне зменшення вмісту глутамінової кислоти та підвищення вмісту ГАМК у сироватці крові в 2,2 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$) (див. табл.). Зниження вмісту глутамінової кислоти супроводжувалося вірогідною активацією ГДК в тканинах головного мозку і зменшенням активності ГАМК-Т в 1,7 рази порівняно з хронічною невротизацією ($p < 0,001$).

Призначення тваринам з профілактично-лікувальною метою похідного 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти при хронічному неврозі

ефективно корегувало розлади ГАМК-ергічної системи. Про це свідчило зниження вмісту глутамінової кислоти у тканинах головного мозку в 1,5 рази ($p < 0,002$) і підвищення вмісту ГАМК у 2,1 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). Також в тканинах головного мозку спостерігалось підвищення активності ГДК у 1,3 рази ($p < 0,001$) і нормалізація активності ГАМК-Т у порівнянні з експериментальним неврозом (див. табл.).

При експериментальному неврозі спостерігаються зміни обміну основного гальмівного медіатора, що супроводжуються зниженням рівня ГАМК за рахунок пригнічення основного ферме-

нту, що бере участь у синтезі медіатора і підвищення активності фермента-інактиватора. Виявлений стан ГАМК-ергічної системи, вочевидь обумовлений компенсаторними змінами метаболічних і нейромедіаторних процесів при неврозі та свідчить про дефіцит гальмівних медіаторів і дисбаланс обороту амінокислот на етапі синтезу та інактивації ГАМК.

Пригнічення активності ГДК обумовлене порушенням процесів окиснення в нервових клітинах і пригніченням біосинтезу ГДК-піридоксальфосфату та зрушенням оптимального рН для перетворення глютамінової кислоти на ГАМК.

Позитивний вплив діазепаму на ферментативну ланку ГАМК-ергічної системи при хронічному неврозі узгоджується з попередніми дослідженнями ефективності препарату за умов хронічного стресу [9].

Ефективність сполуки 18 при експериментальному неврозі, вочевидь обумовлена антиоксидантною та антигіпоксичною дією, про що свідчать попередні дослідження [1]. Також не виключений безпосередній вплив сполуки на метаболічні процеси та регуляцію мітохондріальних реакцій за екстремальних умов, як це показано на моделі гострого стресу, де сполука попереджала порушення показників азотистого, пуринового і обміну білірубину [3].

Висновки

1. Експериментальний невроз (30 діб) призводить до порушення ГАМК-ергічної системи та дисбалансу збуджувального і гальмівного нейромедіаторів.

2. Курсове призначення тваринам похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (12 мг/кг) всередину 1 раз на 3 дні ефективно корегує нейромедіаторний дисбаланс при експериментальному неврозі.

3. На відміну від референт-препарату діазепаму (2 мг/кг) сполука 18 не викликає зрушення рівня медіаторних амінокислот у інтактних тварин.

Література

1. Березнякова М.Є. Антиоксидантна активність нового похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / М.Є. Березнякова, Е.Л. Торяник, І.І. Шевцов [та ін.] // Проблеми екології та медицини – 2005. – Т.9, №3-4. – С. 14-15.
2. Ведяев Ф.П. Модели и механизмы нейрогенного стресса / Ф.П. Ведяев // Журнал высшей нервной деятельности. – 1977. – Т.27, №2. – С. 325-327.
3. Луценко Р.В. Корекція похідними 2-оксоіндолінів порушень метаболічних процесів при гострому стресі / Р.В. Луценко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т.10, Вип. 4(32). – С.102-105.
4. Луценко Р.В. Противосудорожное действие 2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамида на фоне ГАМК-тропных хемоконвульсантов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, №2. – С. 203-208.
5. Луценко Р.В. Изучение влияния производных 2-оксииндолин-3-глюксілової кислоти на тонус скелетных мышц в тесте "вертикальный экран" / Р.В. Луценко, В.М. Бобирьев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, №4. – С.4-6.
6. Прохорова, М.И. Методы биохимических исследований / М.И. Прохорова. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. – С. 188-226.
7. Розанов В.А. Влияние пиридоксальфосфата и производных пантотена на γ -аминобутиратный шунт в головном мозге мышей / В.А. Розанов // Вопр. мед. химии. – 1980. – № 1. – С. 42-46.

