

УДК 616.009

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ СОСТОЯНИИ

© 2024 г. М. В. Кондашевская*, К. А. Артемьева, В. В. Алексанкина

Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

*e-mail: actual_probl@mail.ru

Поступила в редакцию 26.02.2024 г.

После доработки 28.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — это тяжелый, инвалидизирующий синдром, который индуцируется экстремальным негативным воздействием на психику людей. Симптомы заболевания чаще всего проявляются не у всей популяции стрессированных и не сразу, а через некоторый неопределенный период времени. Заболевание обусловлено центральными генетическими, эпигенетическими и нейробиологическими детерминантами, интегрированными в основу социального и природно-антропогенного контекста. Установлено одновременное развитие патологической реакции со стороны гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, симпатoadреналовой и иммунной систем. Рассмотрено состояние основных биогенных и аминокислотных нейромедиаторов ЦНС при ПТСР. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на таких пептидных гормонах, как нейротрофический фактор головного мозга, нейропептид Y и лептин, которые могут быть использованы для диагностики и лечения ПТСР. Анализ литературы позволил сделать вывод, что об особенностях стрессоустойчивости людей и животных известно пока очень мало.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, устойчивость к стрессу, мозг, нейромедиаторы, пептидные гормоны, генетика, эпигенетика

DOI: 10.31857/S0044467724050032

ВВЕДЕНИЕ

Исследования влияния стрессорных воздействий чрезвычайной силы на людей и животных, изучение условий развития или неразвития такого заболевания, как ПТСР, у индивидов (особей) одной и той же популяции, подвергавшихся одинаковым экстремальным воздействиям, осуществляли психиатры, клиницисты и экспериментаторы на протяжении более 100 лет. Нервно-психические заболевания, связанные со стрессом, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), влекут за собой существенные социально-экономические и личностные последствия. Единичные или повторяющиеся стрессорные эпизоды, связанные с угрозой для жизни, оказывают экстремальное негативное воздействие на психику индивида, обуславливая ощущение беспомощности. Впоследствии развивается связанное со стрессом расстройство психического здоровья, которое определяет патологические изменения физиологических, поведенческих и психологических реакций. При ПТСР часто

наблюдаются следующие симптомы: повышенное возбуждение, тревога, депрессия, повторяющиеся и навязчивые воспоминания или кошмары, связанные с травматическим событием, избегающее поведение (American Psychiatric Association, 2013). Патологическое выражение страха и нарушение угашения страха являются отличительными признаками ПТСР и основной причиной его устойчивости к лечению. Для ПТСР характерно проявление симптомов не сразу, а через некоторый неопределенный по времени период (Бонкало, 2023). Временной интервал сразу после травматических событий предоставляет врачам уникальную возможность для профилактических вмешательств против потенциально вредных изменений в функциях мозга, которые индуцируют развитие ПТСР.

Наиболее часто ПТСР рассматривается как психотравмирующее последствие пребывания в боевой обстановке. Не менее актуальными пусковыми инцидентами являются стихийные, техногенные и социально-экономические катастрофы (Yehuda et al., 2015). К этому списку также следует добавить

пандемию 2019–2022 гг., вызванную новым коронавирусом SARS-CoV-2, характеризующимся высоким уровнем контагиозности и смертности от заболевания, названного COVID-19 (d'Ettorre et al., 2021). Следует отметить, что даже известие о том, что близкий друг или член семьи подвергся угрозе смерти, может привести к развитию ПТСР. Распространенность ПТСР, по разным источникам, составляет от 6.1 до 25.6% и выше от травмированного населения (Лапшин и др., 2023; Isaacson, 2020). В среднем ПТСР развивается менее чем у 10% людей, подвергшихся экстремальному стрессу, но после насильственных действий частота ПТСР составляет от 20% до 50%. Среди беженцев частота ПТСР колеблется от 4 до 86%, причем более высокие показатели связаны с тяжестью воздействия травмы (Bogic et al., 2015). Хорошо известно, что женщины менее устойчивы к стрессу, чем мужчины, в соотношении приблизительно 2:1. Среди факторов, связанных с полом, наиболее часто упоминаются тестостерон, эстрадиол и прогестерон. Полученные данные свидетельствуют о том, что половые различия могут влиять многообразными способами на механизмы патогенеза ПТСР, включая гендерные роли, генетическую предрасположенность и гормональные влияния. Эти факторы в совокупности повышают риск развития ПТСР у женщин.

На данный момент статистика свидетельствует об увеличении распространения ПТСР, что объясняется ростом числа неблагоприятных факторов, а также высокой степенью информатизации современного общества (Найденова, Пономарев, 2016; Шматова, 2019). В последние годы растет осведомленность о ПТСР, отчасти из-за терроризма, военных действий, стихийных бедствий, связанных с изменением климата, глобального кризиса беженцев и роста насилия в перенаселенных городских районах. Несмотря на большое число исследований, посвященных этому заболеванию, до настоящего времени не существует общепринятой теории механизмов патогенеза ПТСР. Возможно, поэтому пока еще отсутствуют надежные эффективные и доступные методы лечения этого заболевания.

Особое внимание исследователей к ПТСР объясняется тем, что это практически единственное стрессорное заболевание с однозначной этиологией — для развития заболевания необходимым условием является наличие существенного травматического события. В связи с этим ПТСР может служить идеальной моделью для разграничения между предрасполагающими факторами уязвимости/устойчивости и реакцией на провоцирующее травматическое воздействие (Лапшин и др., 2023). Решение вопросов в отношении нейробиологических, генетических и эпигенетических механизмов устойчивости к стрессу и изучение механизмов патогенеза ПТСР у человека чаще всего либо сложно либо невозможно по этическим причинам. В связи

с этим достаточно давно исследователи начали разрабатывать и применять валидные модели ПТСР на животных. Для изучения патогенеза ПТСР и причин, объясняющих индивидуальные различия в реакции на травму, — устойчивость и неустойчивость индивидов (особей) к одному и тому же стрессорному фактору, — уже разработаны валидные животные модели (Richter — Levin et al., 2019; Торопова и др., 2021). Перед специалистами остро стоит проблема выделения факторов риска, предикторов, диагностических признаков и терапевтических мишеней развития, а также неразвития ПТСР (d'Ettorre et al., 2021). Успехи в этих областях позволят разработать эффективные лекарственные препараты.

Цель настоящего обзора — представить новую информацию о текущем состоянии исследований основных нейробиологических, генетических и эпигенетических механизмов резистентности/сенситивности к стрессу, сосредоточив внимание на литературе, имеющей отношение преимущественно к посттравматическому стрессовому расстройству.

Основные факторы, способствующие развитию ПТСР

В настоящее время факторы риска развития ПТСР подразделяют на 4 категории (Посттравматическое стрессовое расстройство, 2015):

1) *Социально-средовые факторы.* К этой группе могут быть отнесены все те факторы, которые являются результатом влияния среды и социума. Одним из первых выделенных факторов риска развития ПТСР является значительность стрессора. По имеющимся данным, чем драматичнее травматический опыт, тем выше риск развития ПТСР.

2) *Индивидуально-психологические.* Высокий уровень личностной тревожности, наличие зависимостей (наркомания, токсикомания), отсутствие чувства контроля и восприятие изменений как необратимых способствуют развитию ПТСР.

3) *Биологические факторы.* В ряде исследований было показано влияние генетических факторов на формирование ПТСР. В работах некоторых авторов показано, что 30% всех симптомов ПТСР имеют генетическую основу. Наличие психопатологий в семейном анамнезе увеличивает вероятность развития ПТСР (Alameda et al., 2022; Kuznetsov et al., 2023.).

4) *Психодинамические.* Экстраверсия связана с более низкой вероятностью развития ПТСР. Так, отмечается, что среди ветеранов Второй мировой войны, войны в Корее, страдающих ПТСР, преобладали интроверты (Посттравматическое стрессовое расстройство, 2015).

На протяжении многих лет с устойчивостью связывают несколько факторов, включая сильную

сеть социальной поддержки, а также внутренние поведенческие черты, например оптимизм (Bryant et al., 2017; McCaslin et al., 2019). Индивидуальные стратегии преодоления, такие как активные реакции совладания — преднамеренные усилия субъекта, направленные на минимизацию физического, психологического или социального вреда от стрессора, — более присущи устойчивым индивидам (особям). Пассивное совладание, напротив, включает такие механизмы, как избегание или беспомощность, бездеятельность. Считается, что такая тактика связана с повышенной уязвимостью к стрессу (Camprodónico et al., 2021; Wood, Bhatnagar, 2014). Генетическая и моральная предрасположенность могут служить причиной развития ПТСР и влияют на течение заболевания, однако они не могут быть определяющими факторами. Например, послевоенные жизненные траектории ветеранов с диагнозом ПТСР, возможно, действительно сильно зависят от того, кто их родители, но скорее в социальном плане, чем в биологическом/генетическом. Еще российский психиатр П.Б. Ганнушкин (1933) пришел к заключению, что «травма может быть настолько длительна и интенсивна, что любая сила личности окажется недостаточной» (Ганнушкин, 1933). Кроме того, в течение жизни функциональное состояние организма меняется, в связи с этим другой российский психиатр — В.П. Осипов утверждал: «Неправильно считать, что нарушения психической деятельности могут возникать только у лиц, наследственно отягощенных и психопатических, они могут возникать на основе приобретенной ослабленной сопротивляемости организма, например, вследствие предшествующих инфекций и интоксикаций, истощения, переутомления, угнетающих моральных влияний, а также сильных потрясений эмоционально-аффективного и физического свойства» (Осипов, 1923).

Как и для многих других заболеваний, для формирования ПТСР воздействие тяжелой психотравмы/травмы необходимо, но недостаточно, так как ПТСР возникает неслучайно: условия возможности проявления заболевания устанавливаются нейробиологическими, психологическими, генетическими и эпигенетическими детерминантами, интегрированными в основу социального и природно-антропогенного контекста. В работе иранских исследователей из 63 генов, образующих основной компонент связи с неустойчивостью к ПТСР, было определено 12 важнейших генов: *POMC*, *BDNF*, *FOS*, *NR3C1*, *CRH*, *IL6*, *NPS*, *HTR1A*, *NPY*, *CREB1*, *CRHR1*, *TAC1*, — участвующих в регуляции патологической реакции на стресс кортикостерона, психоэмоциональных проявлений, ассоциативного обучения и др. (Okhovatian et al., 2018). В более современном обзоре А.Г. Фаустовой и соавт. (2022) достаточно подробно рассмотрены эпигенетические и геномные механизмы патогенеза ПТСР (Фаустова, Юров, 2022).

Что касается устойчивости к стрессу, то в недавнем исследовании Z.S. Lorsch и соавт. (2019) в геномном модуле префронтальной коры (prefrontal cortex, PFC) был идентифицирован ключевой консервативный ген *Zfp189*, функция которого заключается в регуляции генов, связанных с социальным поведением и иммунитетом. Было установлено, что сверхэкспрессия *Zfp189* в PFC способствует формированию устойчивости к стрессу. Авторы сообщили, что фактор транскрипции (CREB), способный увеличивать или снижать транскрипцию генов посредством связывания с определенными последовательностями ДНК, называемыми «элементами ответа цАМФ», был самым предсказуемым регулятором генов устойчивости в рамках этого модуля (Lorsch et al., 2019).