8. Трошин И.Ю. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии / И.Ю. Трошин, О.А. Громова. – М.: МЦНМЦ, 2012. – 747 с.
9. Choleris E.A. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequently pulsed magnetic field / E.A. Choleris, A.W. Thomas, M.N. Kavaliers [et al.] // Neurosci. Biobehav. Revs. – 2001. – Vol. 25. – P. 235-260.
10. Cryan J.F. GABA_B receptors and depression. Current status / J.F. Cryan, D.A. Slattery // Adv. Pharmacol. – 2010. – №58. – P. 427-451.
11. Hossain M.A. Discontinuation effects of oxazepam and diazepam treatment on brain GABA metabolism in rats / M.A. Hossain, I.S. Singh, T.K. Makar [et al.] // Neurochem. Int. – 1987. – Vol.11, №1. – P. 49-53.
12. Ben-Ari Y. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations / Y. Ben-Ari, J.L. Gaiaarsa, R. Tyzio [et al.] // Physiol. Rev. – 2007. – №87. – P. 1215-1284.
13. Nutt D.J. GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function / D.J. Nutt // J. Clin. Sleep. Med. – 2006. – №2. – P. 7-11
14. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-anoic acid (Y; Jcetylenic GABA, γ -ethynyl GABA) a catalytic inhibitor of GABA transaminase, on brain GABA metabolism in vivo / M.J. Jung, S. Lippert, B.W. Metcalf [et al.] // J. Neurochemistry. – 1977. – №28. – P. 717-723.
15. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-ynoic acid (γ -acetylenic gaba, γ -ethynyl gaba) a catalytic inhibitor of gaba transaminase, on brain gaba metabolism in vivo / M.J. Jung, B. Lippert, B. W. Metcalf, P. J. Schechter [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 1977. – Vol. 28, № 4. – P. 717-723.

References

1. Bereznyakova M.É. Antioksidantna aktivnist' novogo pokhidnogo 2.3-glioksilovoi kisloti / M.É. Bereznyakova, Ye.L. Toryanik, I.I. Shevtsov [ta in.] // Problemi yekologii ta meditsini – 2005. – T.9, №3-4. – S. 14-15.
2. Vedyayev F.P. Modeli i mekhanizmy neyrogennoho stressa / F.P. Vedyayev // Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti. – 1977. – T.27, №2. – S. 325-327.
3. Lutsenko R.V. Korektsiya pokhidnimi 2-oksoindoliniv porushen' metabolichnikh protsesiv pri gostromu stresі / R.V. Lutsenko // Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini: Visnik Ukrain's'koi medichnoi stomatologichnoi akademii. – 2010. – T.10, vip. 4(32). – S. 102-105.
4. Lutsenko R.V. Protivosudorozhnoye deystviye 2-gidro-N-naftalen-1-il-2-(2-oksi-1,2-digidro-indol-3-iliden)-atsetamida na fone GAMK-tropnykh khemokonvul'santov // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. – 2015. – T.96, №2. – S. 203-208.
5. Lutsenko R.V. Izucheniye vliyaniya proizvodnykh 2-oksiindolin-3-glioksilovoy kisloty na tonus skeletnykh myshits v teste "vertikal'nyy ekran" / R.V. Lutsenko, V.M. Bobir'ov // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – 2015. – T. 78, №4. – S.4-6.
6. Prokhorova, M.I. Metody biokhimicheskikh issledovaniy / M.I. Prokhorova. – L.: Izd-vo LGU, 1982. – С. 188-226.
7. Rozanov V.A. Vliyaniye piridoksal'fosfata i proizvodnykh pantotena na γ -aminobutiratnyy shunt v golovnom mozge mishey / V.A. Rozanov // Voпр. med. khimii. – 1980. – № 1. – С. 42-46.
8. Troshin I.YU. Ekspertnyy analiz dannykh v molekulyarnoy farmakologii / I.YU. Troshin, O.A. Gromova. – М.: MTSNMSHCН, 2012. – 747 s.
9. Choleris E.A. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequently pulsed magnetic field / E.A. Choleris, A.W. Thomas, M.N. Kavaliers [et al.] // Neurosci. Biobehav. Revs. – 2001. – Vol. 25. – P. 235-260.
10. Cryan J.F. GABA_B receptors and depression. Current status / J.F. Cryan, D.A. Slattery // Adv. Pharmacol. – 2010. – №58. – P. 427-451.
11. Hossain M.A. Discontinuation effects of oxazepam and diazepam treatment on brain GABA metabolism in rats / M.A. Hossain, I.S. Singh, T.K. Makar [et al.] // Neurochem. Int. – 1987. – Vol.11, №1. – P. 49-53.
12. Ben-Ari Y. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations / Y. Ben-Ari, J.L. Gaiaarsa, R. Tyzio [et al.] // Physiol. Rev. – 2007. – №87. – P. 1215-1284.
13. Nutt D.J. GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function / D.J. Nutt // J. Clin. Sleep. Med. – 2006. – №2. – P. 7-11
14. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-anoic acid (Y; Jcetylenic GABA, γ -ethynyl GABA) a catalytic inhibitor of GABA transaminase, on brain GABA metabolism in vivo / M.J. Jung, S. Lippert, B.W. Metcalf [et al.] // J. Neurochemistry. – 1977. – №28. – P. 717-723.
15. Jung M.J. The effect of 4-amino hex-5-ynoic acid (γ -acetylenic gaba, γ -ethynyl gaba) a catalytic inhibitor of gaba transaminase, on brain gaba metabolism in vivo / M.J. Jung, B. Lippert, B. W.