Исследования транскрипции показали, что стрессор индуцирует специфические для региона мозга изменения экспрессии микроРНК (miRNAs) (Torres-Berrio et al., 2017). В качестве примера функции miRNAs F. Higuchi и соавт. (2016) показали, что сверхэкспрессия miR-124 (небольшая эндогенная некодирующая РНК), которая посттранскрипционно подавляет в нейронах гиппокампа экспрессию генов, в конечном итоге обуславливает устойчивость к стрессу (Higuchi et al., 2016).

Еще одним регулятором транскрипции является метилирование остатков цитозина, которое оказывает влияние на структурные характеристики ДНК. Это проявляется в облегчении перехода метилированных участков ДНК из В-формы в Z-форму, увеличении шага спирали ДНК и изменении кинетики образования крестообразных структур. Метильная группа 5-mC, расположенная на поверхности большой бороздки ДНК, находящейся в В-форме, увеличивает ее гидрофобность, что в ряде случаев является решающим фактором при взаимодействии белков с соответствующими участками ДНК. Интересной мишенью, имеющей отношение к стрессоустойчивости, является ДНК-метилтрансфераза DNMT3a. По некоторым данным, экспрессия DNMT3a повышена у мышей, чувствительных к стрессу. Недавно было показано, что любые биохимические препятствия транспортировке ключевых ядерных белков, таких как DNMT3A, способны оказывать свое патогенное действие. Выдвинуто предположение, что дефекты в компонентах нуклеоцитоплазматического транспорта могут быть общей патомеханической причиной нейродегенеративных заболеваний (Fuks, 2005).

Эпигенетические механизмы биохимически кодируют индивидуальный опыт и воздействие окружающей среды в геномный ансамбль каждой клетки, модулируя экспрессию генов и, как следствие, активность функционирования и фенотип клеток. Менее 10 лет назад американским исследователям R. Yehuda и соавт. (2016 г.) удалось впервые продемонстрировать на людях связь родительской

травмы до зачатия с эпигенетическими изменениями у потомства, что дает потенциальное представление о том, насколько тяжелая психофизиологическая травма может оказывать влияние на поколения. Исследователи показали, что Холокост оказал влияние на метилирование белка, кодируемого геном *FKBP5*, играющего важную роль в процессах регуляции активности иммунной системы. Изменения белка *FKBP5* наблюдались как у подвергшихся геноциду родителей, так и у их потомства (Yehuda et al., 2016). Таким образом, эпигеном обеспечивает геному постоянную регулируемую обратную связь от сигналов окружающей среды и служит связующим звеном между ранее существовавшими факторами и реакцией на травму (Фаустова, Юров, 2022; Yehuda et al., 2016).

В настоящее время появляется все больше клинических и доклинических данных о том, что микробиота кишечника может влиять на неврологические, электрофизиологические, иммунные и эпигенетические процессы устойчивости к стрессу. Например, было продемонстрировано, что при трансплантации фекальной микробиоты от людей, больных депрессивным расстройством, здоровым мышам, лишенным микробов, у животных-реципиентов наблюдалось депрессивноподобное поведение (Zheng et al., 2016). В исследованиях на людях с депрессивным расстройством, часто выступающим коморбидным заболеванием ПТСР, обнаружено нарушение состава кишечной микробиоты, корректирование которого пробиотиками способствовало улучшению состояния. Модификации гистонов и метилирование ДНК с участием таких ферментов, как ацетилаза и метилаза, являются двумя основными эпигенетическими маркерами, участвующими в расстройствах, связанных со стрессом (Wang et al., 2023).

Таким образом, новые данные свидетельствуют о влиянии микробиоты кишечника через нейробиологические и эпигенетические механизмы на развитие устойчивости или неустойчивости к стрессу. Дальнейшие достижения в молекулярных методах и технологиях редактирования генов позволят точно манипулировать транскрипционными факторами, или эпигенетическими механизмами устойчивости.

Животные модели для изучения посттравматического стрессового расстройства

ПТСР в настоящее время признано серьезной проблемой для здоровья, однако пока не существует эффективных средств лечения этого расстройства. Одним из основных научных инструментов, используемых для детального исследования физиологических и нейронных механизмов, лежащих в основе ПТСР, а также для разработки лекарственных препаратов и методов лечения является моделирование заболеваний человека на животных.

В связи с тем, что для развития ПТСР однозначно определен пусковой механизм — возникновение стрессора чрезвычайной силы, являющегося причиной формирования психофизиологической травмы, все модели связаны с нанесением травмы. Несмотря на исходную четкость задачи для создания модели, не совсем ясны конечные требования к результатам, получаемым на животных. Это объясняется тем, что диагностика ПТСР у людей основана на поведенческих симптомах и самоотчетах, без каких-либо объективных параметров. При этом многие симптомы в значительной степени совпадают с другими расстройствами, включая расстройства настроения, тревожные расстройства и даже злоупотребление алкоголем и наркотиками. Еще одним «камнем преткновения» являются подходы к валидации модели ПТСР, поскольку нейронные механизмы, лежащие в основе ПТСР, фактически пока неизвестны и, следовательно, невозможно проверить модель, полагаясь на конструктивную валидность. Это невозможно осуществить даже путем применения фармакологической валидации, поскольку надежного фармакологического лечения ПТСР не существует, а доступные методы лечения имеют низкую эффективность (Richter-Levin et al., 2019). На сегодняшний день единственное, что хорошо документировано при ПТСР, — это гипоактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси, связанная с гиперчувствительностью глюкокортикоидных рецепторов, дисфункцией надпочечников, индуцирующей снижение уровня кортизола в периферической крови у людей и кортикостерона у лабораторных грызунов (Yehuda, Seckl, 2011; Zoladz et al., 2021; Кондашевская и др., 2021). Кроме того, показано, что полиморфизм в генах, участвующих в регуляции активности ГГА-оси, в значительной степени связан с ПТСР (Castro-Vale et al., 2016).

Первое, что необходимо учитывать при создании или использовании уже разработанной животной модели, — подвергающиеся стрессу люди наделены различными генотипами. В связи с этим работа на линейных или генетически модифицированных животных оправдана только при выполнении лишь частной специфической задачи. Основопологающим принципом совпадения животной модели с ПТСР у человека является развитие симптомов через некоторый период времени, чаще всего через 1 месяц (American Psychiatric Association, 2013). В связи с этим многие исследователи сосредоточены на поведенческих, нейробиологических и физиологических изменениях, обнаруживаемых спустя определенный период времени после нанесения травмы. Скрытый период формирования заболевания, который у людей трудно или невозможно определить, является причиной того, что до сих пор остаются неизвестными ранние реакции на травму. Кроме того, должна быть

еще одна тождественность: не у всей популяции людей, подвергавшихся одинаковому стрессу, развивается ПТСР.

При рассмотрении вопроса о моделировании ПТСР следует решить, какие показатели возможно определить у животных. Для этого следует обратиться к клиническим проявлениям ПТСР у человека. В 2013 г. Американская психиатрическая ассоциация пересмотрела диагностические критерии ПТСР в пятом издании «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013). Кратко перечислим включенные диагностические критерии:

А. Прямое или косвенное воздействие травматического события чрезвычайной значимости.

В. Навязчивые мысли.

С. Избегающее поведение.

Д. Негативные изменения в когнитивных функциях и настроении.

Е. Изменения возбуждения и реактивности.

Ф. Продолжительность симптомов более 1 месяца.

Г. Функциональное значение.

Н. Симптомы не связаны с приемом лекарств, психоактивных веществ, другим заболеванием.

Совершенно очевидно, что существует ряд симптомов, которые невозможно или трудно измерить у животных, например навязчивые мысли. Однако у лабораторных грызунов вполне реально измерить повышенную физиологическую реактивность после травматического напоминания о воздействии стрессора. Возможно также определить негативные изменения когнитивных способностей и мотивации, поведение избегания, социальный статус. Имеется достаточно валидизированных тестов для диагностирования раздражительности, агрессии, повышенной бдительности (тревожности), реакции испуга и параметров сна. Не следует забывать о пункте «F», гласящем о продолжительности симптомов. Конечно, 1 месяц для человека должен быть соотнесен с таковым для лабораторного грызуна. Важным оценочным признаком является критерий «G». Выявление характерных функциональных нарушений, связанных с симптомами ПТСР, которые могут быть измерены у лабораторных животных, будет иметь важное значение для обеспечения достоверности определения животного как явно пораженного данным расстройством. Многие модели в основном определяются типом травмы, наносимой животным (табл. 1).

В настоящее время из всего многообразия моделей ПТСР не определено ни одной животной модели, которая была бы более адекватной, чем другие. У разных моделей есть свои плюсы и минусы (Richter-Levin et al., 2019). В работе К.А. Тороповой и соавт. (2021) подробно изложены критерии оценки моделей ПТСР на животных,

охарактеризованы многие способы моделирования (Торопова и др., 2021). Однако перечислим несколько основных принципов, которые, по мнению авторов, имеют решающее значение и должны быть включены в разработку любой модели, чтобы повысить обоснованность применения модели и ее сходства с психопатологией человека:

1. Люди, подвергшиеся травме, имеют гетерогенный генетический фон, в связи с этим модели необходимо создавать на аутбредных популяциях животных со сходным гетерогенным генетическим фоном.

2. Для разработки моделей ПТСР следует использовать как самцов, так и самок, поскольку они различаются по чувствительности к стрессу и травмам.

3. У большей части популяции людей, подвергавшихся травме, ПТСР не развивается, что указывает на то, что травма будет формироваться только в случае взаимодействия с некоторыми дополнительными предшествующими факторами. Следовательно, необходимо учитывать добавление потенциальных факторов риска и изучение их вклада, независимо от того, какая модель травмы используется.

4. Выбрав методику моделирования, при которой психопатология развивается не у всех особей, подвергавшихся травмированию, крайне важно давать индивидуальную характеристику каждого животного, как устойчивого, так и не устойчивого к стрессу. Необходимо отметить, что для того, чтобы животное было определено как неустойчивое, его показатели должны отклоняться от установленной нормы по нескольким параметрам (например, по 4 из 6 или 5 из 8). С этой целью желательно стремиться тестировать животных с помощью методов, охватывающих несколько поведенческих особенностей.

5. Следует выбрать возраст животных, на которых должно быть произведено воздействие травмы, установить время тестирования после воздействия. Важно накапливать результаты, полученные на разных стадиях после воздействия стрессора, поскольку они, вероятно, представляют разные аспекты формирования ПТСР.

6. Целью использования моделей ПТСР на лабораторных грызунах должно быть выявление новых терапевтических мишеней. Современным подходом к решению этих проблем является нацеливание на молекулярные механизмы, вовлеченные в конкретные стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы ПТСР.