Реферат

ВЛИЯНИЕ N- (1-НАФТИЛ) АМИД-2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМУ ГАМК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕВРОЗЕ

Луценко Р.В., Веснина Л.Е., Сидоренко А.Г., Микитюк М.В.

Ключевые слова: производное 2-оксоиндолина, диазепам, интактные крысы, экспериментальный невроз, гамма-аминомасляная кислота.

Изучено влияние производного 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты (2-гидрокси-N-нафталин-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамида) (12 мг/кг) при внутрижелудочном введении интактным крысам в состоянии невроза в течение 30 суток (1 раз в трое суток) на содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (сыворотка крови) глутаминовой кислоты, активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) в тканях больших полушарий головного мозга. Установлено, что соединение не изменяло показатели обмена ГАМК у интактных крыс. Однако лечебно-профилактическое применение производного 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты снижало содержание глутаминовой кислоты в тканях головного мозга в 1,5 раза ($p < 0,002$) и повышало содержания ГАМК в 2,1 раза по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,001$). При этом наблюдалось повышение в тканях головного мозга активности ГДК в 1,3 раза ($p < 0,001$) и нормализация активности ГАМК-Т по сравнению с экспериментальным неврозом. На фоне диазепама отмечалась аналогичная направленность метаболических изменений при неврозе, хотя у интактных животных он более существенно влиял на систему ГАМК, что выходило за пределы нормы.

Summary

EFFECT OF N- (1-NAPHTHYL) AMIDE-2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID ON THE SYSTEM OF GABA IN EXPERIMENTAL NEUROSIS

Lutsenko R.V., Vesnina L.E., Sidorenko A.G., Mikityuk M.V.

Key words: 2-oxodolin derivative, diazepam, intact rat, experimental neurosis, gamma-aminobutyric acid.

The research paper described the effect of the 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid (2-hydroxy-N-naphthalene-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-ylidene)-acetamide) (12 mg/kg) administered intragastrically to the intact rats in neurosis condition for 30 days (one every three days) on the concentrations of gamma aminobutyric acid (GABA) (serum) glutamic acid, glutamic acid decarboxylase activity and GABA-transaminase (GABA-T) in the tissues of the cerebral hemispheres. It was found the condition did not alter GABA metabolism indices in intact rats. However, treatment-prophylactic use of the 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid reduced the content of glutamic acid in the brain in 1.5 times ($p < 0.002$), and the GABA content increased by 2.1 times compared with the control pathology ($p < 0.001$). At the same time there was an increase of glutamic acid decarboxylase activity in brain tissue in 1.3 times ($p < 0.001$) and normalization of the activity of GABA-T compared with the experimental neurosis. During the administration of diazepam we observed a similar tendency of metabolic changes in neurosis, but in intact animals it produced more significant effect on the GABA system that exceeded the normal limits.