7. Не стоит сосредотачиваться на одном типе моделирования, так как у людей развитие ПТСР связано с заметно отличающимися типами травм. Таким образом, исследования, проводимые на разнообразных животных моделях, должны быть полезными для получения данных о многогранности расстройства.

Таблица 1. Наиболее разработанные модели ПТСР на животных (по Richter-Levin et al., 2019; Торопова и др., 2021)
Table 1. The most developed animal models of PTSD (according to Richter-Levin et al., 2019; Toropova et al., 2021)

Модель	Общий протокол	Цель	Обоснование	Ссылка
Обусловливание страхом	Короткая серия воздействий тонального шока. Последующая реакция страха на тон, часто в форме реакции замирания, измеряется как показатель патологии	Моделирование сильной реакции страха при напоминании о первоначальной стрессорной травме	Долгосрочные поведенческие симптомы, связанные с воздействием значительного стрессора	Mahan, Ressler, 2012
Обучение страху – выработка выученной беспомощности на основе стресса	Используя электрошокер, вырабатывают неизбежную реакцию замирания, затем производят тестирование в условиях, когда животное может избежать электрокожного удара	Моделирование долгосрочных последствий травматического события	Животные, подвергнутые прежде неизбежному электрокожному шоку, оказываются неспособными освоить избегание в новой обстановке. Такое поведение принято считать проявлением нарушений аффективной сферы и эмоциональной тупости	Biltz et al., 2022
Кратковременное воздействие электрошокером	Короткий сеанс воздействия электрошокером (15 мин, 10х6сх1mA) с развитием долговременных поведенческих изменений в ответ на новые стимулы. Воздействие может иметь различную силу и длительность и быть нанесено от 1 до 5 раз, но, в отличие от выработки выученной беспомощности, все аверсивные процедуры совершаются в одну сессию	Моделирование неизбежного страха. Модель с применением напоминаний может быть использована для изучения предрасположенности различных животных к развитию ПТСР	Воздействие стрессора в неконтролируемых условиях. Предполагается длительное (несколько дней) изменение поведения (усиление тревожности)	Rasmussen et al., 2008
Воздействие хищника или его запаха	Непредсказуемое воздействие хищника (кошка, лиса, змея или их запаха)	Моделирование стрессовой ситуации, эволюционно закрепленной у грызунов. Разделение популяции на 2 фенотипа: устойчивых и неустойчивых к стрессору особей	Столкновение с хищником или его запахом считается высокозначимым этологическим стрессором и приводит к долговременным (до нескольких месяцев) изменениям в поведении животных. У части популяции проявляются признаки тревожности высокого уровня, эмоциональной тупости и нарушения социального поведения. В то же время 25% крыс не отличались по данным показателям от контроля	Cohen, Zohar, 2004

Окончание таблицы 1

Модель	Общий протокол	Цель	Обоснование	Ссылка
Однократный длительный стресс	Воздействие 2 ч иммобилизации, 20 мин принудительного плавания и паров эфира	Моделирование стойких симптомов, подобных ПТСР, за счет сочетания различных тяжелых стрессоров	Воздействие стрессора, выходящего за рамки естественного диапазона, активирует несколько стресс-реализующих цепей. У животных нарушается способность к пространственному обучению	Ferland-Beckham et al., 2021
Стресс при погружении в воду (утопление)	Принудительное погружение грызуна под воду на 45 с	Моделирование крайне травматичной и неизбежной ситуации	Воздействие утопления приводит к стойким симптомам, подобным ПТСР, которые возможно усилить при последующем применении сигналов-напоминаний	Richter-Levin, 1998
Длительная иммобилизация	Помещение грызуна в узкий пенал или трубку на 2 ч	Моделирование травматичной и неизбежной ситуации	Длительная иммобилизация является высоко-стандартизированным и эффективным травматическим опытом с долгосрочными поведенческими и нейроэндокринными изменениями	Armario et al., 2008
Хронический стресс. Широко применяемый стресс социального поражения	Применение хронически повторяющихся стрессовых ситуаций социального поражения	Моделирование длительного воздействия стресса как фактора риска развития ПТСР. Возможно развитие сопутствующей патологии — депрессии	Стресс социального поражения является фактором риска развития ПТСР, приводит к формированию двух фенотипов: устойчивых и неустойчивых к стрессу	McGuire et al., 2010

8. Моделирование ПТСР на животных представляет собой сложную биоэтическую проблему, которую следует решать продуманным проведением экспериментов, стараясь максимально повысить вероятность получения существенно новых результатов.

Особенности стресс-реализующих систем организма животных и человека при ПТСР, их роль в развитии системного субклинического воспаления

В патофизиологических механизмах стресса любой силы и продолжительности фиксируется ключевая роль медиаторов активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) системы, индуцирующей выброс глюкокортикоидов и симпатoadреналовой (СА) системы, обуславливающей выброс

адреналина и норадреналина при расстройствах, вызванных стрессом. При этом стрессоры дифференцированно влияют на ГГА- и СА-системы, а сила и результат реакции зависят от общего состояния гомеостаза организма: взаимодействия генов, состояния внутренней и окружающей среды, программирующих реакцию глюкокортикоидов, биогенных аминов и других биологически активных агентов (Sugama, Kakinuma, 2020).

Глюкокортикоидные гормоны (ГГ), как и во всех случаях стресса, играют важную роль в развитии ПТСР. Тем не менее, в то время как большинство разновидностей механизмов стресса приводит к гиперактивации ГГА-системы, развивающейся в результате десенситизации глюкокортикоидной отрицательной обратной связи, только при ПТСР формируется ее сенситизация. Еще в 2008 г. R. Yehuda и соавт. установили, что

при ПТСР наблюдается выраженная инактивация ГГА-системы, объясняющаяся развитием патологически быстро развивающейся отрицательной обратной связи в результате форсированного торможения выброса глюкокортикоидов — кортизола у людей или кортикостерона у лабораторных грызунов (Yehuda, Bierer, 2008). Вслед за этим многие исследователи обнаружили, что более низкий уровень кортизола в остром периоде после травмы у людей является предиктором развития более тяжелых симптомов ПТСР (Dmytriv et al., 2023; Murray, Holton, 2024; Shanazz et al., 2023). В большинстве экспериментальных работ, выполненных к настоящему времени с использованием различных моделей ПТСР и разновидностей лабораторных грызунов, главным показателем развития ПТСР-подобного расстройства является снижение уровня кортикостерона в крови (Кондашевская и др., 2021; Murray, Holton, 2024; Seetharaman et al., 2016; Zoladz et al., 2021).

Изучению причин снижения уровня глюкокортикоидов при ПТСР посвящено множество работ. К настоящему времени сформировалось мнение, что изменения концентрации кортизола, кортикостерона у лабораторных грызунов, связанные с ПТСР, могут быть сопряжены со стероидогенезом, осуществляющимся внутри митохондрий. Биосинтез указанных глюкокортикоидов представляет собой многоступенчатый процесс, который протекает с участием митохондрий и эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Первой и ключевой стадией стероидогенеза является транспорт предшественника всех стероидных гормонов — холестерина во внутреннюю митохондриальную мембрану (IMM). Это происходит с участием белка-транслокатора (TSPO, Translocator protein), трансмембранных белков внешней митохондриальной мембраны и стероидогенного регуляторного белка (StAR, Steroidogenic acute regulatory protein). Далее, при помощи митохондриального фермента — цитохрома P450 (изоформа фермента CYP450) в процессе катализа, зависящего от поставления энергии клеточным мультикомпонентным ферментным комплексом (ферредоксин-NADPH⁺ редуктаза), холестерин преобразуется в прегненолон. Прегненолон попадает в ЭПР, обычно расположенный рядом с митохондриями. В результате нескольких промежуточных реакций из прегненолона образуется 11-дезоксикортизол, который переносится обратно в митохондрии, где осуществляются заключительные стадии стероидогенеза. На последнем этапе ключевую роль играют два изофермента: 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 и 2 (11 β -HSD, Steroid 11 β -hydroxylase). При ПТСР были обнаружены значительно более высокие уровни префронтально-лимбического 11 β -HSD1, но это не коррелировало с уровнем периферического кортизола в плазме. Однако фермент, обеспечивая высокий

уровень глюкокортикоидов в мозге, улучшал память о страшных событиях и мог способствовать развитию тревоги при ПТСР. Авторы исследования выдвинули гипотезу, заключающуюся в том, что из-за более низкой экспрессии TSPO предшественник стероидных гормонов может плохо транспортироваться в митохондрии, а более низкая экспрессия CYP450 способна ограничивать первый этап стероидогенеза, что может привести к снижению уровня кортизола. Однако до настоящего времени гипотеза не имеет клинических или экспериментальных подтверждений (Dmytriv et al., 2023).

Еще одну причину изменения уровня глюкокортикоидных гормонов выявили в их взаимодействии с глюкокортикоидными рецепторами (GR). Было установлено, что некоторые люди, страдающие ПТСР, имея более низкий уровень кортизола в крови, слюне и волосах, обладают значительно повышенной чувствительностью к GR (Somvanshi et al., 2020; Stalder et al., 2017). Активность GR регулируется молекулярными шаперонными гетерокомплексами, которые функционируют как факторы транскрипции разнообразного набора генов. На людях с ПТСР и на многих животных моделях ПТСР показано, что одним из важных компонентов мультибелкового комплекса, необходимого для удержания GR в цитоплазме клетки и обеспечения защиты от протеолитической деградаци, является белок FKBP5. Этот белок — член семейства иммунофилинов, кодируется геном *Fkbp5*. FKBP5 связан с шаперонами Hsp90 и Hsp70 (Heat shock protein 90 и 70), представляющими собой белки теплового шока, служащие стабилизаторами данного белка. FKBP5 является регулятором GR с отрицательной обратной связью, поэтому высокие уровни FKBP5 снижают доступность к GR, что сопровождается ослаблением способности индивидуума (особи) справляться со стрессом, включая ПТСР. Получены доказательства способности FKBP51 модулировать экспрессию своего антагониста FKBP52. В совокупности эти механизмы вызывают долгосрочные изменения в экспрессии регуляторов ГГА-оси (Criado-Marrero et al., 2018; Herrmann et al., 2021).

Н. Li и соавт., используя модель аверсивного обучения мышей C57BL/6, добиваясь ПТСР-подобного состояния, доказали, что при этом в крови животных повышается содержание комплекса GR-FKBP51. Разрушая этот комплекс, они продемонстрировали, что GR-FKBP51 является частью механизма, с помощью которого сохраняется память о страхе, а также проявлений тревожности. В области взаимодействия GR с FKBP51 был обнаружен сайт фосфорилирования GR — S211. У людей с ПТСР и мышей с ПТСР-подобным состоянием наблюдалось снижение фосфорилирования GR (S211) и образования комплекса GR-FKBP52 — антагониста комплекса GR-FKBP51. Исследователи получили

доказательства того, что повышенное взаимодействие GR-FKBP51 специфично именно для ПТСР. Установлено, что у здоровых индивидов и особей комплекс GR-FKBP51 выполняет физиологическую функцию, но появление его в избытке обуславливает развитие заболевания. Важно отметить, что у индивидов, устойчивых к развитию ПТСР, содержание в крови комплекса GR-FKBP51 не повышено. Следовательно, белковый комплекс GR-FKBP51 может быть мишенью для лечения установленных симптомов ПТСР, а также выступать в качестве биохимического диагностического маркера ПТСР (Li et al., 2020).

Кроме того, активация GR, возникающая при стрессе и приводящая к повышению экспрессии FKBP51, индуцирует отмену характерной для глюкокортикоидов реакции — реакции подавления провоспалительного ответа. Более того, FKBP51 потенцирует сигнальный каскад NF- κ B (nuclear factor κ B, нуклеарный транскрипционный фактор), контролирующей большую группу генов, отвечающих за процесс воспаления и апоптоз. Одновременно с этим NF- κ B является компонентом других провоспалительных путей, например сигнального пути TNF- α и Toll-подобных рецепторов (Kästle et al., 2018). Соответственно, в условиях повышения уровня FKBP51 различные факторы, запускающие воспаление, вызывают более сильный провоспалительный ответ (Jiang et al., 2022).

Как было указано выше, одновременно с ГГА-системой на стресс реагирует симпатoadреналовая (СА) система. Имеются сведения, что пациенты с ПТСР характеризуются повышенным уровнем норадреналина в крови и моче. Рецепторы катехоламинов присутствуют на иммунных клетках, в частности на Т-лимфоцитах. Изменяя функцию Т-лимфоцитов, катехоламины индуцируют повышение выброса таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (IL)-6 и IL-17A. Важно отметить, что IL-17 в значительной степени вовлечен в ряд воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также в регуляцию поведенческих патологий, включая повышенное возбуждение, депрессивноподобное поведение, ангедонию, а также усиление системного воспаления (Alves de Lima et al., 2020).

В работе S.K. Elkhatab и соавт. (2022), выполненной на мышинной модели ПТСР с использованием стресса социального поражения, было показано, что Т-лимфоциты способны вырабатывать свои собственные катехоламины. Генерация катехоламинов Т-лимфоцитами увеличивается при достижении ПТСР-подобного состояния, усиливая секрецию IL-17 и, соответственно, провоспалительный ответ. Полученные новые сведения позволяют предположить, что катехоламины, продуцируемые Т-лимфоцитами, играют критическую роль в развитии патофизиологии

ПТСР, до конца еще не оцененную (Elkhatab et al., 2022).

В современных исследованиях определено, что стресс-реакция, кроме традиционных систем (ГГА и симпатической), запускает реакцию воспаления. Резидентные клетки иммунной системы экспрессируют трансмембранные и цитоплазматические белки, которые функционируют как сенсоры опасности. Система сенсоров включает в себя рецепторы распознавания паттернов (PRR, pattern recognition receptors), рецепторы комплемента и Fc — кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина (Fc, fragment crystallizable region), рецепторы, расположенные на поверхности В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, служащие для специфичного распознавания и связывания с фрагментом молекулы антитела. PRR связывают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), которые являются эволюционно закрепленными молекулярными сигналами от микробов, сопряженными с повреждением ими клеток и тканей. В отсутствие микробов и вирусов, при ПТСР причиной повреждения клеточных мембран является окислительный стресс как неотъемлемый процесс любого патологического состояния. При ПТСР повышается уровень перекисного окисления липидов и снижается активность антиоксидантных ферментов, а именно каталазы и супероксиддисмутазы (Kondashevskaya et al., 2023; Dmytriv et al., 2023). В результате повышенной проницаемости мембран и стрессовых условий из митохондрий высвобождаются молекулярные структуры — молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP, Damage-associated molecular patterns) молекулы, являющиеся компонентом врожденного иммунного ответа. Это эндогенные молекулы, которые обычно находятся внутри митохондрий, но в условиях стресса или повреждения могут высвобождаться, запуская каскад внутриклеточной передачи сигнала, активируя экспрессию медиаторов воспаления и развитие воспаления. Активация воспаления может происходить также и через посредство высвобождения некоторых митохондриальных компонентов, имеющих сходство с бактериальными структурами, которые распознаются рецепторами PRR (Dmytriv et al., 2023). После активации PRR тканевые макрофаги, тучные клетки и стромальные клетки начинают секретировать провоспалительные медиаторы, включая вазоактивные амины, а также интерлейкины. Интерлейкины связываются со своими рецепторами на поверхности соседних клеток, что часто включает экспрессию еще большего количества цитокинов. Таким образом, растет число доказательств, указывающих на связь между ПТСР и изменениями в иммунной системе, носящими характер системного субклинического воспаления (Kelly et al., 2018; Nowotny et al., 2010).

**Нейровоспаление
в центральной нервной системе**

Достаточно давно установлено, что GR и белок FKBP51 существуют во всех ядерных клетках, во всех органах человека и животных. Наиболее высока плотность GR в ЦНС, поэтому провоспалительный ответ может индуцироваться как на периферии, так и в ЦНС. Нейровоспаление привлекает к себе внимание исследователей, занимающихся изучением патогенеза ПТСР, как хронический неконтролируемый патологический процесс, являющийся причиной тревожно-депрессивных расстройств с нарушением памяти. Н. Li и соавт. впервые выявили наличие комплекса GR-FKBP51 в мозге стрессированных электрошоком самцов мышей C57BL/6, а также в лейкоцитах периферической крови людей с ПТСР. Разрушая этот комплекс, исследователями было доказано, что GR-FKBP51 является частью механизма, с помощью которого сохраняется память о страхе, а также проявлений тревожности (Li et al., 2020).

Выше уже было отмечено, что расстройства функционирования митохондрий, обусловленные аномальной стресс-реакцией, обычно приводят к снижению выработки АТФ, в то время как количество свободных радикалов кислорода увеличивается. В структурах ЦНС эти процессы, влияя на энергоснабжение физиологической активности нервных клеток, обуславливают нарушение их жизнедеятельности, инициируя апоптоз за счет высвобождения цитохрома С и активации каспазного пути. В работах, выполненных на культуре нейрональных стволовых клеток и на мышцах-самцах C57BL/6, которым вводили разные дозы кортикостерона, Q. Gong и соавт. показали негативное влияние кортикостерона на дыхательную цепь, в основном опосредованную подмножеством ферментов, связанных с никотинамидадениндинуклеотидом в восстановленной форме (NADH) — коферментом, играющим важную роль в производстве АТФ путем окислительного фосфорилирования в митохондриях. Применяя протеомный анализ, определили, что кортикостерон интенсивно регулирует экспрессию белков в нервных клетках. Например, этот гормон способен снижать экспрессию митохондриального рибосомального белка (Mtp), провоцируя проявления тревоги и депрессии, а также снижение когнитивных функций. В совокупности указанные нарушения вызывают апоптоз, некроз, усиление экспрессии провоспалительных интерлейкинов и, как результат, развитие нейровоспаления (Gong et al., 2019).

Психотравмирующий стресс индуцирует в мозге массивное высвобождение глутамата, обуславливая формирование эксайтотоксичности, под которой понимают нейрохимические изменения, спровоцированные нарушениями обратного захвата

глутамата нейронами и клетками глии, изменениями рецепторного механизма глутаматергической системы и активацией нейромедиаторных систем. В физиологических условиях глутамат поглощается астроцитами и превращается в глутамин, который затем поступает обратно в нейроны в качестве альтернативного источника энергии. Однако избыток глутамата нарушает способность астроцитов выводить глутамат из внеклеточного пространства, вызывая огромный приток Ca^{2+} и Na^{+} и отток K^{+} (Кохан, 2019). Возникающий ионный дисбаланс деполяризует постсинаптическую клеточную мембрану, обуславливая длительное повышение возбуждающего постсинаптического потенциала. Измененная передача сигналов кальция активирует синтазу оксида азота (NOS), протеазы и липазы, которые запускают каскады клеточной сигнализации, связанные с эксайтотоксичностью и гибелью клеток (Jarrahi et al., 2020). Повышение уровня оксида азота (NO) нарушает биоэнергетику митохондрий, приводя к энергетическому истощению, что еще больше усиливает окислительный стресс в нейронах. Изменения в биоэнергетике митохондрий инициируют высвобождение каспаз, которые, активируя цитохром С, вызывают индуцированный воспалением апоптоз. В дополнение к эксайтотоксичности, индуцированной $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФазой, гибель клеток в результате лизиса или апоптоза также приводит к высвобождению цитоплазматического глутамата во внеклеточном пространстве. Эти две формы высвобождения глутамата обуславливают постоянный эффект клеточной возбудимости, который повышает внеклеточную концентрацию глутамата (Zhang et al., 2005). При этом механизмы эксайтотоксичности развиваются параллельно с формированием иных патологических компонентов, например с оксидативным стрессом, нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и др.

Многие исследования продемонстрировали, что целостность ГЭБ утрачивается при многих заболеваниях ЦНС, таких как ПТСР, менингит, энцефалит, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и др. Относительно недавно установлено, что для повышения синаптической пластичности в физиологических и патофизиологических условиях необходимо присутствие определенных провоспалительных интерлейкинов, экспрессируемых лейкоцитами. Эти клетки привлекаются путем усиления синтеза хемокина CCL2 клетками микроглии, активированными в локальных зонах, находящихся вблизи ГЭБ. Хемокин CCL2 имеет альтернативное название — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), он является регулятором миграции и инфильтрации моноцитов, Т-лимфоцитов и натуральных клеток-киллеров (NK-клетки, Natural killer cells) в области воспаления. При этом в ГЭБ

происходит снижение содержания эндотелиального белка плотных контактов Claudin-5, что приводит к интенсификации проницаемости указанных клеток (McKim et al., 2018; Menard et al., 2017). В норме синаптическая пластичность настраивается механизмами, поддерживающими баланс возбуждающих и тормозных нейронов за счет регулирования секреции глутамата, γ -аминомасляной кислоты, 5-гидрокситриптамина и других нейромедиаторов и рецепторов в тканях головного мозга, которые в нужный момент ингибируют сверхактивацию глиальных клеток и уменьшают высвобождение провоспалительных медиаторов. Таким образом регулируются морфология и структура синапсов мозга, а также экспрессия связанных с синапсами белков при регулируемом нейровоспалении, важном для оптимизации нейропластичности, связанной с адаптацией ЦНС в норме, тогда как при ПТСР многие указанные механизмы регуляции находятся в состоянии дисфункции (Bartsch, Wulff, 2015; Su et al., 2023). Дисфункциональная передача сигналов эндотелиальными клетками и активация иммунного клеточного ответа стимулируют высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как активные формы кислорода (АФК), матриксные металлопротеиназы (MMPs), брадикинины, простагландины, цитокины и возбуждающие аминокислоты. Повышение уровня АФК стимулирует высвобождение MMP-2 и 9, вызывая повреждение белков плотных и щелевых соединений эндотелиальных клеток, таких как окклюдины, клаудины и коннексин-43 (Sharma et al., 2021).

Активация эндотелиальных клеток головного мозга и микроглии, наблюдающаяся при нарушении проницаемости ГЭБ, в свою очередь, приводит к повышению выработки IL-1 β , IL-6 и TNF- α в мозге, например, как это было установлено у мышей после повторяющегося стресса социального поражения. Важно отметить, что увеличение уровня провоспалительных интерлейкинов происходило одновременно с проявлением тревожного поведения у этих животных. Нокаут эндотелиально-специфического рецептора IL-1 типа 1 значительно ослаблял психоэмоциональные реакции тревожности у мышей (Wohleb et al., 2014). В работе Y. Cheng и соавт. (2018) зарегистрировано увеличение содержания TNF- α , IL-17 α и IL-23 в гиппокампе при нарушении ГЭБ у мышей с длительной выученной беспомощностью. Применение исследователями ингибитора TNF α в значительной степени ослабило нарушение ГЭБ (Cheng et al., 2018). Следовательно, трансмиссия провоспалительных сигналов является критическим фактором, а применение их ингибиторов способно ликвидировать нарушение ГЭБ в условиях стресса. В исследованиях с применением позитронно-эмиссионной (ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) установлено, что в нарушении ГЭБ большое

значение имеет системное воспаление (Chi et al., 2019). В исследовании ПЭТ и МРТ, проведенном J.D. Bremner и соавт. (2003), сообщалось, что нарушение ГЭБ при ПТСР у женщин приводило к нарушению активации гиппокампа и уменьшению его объема на 16% (Bremner et al., 2003).

Дегенеративные изменения в головном мозге

Исследования, выполненные на пациентах с диагнозом ПТСР при помощи методов нейровизуализации, таких как МРТ, ПЭТ и др., выявили изменения в структурах и функциях мозга, которые могут лежать в основе симптомов ПТСР. Уменьшение объема гиппокампа — один из наиболее часто упоминаемых результатов исследований влияния психологической травмы на головной мозг. Снижение объема гиппокампа обычно сопровождается повышением нейронального апоптоза в данной области. Установлено, что изменение плотности астроцитов и нейронов происходит одновременно, вероятно, для оптимизации взаимодействия и адаптации к стрессовым условиям (Logue et al., 2018).

В исследованиях, проведенных как на мышах, так и на людях, отмечается связь между повышенным уровнем страха, чрезмерной реакцией на стресс и уменьшением объема миндалины. Однако в других работах было показано, что повышенный уровень кортикостерона, сопровождающий реакцию на стресс, приводит к увеличению объема миндалины (Karl et al., 2006; Yang et al., 2008). Точно и однозначно известно о миндалине то, что при ПТСР ее активность значительно возрастает. Предполагается, что состояние гиперактивности и гиперчувствительности миндалины достигается изменением баланса между торможением и возбуждением и способствует развитию симптомов ПТСР. Имеются сведения, что хронический стресс усиливает апоптоз в миндалине и одновременно вызывает уменьшение числа астроцитов в этой структуре (Dong et al., 2017). Исследования, проводимые на людях, различных видах животных и с использованием различных методик моделирования ПТСР, показали, что пирамидные нейроны в гиппокампе подвергаются дендритной атрофии наряду с уменьшением плотности дендритных шипиков. В то же время нейроны в базолатеральном ядре миндалины характеризуются дендритной гипертрофией, а также увеличением плотности дендритных шипиков (Zhang J. et al., 2019). Таким образом, механизмы стресса вызывают противоположные формы пластичности в нейронах гиппокампа и миндалины, а также оказывают различное воздействие на астроциты в этих двух структурах мозга. Не вызывает сомнений, что гиппокамп и миндалина оказывают влияние друг на друга, формируя патологический замкнутый

круг и таким образом участвуя в процессе формирования тревожных расстройств. Изучение трансформаций основных церебральных структур, задействованных в механизмах тревожных расстройств, показало, что в миндалине изменения астроглии более устойчивы, чем в гиппокампе, что может обуславливать ее ведущую роль в патогенезе ПТСР и поддержании тревоги. Понимание первичной мишени для размыкания патологической цепи может быть полезным в области разработки новых препаратов для эффективного купирования тревожных расстройств (Чиркова и др., 2019).

В исследованиях, проведенных на комбатантах (возраст 32.6 ± 8.5) до участия в боевых действиях и после возвращения, с помощью воксельной морфометрии было установлено уменьшение объема медиальной префронтальной коры (mPFC), включая переднюю поясную извилину (ACC), вентромедиальную префронтальную кору (vmPFC) и таламус. Редукция этих структур мозга продолжалась в течение 6 месяцев после возвращения людей с поля боя. Сокращение объема структур не коррелировало с усилением симптомов ПТСР (Kühn et al., 2021).

Необходимо отметить, что у людей без ПТСР с возрастом наблюдаются значительные возрастные изменения — снижение объема тех же структур мозга и синаптической плотности, что и при ПТСР. Так, например, в работе Т. Тоуонага и соавт. (2024) в mPFC наблюдалось наибольшее снижение объема (на 4.9% за десятилетие), в то время как потеря синаптической плотности была наибольшей в хвостатом ядре (на 3.6%) и медиальной затылочной коре (на 3.4%). Уменьшение хвостатого ядра, вероятно, отражает, что оно является местом расположения нервных окончаний нескольких основных путей, которые подвергаются значительной возрастной нейродегенерации (Тоуонага et al., 2024).

В ряде работ показано, что люди, перенесшие травму, и у которых развилось ПТСР, подвергаются повышенному риску ухудшения состояния здоровья. Одним из механизмов, который мог бы объяснить этот процесс, является ускоренное биологическое старение, которое связано с накоплением хронических заболеваний, инвалидизацией и преждевременной смертностью. В работе К.Ж. Бурасса и соавт. (2024), выполненной на комбатантах с использованием валидированного показателя эпигенетического старения по метилированию ДНК (DNAm), показано, что у ветеранов с диагнозом ПТСР наблюдалось ускорение темпов биологического старения на 0.4 месяца каждый год. В то же время у комбатантов, излечившихся от ПТСР, этого не происходило (Bourassa et al., 2024).

Один из центральных вопросов, связанных с исследованиями ПТСР, заключается в том, как травматические события изменяют нейронные цепи. В научной литературе, посвященной изучению

ПТСР, накапливается все больше данных о принципиальной значимости нарушения исполнительного функционирования синапсов, синаптической дисконнекции. Вероятнее всего, нарушение синаптической связи при ПТСР обусловлено усилением апоптоза в гиппокампе, миндалине и других областях мозга. В ряде исследований показано, что при ПТСР может наблюдаться чрезмерный рост и разветвление аксонов за счет усиления апоптоза нейронов путем активации каспазы. При этом большие концентрации каспазы нарушают баланс между притяжением и отталкиванием конуса роста, что изменяет траекторию конуса роста аксонов, приводя к их неправильному распределению, обрезке дендритов и их дегенерации. В то же время более низкие уровни каспазы поддерживают баланс между притяжением и отталкиванием конуса роста и ингибируют удлинение аксонов. Таким образом, усиленный апоптоз способствует образованию меньшего количества aberrантных синапсов и синаптической дисконнекции (Chen et al., 2020).

В статье С.Г. Абдаллах и соавт. (2019) предлагается модель «порочного круга» патологии ПТСР, основанная на двух противоположных, но связанных друг с другом процессах, обусловленных стрессом: 1) потере синаптических коммуникаций в префронтальной коре и гиппокампе, сопряженной с нарушением регуляции нейромедиаторных аминокислот (в основном глутамата); 2) усилении синаптических связей в прилежащем ядре и базолатеральной миндалине, сопровождающемся нарушением регуляции моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина, норадреналина) (Abdallah et al., 2019).

Роль основных нейромедиаторных систем ЦНС в патогенезе ПТСР

Сведения о функционировании аминокислотных нейромедиаторов при ПТСР были изложены выше. Дополнительно следует указать, что в работе N. Nawreen и соавт. (2021), при моделировании у самцов крыс Спрег-Дули ПТСР-подобного состояния методом однократного длительного стресса (ОДС), у не устойчивых к стрессу животных наблюдалось изменение электрофизиологических свойств нейронов главной проекции инфралимбической коры (infralimbic cortex, IL) — области вентромедиальной префронтальной коры (vmPFC). А именно происходило снижение возбудимости нейронов и эффективности передачи возбуждающих сигналов, что отражает сокращение пресинаптического высвобождения глутамата. Одновременно с этим обнаруживалось затухание ГАМКергических токов. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном механизме проявлений аномальной памяти о страхе, заключающемся в снижении префронтальной активности

после ОДС (Nawreen et al., 2021). В исследованиях на людях с диагнозом ПТСР была установлена необычно низкая активность mPFC, сочетающаяся с высокой активностью миндалины (Milad, Quirk, 2002). Исследования, выполненные методом МРТ, показали, что активация IL mPFC ослабляется у крыс после ОДС, то есть сведения также согласуются со снижением выработки нейромедиаторных аминокислот в IL при стрессе (Piggott et al., 2019). Нарушение регуляции глутаматергической нейротрансмиссии играет решающую роль при различных расстройствах, включая тревогу, депрессию, ПТСР и болезнь Альцгеймера. Следовательно, регулирование уровня глутамата имеет большие перспективы в качестве терапевтической мишени для лечения психических расстройств.

Система серотонинергических нейронов, образующих ядра шва ствола головного мозга, имеет обширные проекции в различные области ЦНС. Наибольшая концентрация серотонина наблюдается в лимбических структурах, а также в полосатом теле и медиальной части орбитофронтальной коры (Ogłodek, 2022). При ПТСР серотонинергическая система в значительной степени вовлекается в регуляцию тревожного поведения и многих других симптомов данного расстройства. В ряде работ, проводимых на людях, было обнаружено, что у не устойчивых к стрессу индивидов средние уровни серотонина снижались в большей степени, чем у группы устойчивых людей. Вместе с тем между исследуемыми группами не было обнаружено существенных изменений в концентрации триптофана (Ogłodek, 2022). В связи с работами, выявляющими снижение уровня серотонина при ПТСР, и с тем, что для лечения ПТСР и многих других психических и неврологических расстройств используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, статистически превосходящие по эффективности плацебо, принято считать, что при заболевании их действие связано со снижением концентрации 5-НТ в ЦНС. Однако у большинства пациентов с ПТСР зафиксирована неадекватная реакция на ингибиторы. Исходя из этого сформировалось мнение, что при ПТСР развивается не простое состояние дефицита 5-НТ, а «скорее» его избыток в среднем мозге, сопровождающийся дефицитом нейромедиатора в ключевых участках лобно-лимбической проекции. Результаты некоторых исследований показывают, что повышение уровня 5-НТ усиливает аверсивное обучение, указывая на то, что, вероятно всего, механизмы реакции на стрессор заключаются в изменении белков-транспортеров (SERT, SERotonin Transporter) и/или рецепторов серотонина 5-НТ_{2A}, участвующих в проявлении реакции страха у людей и лабораторных грызунов. В частности, было установлено изменение гена белка-транспортера серотонина *SLC6A4* (solute

carrier family 6 member 4). Каждое из указанных изменений связано с устойчивостью к лечению ингибиторами обратного захвата серотонина (Coplan et al., 2014).

В значительной части работ отмечается, что дофаминергическая система играет исключительную роль в возникновении ПТСР. Дисфункция дофаминергических путей, связанных с вознаграждением, вниманием, кратковременной памятью, мотивацией, вовлеченных в передачу сенсорной информации из таламуса в передний отдел мозга, ассоциируется с предрасположенностью к ПТСР. Многие полиморфные гены, особенно генетические детерминанты гиподофаминергии, вовлечены в патогенез ПТСР и обнаруживаются у не устойчивых к стрессу индивидов и особей (Yang et al., 2023). Совсем недавно K. Zhang и соавт. (2023), исследуя межгенетические взаимодействия (эпистаз) в генах, установили связь между дофаминергическими (DA) генами, генами рецепторов дофамина D2 и склонностью к развитию ПТСР. В частности, было определено, что наличие полиморфизма в гене *DRD2* Rs1800497 связано с нарушением плотности DA-рецепторов D2 (Zhang et al., 2018). В исследовании S. Laudani и соавт. (2023) у не устойчивых к стрессу мышей в префронтальной коре обнаружены высокие уровни метаболита р-крезола, вырабатываемого из l-тирозина некоторыми бактериями кишечной микрофлоры при моделировании ПТСР. Большая концентрация р-крезола сопровождалась значительным снижением уровня дофамина и повышением экспрессии его рецептора D3. Основываясь на работах других исследователей, было выдвинуто предположение, что р-крезол индуцирует дофаминергическую дисфункцию, оказывая генотоксическое воздействие путем усиления окислительного стресса, влияющего на функции митохондрий. В то же время устойчивые особи характеризовались противодействием этим дофаминергическим дисфункциям (Blachier, Andriamihaja, 2022; Laudani et al., 2023). Клинически показано, что стимулирование долгосрочной дофаминергической активации с помощью агонистов или антагонистов является эффективным методом при лечении расстройств, характеризующихся дисбалансом дофамина, включая ПТСР, синдром дефицита внимания/гиперактивности др. (Blum et al., 2016). Аналогичные результаты получены и на животных (Febo et al., 2017).

Норадренергическая система также имеет важное значение в психоневрологических расстройствах, таких как ПТСР. Появляется все больше доказательств того, что голубое пятно (LC, locus coeruleus) — структура ядра ствола мозга, продуцирующая основное количество норадреналина в организме всех млекопитающих, — играет значительную роль в восприимчивости и устойчивости к стрессу (Morris et al., 2020). LC имеет широко

распространенные норадреналиновые проекции по всей ЦНС, которые глобально модулируют механизмы возбуждения и адаптивное поведение. В ответ на угрозу или стрессор система LC — норадреналин глобально преобразует функции возбуждения, оповещения и ориентации, что может оказывать экстремальное влияние на регуляцию коры больших полушарий, миндалины, гиппокампа, перегородки, стриатума, коры мозжечка, а также нисходящие проекции в спинной мозг (Morris et al., 2020). Н. Zhang и соавт. сообщили, что только у устойчивых к стрессу мышей наблюдается повышенное возбуждение LC-нейронов. Имитация этого адаптивного изменения путем оптогенетической стимуляции у чувствительных к стрессу хронического социального поражения самцов мышей C57BL/6J способствует формированию устойчивости (Zhang H. et al., 2019). В работе определено, что LC-нейроны, проецирующиеся на VTA, проявляют повышенную активность у выносливых мышей, а исследования молекулярного профилирования, специфичные для нервных цепей, показывают, что $\alpha 1$ - и $\beta 3$ -адренорецепторы высоко экспрессируются в нейронах VTA→NAc DA. Фармакологическая активация этих рецепторов вызывает аналогичные стимулирующие устойчивость эффекты на ионном канале, клеточном и поведенческом уровнях. Хотя прямые доказательства дисфункции LC у людей с патологической тревогой остаются ограниченными, недавние достижения в области МРТ с высоким разрешением 7-Т и компьютерное моделирование начинают давать новое понимание характеристик LC (Morris et al., 2020). Таким образом, получены сведения о потенциальной терапевтической мишени, что требует дальнейших исследований.

Все вышеуказанные изменения основных нейромедиаторов ЦНС характерны не только для ПТСР, но и для многих нейродегенеративных расстройств. При этих заболеваниях выявляется однозначное снижение содержания дофамина и серотонина в основном у неустойчивых к стрессу индивидов (особей), в то время как уровень норадреналина может оказаться повышенным. При этом показатели аминокислотных нейромедиаторов пока еще не имеют конкретных направлений изменения. Несмотря на то что в протоколы по лечению пациентов с ПТСР включены лекарственные средства воздействия на основные нейромедиаторы ЦНС, хорошо известно, что эти средства далеко не всегда эффективны. Причина, вероятнее всего, заключается в комплексной и взаимозависимой реакции на стрессор нейромедиаторов ЦНС и их рецепторов. Так, например, глутамат и норадреналин, активируемые стрессором, оказывают ингибирующее действие на отток серотонина (5-НТ), частично за счет избытка серотонина при реципрокном дефиците его рецепторов (5-НТ1A)

(Coplan et al., 2014). Судя по тому, что действие нейромедиаторов во многом представляет собой комплексное влияние, лечение психических расстройств требует комплексных вмешательств.

***Секретируемые в мозге пептиды,
которые планируется использовать
в качестве диагностических критериев
устойчивости/неустойчивости к ПТСР,
и их лечебный потенциал***

Нейротрофический фактор головного мозга

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) — это полипептид, принадлежащий к классу цитокинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов. BDNF обнаруживается в глиальных и нейрональных клетках, где он обеспечивает жизнеспособность нервной системы и механизмы нейрональной пластичности. Наибольшая концентрация BDNF зафиксирована в коре больших полушарий, мозжечке, гиппокампе и миндалевидном теле. Кроме нейронов он может синтезироваться в клетках микроглии, астроцитах, тромбоцитах, клетках эндотелия и печени (Острова и др., 2019; Miranda et al., 2019).

BDNF и его внутриклеточный рецептор, активируя тропомиозин-родственную киназу В (TrkB), вовлекаются в нейробиологические механизмы, лежащие в основе клинических проявлений ПТСР. BDNF и TrkB в высокой степени экспрессируются в областях мозга, связанных с функциями памяти, включая гиппокамп, миндалевидное тело и PFC. В некоторых работах показано, что при стрессе ухудшение функции PFC коррелирует с низким уровнем BDNF, оба этих состояния могут модулировать эффекты серотонинергической и автономной нервной системы. В совокупности эти изменения отрицательно сказываются на физиологическом и психологическом состоянии организма. Распространение стрессового сигнала на другие структуры и нейронные пути мозга может происходить через посредство влияния BDNF на 5-НТ-переносчики и рецепторы 5-НТ (Chang et al., 2018). Выявлено, что глюкокортикоидные гормоны стресса и их GR могут оказывать влияние на BDNF, ген *BDNF* и TrkB, изменяя гомеостаз во многих структурах мозга. В результате этого влияния при ПТСР наблюдалось снижение экспрессии BDNF как в мозге, так и в периферической крови, что коррелирует с проявлением симптомов, характерных для ПТСР: повышенной тревожности, усиления памяти о страхе, снижения когнитивных функций (Antolasic et al., 2024; Lu et al., 2021; Nachtigall et al., 2024).

Участие BDNF в обеспечении устойчивости к стрессу при ПТСР — один из наиболее

ожидаемых и значимых результатов. В работе индийских исследователей, проведенной на полевых мышях с моделированием ПТСР-подобного состояния воздействием запаха хищника, показано, что стресс обуславливает снижение уровня BDNF в мозге. В то же время помещение животных в условия обогащенной среды, способствующей совладанию со стрессом, сопровождается повышением содержания этого пептида (Ragu Varman, Rajan, 2015). В эмпирическом исследовании на людях, переживших психотравмирующее событие (утрату значимого друга), согласно результатам математико-статистического анализа было показано, что повышенное содержание BDNF в головном мозге и в сыворотке крови пострадавших служит предиктором устойчивости к стрессу, а пониженное — предиктором развития ПТСР (Каракулова, Селянина, 2017).

Изучение BDNF породило гипотезу о том, что у индивидов или особей, склонных к развитию ПТСР, изначально снижен уровень этого пептида в мозге. Однако, несмотря на то что в клинических и доклинических исследованиях обнаружен полиморфизм *BDNF* и снижение уровня BDNF в структурах мозга до проявления симптомов ПТСР, однозначные результаты еще не получены (Domitrovic Spudic et al., 2022; Nedjic Erjavec et al., 2021; Zou et al., 2024). Вероятно, это объясняется сложными взаимодействиями между экспрессией BDNF и другими биологически активными веществами, а также структурными элементами, участвующими в реакции на стресс. Так, например, кроме охарактеризованных выше взаимоотношений BDNF с 5-HT и GR, в самых современных исследованиях на пациентах с ПТСР было установлено, что уровень BDNF зависит от транспортировки и хранения его в тромбоцитах (Dell'Oste et al., 2024). В другом исследовании было обнаружено, что усиление при стрессе секреции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) индуцирует повышение скорости деградации BDNF (Martinelli et al., 2021). В клинических и доклинических исследованиях отмечены сложные взаимовлияния провоспалительных факторов и BDNF (Yang et al., 2023; Xie et al., 2024). Тем не менее гипотеза о том, что высокое содержание BDNF способно обеспечить восстановление утраченных функций после органических и психологических поражений головного мозга и развития ПТСР, заслуживает внимания и дальнейшего изучения (Острова и др., 2019).

Нейропептид Y

При стрессе, одновременно с глюкокортикоидами, адреналином и норадреналином, выделяется нейропептид Y (NPY) — высококонсервативный пептид, который широко распространен в ЦНС

и периферической нервной системе многих живых существ. В конце XX века было установлено, что NPY экспрессируется также в мозговом веществе надпочечников млекопитающих, где он выполняет аутокринно-паракринные регуляторные функции. Как и в ЦНС, при различных стимулах NPY высвобождается совместно с катехоламинами. Действует NPY в основном через свои рецепторы, связанные с G-белком (Y1R, Y2R, Y3R и Y5R). Рецепторы Y1R, Y2R и Y5R, как правило, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, атеросклероз, стрессовую и гипертрофическую кардиомиопатию и др. Имеются косвенные доказательства того, что эндогенная система NPY может играть важную роль в модуляции функций надпочечников в пограничных условиях, например, ослабляет чрезвычайно сильные реакции на стрессоры (Spinazzi et al., 2005). В ЦНС NPY специфически сосредоточен в лимбических областях. Он участвует в различных физиологических процессах, включая модуляцию эмоционально-аффективного поведения. Особо высокие концентрации синтеза этого нейропептида были обнаружены в паравентрикулярном (PVN) и дугообразном ядрах (ARC) гипоталамуса и в гиппокампе, который принято подразделять на зоны (поля), носящие имя древнеегипетского бога («Аммонов рог» — CA, cornu Ammonis): CA1, CA2, CA3 и CA4.

В 1989 г. D.A. Haas и S.R. George сообщили, что инъекции NPY в PVN приводят к резкому повышению секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH) в головном мозге крыс, доказывая, что NPY-ергическая активность напрямую стимулирует высвобождение и синтез CRH (Haas, George, 1989). Следовательно, действие NPY тесно связано с регуляцией гормонов стресса при активации ГГА и симпатической нервной системы. CRH, основной ЦНС-регулятор ГГА-оси, играет ключевую роль в нейроэндокринных и поведенческих эффектах стресса и участвует в патофизиологии психоэмоционального поведения при ПТСР. NPY и CRH совместно локализуются в областях регуляции стресса, таких как миндалина и гипоталамус. NPY гиперполяризует клетки миндалины, а CRH — деполяризует. Получены данные об анксиолитическом эффекте NPY, тогда как CRH обладает анксиогенным действием. Таким образом, баланс этих двух пептидов оказывает важное влияние на регуляцию поведения. Взаимодействие систем NPY и CRH, по-видимому, регулирует модуляции страха и тревоги при ПТСР. Повышенная эмоциональность, беспокойство или стремление к алкоголю могут быть результатом нарушения аллостатического баланса между этими системами, особенно в миндалине. Эффекты NPY и CRH в различных структурах мозга могут различаться, однако они представляют собой адаптивные нейроэндокринные реакции, способствующие оптимальному

гомеостазу. Дифференцированные эффекты NPY и CRH в различных регионах мозга могут быть связаны с различием взаимодействия с эффекторными системами (Sabban et al., 2015; Sabban et al., 2018).

Таким образом, NPY характеризуется сильно выраженными анксиолитическими свойствами и плейотропными функциями, включающими преодоление стресса, регуляцию настроения, приема пищи, метаболизма, сосудистой и иммунной функций. Между состоянием организма млекопитающих при ПТСР и расстройствами иммунной системы существует сложная взаимосвязь, проанализированная нами выше. В настоящее время воспаление рассматривается как внутренний стресс-фактор. Все чаще появляются факты, подтверждающие, что биологически активные компоненты воспаления вносят свой вклад в смену настроения и патогенез метаболических нарушений. Относительно недавно обнаружено, что, в ответ на иммунный вызов, из клеток ЦНС происходит выброс NPY, ослабляющий интенсивность воспаления и предотвращающий развитие депрессии, часто сопутствующей ПТСР. Следовательно, NPY действует как уникальная сигнальная молекула взаимодействия иммунной системы и ЦНС в норме и при заболеваниях (Farzi et al., 2015).

В клинических исследованиях на пациентах с ПТСР и на лабораторных грызунах различных видов с применением разнообразных моделей ПТСР-подобного состояния установлено снижение уровня NPY в различных областях мозга, включая заднюю кору, миндалевидное тело и гиппокамп (Tasan et al., 2016.; Cohen et al., 2015). Так, в экспериментах Л.И. Серовой и соавт. (2013) с применением протокола одиночного длительного стресса (ОДС) у крыс Спрег-Дули добивались развития ПТСР-подобного состояния, затем производили однократную интраназальную инфузию NPY. Установлено, что уже через 30 минут в плазме крови крыс наблюдалось повышение уровня АКТИВ и кортикостерона, сниженных при стрессе. При этом в голубом пятне (LC) была ослаблена индукция тирозингидроксилазы — ключевого фермента биосинтеза катехоламинов. То есть наблюдалось снижение уровня норадреналина, повышение которого характерно для ПТСР (Serova et al., 2013). Немного позднее Q. Li и соавт. (2017) на срезах гиппокампа мышей C57Black/6 было доказано, что патогенетические механизмы предаторного стресса (предъявление запаха хищника) ингибируют высвобождение NPY из височно-аммонных синапсов CA1, потенциально способствуя усилению тревоги. В поведенческих опытах было установлено, что для подгруппы стрессированных мышей с пониженным уровнем NPY в мозге характерно проявление повышенной тревожности, о чем судили по увеличению амплитуды акустической реакции испуга (АРИ).

При тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) у этих мышей наблюдалось снижение времени пребывания в открытых рукавах ПКЛ, что также свидетельствует о повышении тревожности. В качестве терапии при развитии ПТСР-подобного состояния исследователи решили произвести интраназальную инфузию NPY. Обнаружилось, что эта процедура, повышая уровень NPY в мозге, ликвидировала тревогу (Li et al., 2017). В другой работе, применяя ОДС на самцах крыс Спрег-Дули, изучали роль отдельных рецепторов NPY. Животным интраназально вводили агонисты Y1R, Y2R или NPY. Через 7 и 14 сут эффекты лечения проверяли в тесте ПКЛ, тесте принудительного плавания, социального взаимодействия и АРИ. Результаты показали, что агонисты Y1R предотвращали развитие признаков ПТСР эффективнее NPY, тогда как введение агонистов Y2R не оказало никакого влияния. Был сделан вывод, что положительный эффект NPY и агонистов Y1R следует рассматривать для раннего вмешательства после травматического стресса (Nwokafor et al., 2020).

Тоническая норадренергическая гиперактивность является главным симптомом у пациентов с ПТСР (Magnin et al., 2023). NPY, существуя в центральных и периферических норадренергических нейронах как ко-трансмисмиттер норадреналина, при симпатических реакциях регулирует высвобождение и активность этого нейромедиатора. При изучении реактивности симпатической нервной системы у пациентов с ПТСР установлено, что введение йохимбина, норадренергического альфа (2)-антагониста, усиливало основные симптомы ПТСР и вызывало значительное повышение уровня метаболита распада норадреналина, 3-метил-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ), в плазме крови у индивидов с ПТСР по сравнению с группой сравнения, получавшей плацебо. При этом уровни NPY в плазме отрицательно коррелировали с оценками по шкале боевого воздействия, исходными симптомами ПТСР и паники. Был сделан вывод, что снижение NPY в плазме крови комбатантов с ПТСР способно частично регулировать гиперактивность норадренергической системы. тогда как сохранение снижения NPY может обусловить появление симптомов повышенного возбуждения и преувеличенных реакций тревоги у комбатантов с ПТСР. Обнаружено, что периферическое введение NPY ингибировало высвобождение норадреналина из симпатических норадренергических нейронов, что улучшало состояние пациентов (Rasmusson et al., 2000). В отличие от предыдущего исследования, результаты других авторов показывали как снижение, так и повышение содержания NPY в плазме крови у пациентов с ПТСР (Tural, Iosifescu, 2020). Значительно более высокие уровни NPY в плазме были зарегистрированы у выздоравливающих людей с ПТСР в прошлом, что указывает

на потенциальную роль NPY в устойчивости. Высокая способность справляться с трудностями и устойчивость к стрессу обнаруживали положительную корреляцию с уровнями NPY у этих индивидов (Yehuda et al., 2006).

Полученные в доклинических экспериментах данные позволяют сделать заключение, что введение NPY в гиппокамп и/или гипоталамус, а также интраназальное введение оказываются эффективным средством снижения тревожного поведения, АРИ, нормализации реактивности ГГА-системы. В совокупности эти исследования подтверждают потенциальную привлекательность использования NPY для профилактики и лечения ПТСР. Важным ограничением для экстраполяции модельных экспериментов на человека является дифференциальная экспрессия рецепторов NPY у животных и людей. Кроме того, следует учитывать, что терапевтический подход имеет ограничения, так как NPY, обладая модулирующим действием на вазоконстрикцию, ангиогенез, адипогенез, метаболизм и многое другое, может иметь нежелательные побочные действия. В этом смысле интраназальная доставка NPY является наиболее интересным вариантом, так как она может повышать концентрацию пептида непосредственно в ЦНС без значительных эффектов на периферии. Тем не менее следует учитывать различия между грызунами, другими животными и людьми в структуре ГЭБ, его проницаемости, поглощении и механизмах деградации пептида. Также важна оценка концентрации пептида, которую необходимо доставить через интраназальный путь для достижения эффективности действия NPY в ЦНС. Следует еще раз отметить, что NPY регулирует одновременно и другие физиологические реакции, которые могут способствовать поддержанию сопутствующих заболеваний, связанных с ПТСР. В дальнейших модельных экспериментах следует более подробно изучить роль NPY в сопутствующих ПТСР заболеваниях.

Лептин

Лептин — пептидный гормон, регулирующий многие процессы, в частности энергетический обмен, потребление пищи и метаболическое состояние. Этот гормон секретируется жировыми клетками и энтероцитами тонкой кишки. Концентрация циркулирующего лептина снижается во время голодания, но увеличивается во время возобновления питания, а также при стрессе. Гормон легко проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), подавляя чувство голода в латеральном гипоталамусе, таким образом противодействуя орексигенному влиянию NPY. То есть лептин обладает анорексигенным действием. При увеличении размеров жировых клеток или накоплении в них избыточного количества жировых капель

пропорционально увеличивается уровень лептина, затем гормон проникает в ЦНС, связывается с рецепторами лептина, которые посылают сигналы для подавления аппетита и приема пищи, а также повышения расхода энергии. Однако, когда положительный энергетический баланс поддерживается в течение длительного времени, а именно — потребление калорий превышает расход энергии, возникает резистентность к лептину и вес увеличивается. Лептин взаимодействует с другими гормонами и регуляторами энергии, косвенно опосредуя эффекты инсулина, глюкагона, инсулиноподобного фактора роста, гормона роста, глюкокортикоидов, цитокинов и др.

Рецепторы лептина экспрессируются как в ЦНС — в гипоталамусе, гиппокампе и других областях мозга, так и на периферии — в печени, поджелудочной железе, слизистой ротовой полости и др. Активация рецепторов лептина ингибирует NPY, пептид, связанный с агуты — AgRP, и активирует α -меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH). Вне головного мозга *вторичными* функциями лептина являются: координация расхода энергии, активация иммунных клеток и модуляция воспалительной реакции, а также он содействует регуляции метаболизма плода и матери. Лептин влияет на энергетику тела двумя взаимодействующими способами, противодействующими ожирению, — путем снижения аппетита, а также усиления термогенеза (Domínguez-Reyes et al., 2015; Zhou, Rui, 2013).

Убедительные доказательства показывают, что психические расстройства характеризуются повышенным риском развития ожирения, метаболического синдрома (MetC), совокупностью сердечно-сосудистых факторов риска, включая дислипидемию, абдоминальное ожирение, гипертонию и гипергликемию. Этот повышенный риск присутствует при ряде психических расстройств, включая тяжелое депрессивное расстройство, тревожное расстройство и ПТСР. Имеются доказательства двунаправленного взаимодействия между психическими расстройствами и MetC. При этом более выраженные симптомы ПТСР коррелируют с более высокими значениями индекса массы тела, артериального давления, уровня фибриногена в крови, развитием синдрома резистентности к лептину, а также с более низкими значениями чувствительности к инсулину. Во многих исследованиях показано, что резистентность к лептину может способствовать нарушению функций гипоталамуса и расстраивать другие функции мозга, приводя к дисфункции передачи сигналов вознаграждения и неконтролируемому аппетиту (Farr et al., 2015; Penninx et al., 2018). В экспериментах Y.F. Otero и соавт. мыши линии ob/ob, у которых инактивирован ген синтеза лептина (*Lep*), непрерывно получали низкокалорийную пищу в количестве 10 калорий в течение 10 сут. В результате

подавления чувства голода мыши все-таки пере-едали и накапливали избыточную массу тела, у них развивался метаболический синдром и вырабатывалась резистентность к лептину. Исследователей удивило, что уровень лептина при таком кормлении значительно повысился. При этом усиливалось пассивное поглощение незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) клетками, которые для накопления липидов не приспособлены (гепатоциты, миоциты, кардиомиоциты, β -клетки островков), что индуцировало гибель клеток по типу апоптоза. Накопление пальмитиновых триглицеридов (ТГ) приводило к недостаточности энергетики клеток и их митохондрий в печени. Отмечено, что печень и жировая ткань реагируют на схему пищевого поведения по-разному (Otero et al., 2014). В популяции людей из Западной Вирджинии, в группах высокого риска развития ПТСР, синдром резистентности к лептину сопровождался его высокой концентрацией (выше 30 нг/мл) при отсутствии эффекта его действия, в том числе и на специфические ядра гипоталамуса, которые перестали получать центростремительную гуморальную информацию, призванную регулировать аппетит путем формирования чувства сытости. Ключевым механизмом развития резистентности к лептину становилось нейровоспаление гипоталамуса, индуцирующее структурные изменения и неэффективный контроль потребления пищи. При ожирении оказались повышенными уровни таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин- 1β (IL- 1β) и С-реактивный белок. Участвуя в увеличении концентрации циркулирующего лептина в крови, эти факторы связаны с возникновением резистентности к лептину (Srikanthan et al., 2016). В работе китайских исследователей обнаружено, что мутации в гене лептина тесно связаны с увеличением распространенности и тяжести ПТСР у китайских старшеклас-сниц (Yang et al., 2019).

В эксперименте на трансгенных мышцах Thy1-YFP, широко используемой линии при изучении развития и регенерации нейронов, для моделирования ПТСР-подобного состояния использовали воздействие электрошоком. Как и во многих случаях, поведение животных характеризовалось повышенным числом замираний (freezing-реакций), тревожным поведением, снижением исследовательского поведения, нарушением механизмов памяти. Установлено, что в широком спектре нейронов отмечен повышенный апоптоз и избирательное повреждение астроцитарных митохондрий, что обусловлено активацией NLRP3, являющегося компонентом врожденной иммунной системы, который функционирует как рецептор распознавания образов (PRR). Все это привело к снижению синтеза АТФ и увеличению продукции АФК. Кроме того, в нейронах наблюдалось уменьшение уровня фермента, препятствующего

выработке инсулина клетками поджелудочной железы (UCP2, uncoupling protein), а также ослабление фосфорилирования белка семейства транскрипционных факторов forkhead (FOXO3) и серин/треониновой протеинкиназы (GSK-3 β , Glycogen synthase kinase 3). Применение внутривенно или внутривенно вводимого лептина в дозе 4 мг/кг/сут обусловило ингибирование выработки митохондриальных АФК в нейронах, что привело к повышению активности сигнального белка – активатора транскрипции из семейства белков STAT (STAT3) в астроцитах. Указанные эффекты лептина обеспечили возвращение поведения мышей к норме. Тем не менее нейроны и астроциты обладают клеточной специфичностью, что предполагает наличие различных потенциальных терапевтических мишеней для лептина при ПТСР (Gong et al., 2023; Ji et al., 2022).

В настоящее время накапливаются сведения о полифункциональном действии лептина и его влиянии на различные структуры головного мозга. Авторы экспериментов ожидают, что их исследования будут способствовать клиническому применению лептина у людей с диагнозом ПТСР.

Кроме охарактеризованных выше пептидов, с целью выявления предполагаемых биомаркеров ПТСР исследователи анализировали широкий спектр биологически активных соединений, особенно в периферической крови, что основывалось на удобстве работы с пациентами. Определяли сывороточный уровень липидов, кортизола, дегидроэпиандростеронсульфата (DHEA-S), пролактина, С-реактивного белка. Например, в работе М. Jergović и соавт. (2015) производили мультиплексный анализ одновременной оценки 13 анализируемых веществ в сыворотке крови: цитокинов (интерферон- γ , IL- 1β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α), молекул адгезии (sPECAM-1, sICAM-1), хемокинов (IL-8 и MIP-1 α), sCD40L, фактора роста нервов, BDNF, NPY и лептина. В некоторых экспериментах были обнаружены надежные корреляции ПТСР с более высокими уровнями DHEA-S и более низкими уровнями пролактина. Однако в других работах эти результаты не подтверждались (Jergović et al., 2015). В отношении BDNF, NPY и лептина были получены наиболее интересные и перспективные результаты в плане диагностики и лечения ПТСР, поэтому указанные пептиды наиболее подробно представлены в обзоре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это заболевание, которое развивается вследствие экстремального психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся сильно выраженной стрессовой реакцией. Симптомы заболевания

развиваются не у всей популяции стрессированных индивидов (особей) и не сразу, а через некоторый неопределенный период времени. Основными клиническими проявлениями заболевания у чувствительных к стрессу субъектов выступают навязчивые переживания элементов травматического события, чрезмерная раздражительность, тревожность, иногда чередующаяся с депрессией, и др. (American Psychiatric Association, 2013). Во многих случаях расстройство принимает хроническое течение на многие годы с возможным переходом в хроническое изменение личности. До настоящего времени не существует общепринятой теории механизмов развития ПТСР, неудовлетворительно разработаны нейробиологические детерминанты, определяющие устойчивость к заболеванию. Вероятно, это объясняется тем, что устойчивость включает большую совокупность процессов и механизмов, действующих до, во время и после травматического события, функционирующих в единой системе (Ritov et al., 2016; Cohen et al., 2012; Wu et al., 2013). Многомерность понятия устойчивости включает нейробиологический, личностный, семейный и социальный уровни. Профиль людей, демонстрирующих устойчивость, характеризуется высокими показателями в отношении эмоциональной стабильности, социальной компетентности, способности разрешать возникающие проблемы. Факторы устойчивости меняются в зависимости от возраста, состояния организма на момент появления стрессора, длительности его действия и времени, прошедшего после трагедии (Федунина, 2006). Перед исследователями стоит проблема детального изучения функционирования адаптационных систем человека, которые обеспечивают благоприятные условия поддержания гомеостаза, невзирая на трагедии и травмы. Так как решение вопросов нейробиологических, генетических и эпигенетических механизмов устойчивости к стрессу и изучение механизмов патогенеза ПТСР у человека чаще всего невозможно по этическим причинам, исследователи разработали валидные модели ПТСР на животных (Richter-Levin et al., 2019; Торопова и др., 2021).

В настоящее время активно исследуется вклад генетических факторов, в том числе с целью поиска диагностических и терапевтических мишеней для разработки новых лекарственных препаратов. К настоящему времени уже определен ряд генов, участвующих в регуляции реакции на стресс. Интересной находкой явилось исследование, определившее, что устойчивость к стрессу обеспечивается повышенной транскрипционной активностью, отличной как от восприимчивости, так и от нормы (Bagot et al., 2015; Bagot et al., 2017). Интенсивное изучение процессов транскрипции и метилирования ДНК может способствовать в будущем выявлению основных мишеней воздействия

для увеличения устойчивости человека к стрессу. Однако реакция генов на стресс не уникальна для ПТСР, кроме того, процесс детерминируется эпигенетическими факторами, такими как личный опыт индивида (особи), его пищевые пристрастия, определяющие ансамбль бактерий кишечника, социальное и природно-антропогенное сопровождение. С целью разработки лекарственных средств для получения необходимого терапевтического эффекта при ПТСР наиболее перспективным является продолжение изучения взаимодействия мозг ↔ микрофлора кишечника. Как отмечено в нашем обзоре, на микрофлору кишечника можно успешно воздействовать путем применения пробиотиков или трансплантации микрофлоры устойчивого индивида или особи (Ke et al., 2023; Alagiakrishnan, Halverson, 2021).

Изменение уровня основных биогенных аминов, аминокислотных нейромедиаторов ЦНС и объема структур головного мозга выявляются, кроме ПТСР, при значительном числе расстройств и заболеваний ЦНС, а также в процессе старения. Вероятнее всего эти трансформации обусловлены системным воспалением и нейровоспалением, которые также сопровождают многие заболевания и старение. BDNF, нейропептид Y и лептин, изучаемые в качестве диагностических признаков развития ПТСР, как и упомянутые выше факторы, не специфичны только для ПТСР. Тем не менее лечебный эффект от введения этих пептидов, обладающих многими функциями, в том числе и противовоспалительными, следует тщательно изучать с целью разработки перспективных лекарственных средств универсального применения.

Несмотря на то что формулировка диагностики ПТСР регулярно пересматривается и уточняется в документах Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), симптомы ПТСР не уникальны и обнаруживаются при многих других расстройствах и не только у людей, но и, частично, у животных. Следовательно, для повышения диагностического порога ПТСР исследователям необходимо обнаружить уникальные биохимические компоненты этого расстройства. На сегодняшний день проанализированная нами литература позволяет считать уникальными для диагноза ПТСР только данные о снижении уровня глюкокортикоидных гормонов стресса в периферической крови — кортизола у человека и кортикостерона у лабораторных грызунов (Yehuda, Seckl, 2011; Zoladz et al., 2021; Кондашевская и др., 2021).

Что касается повышения устойчивости к стрессу людей и животных, то, вероятнее всего, детальное изучение механизмов стероидогенеза кортизола и кортикостерона в митохондриях может способствовать выявлению терапевтических мишеней ПТСР (Dmytriv et al., 2023).

Таким образом, на сегодняшний день охарактеризовано несколько специфических областей мозга, генетических, эпигенетических, нейробиологических и микробиологических контуров, которые играют решающую роль в опосредовании механизмов реакции на стресс при ПТСР. Установлено, что стрессоустойчивость представляет собой сложный динамический процесс, включающий как центральные, так и периферические механизмы. Достижения в области генетики, эпигенетики и методов нейровизуализации вытесняют психометрические методы исследований патогенеза ПТСР, так как они достовернее и валиднее. Вероятно, новые стратегии и тактики подходов к изучению ПТСР позволят вскоре увидеть плоды надежной диагностики и терапии этого тяжелого заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА (AUTHOR CONTRIBUTIONS)

М.В. Кондашевская — концепция, написание и руководство работой; К.А. Артемьева и В.В. Алексанкина — редактирование текста статьи, составление списка литературы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ (FUNDING)

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2024–2026 годы № 1023100400015-7-3.1.9.

УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ ИЛИ НАЛИЧИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ (CONFLICTS OF INTEREST)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ (COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS)

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бонкало Т.И. Посттравматическое стрессовое расстройство [Электронный ресурс]: дайджест. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. 28 с.

- Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. Москва, 1933. 144 с.
- Каракулова Ю.В., Селянина Н.В. Мониторирование нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. 117 (10): 34–37.
- Кондашевская М.В., Комелькова М.В., Цейликман В.Э., Цейликман, О.Б., Артемьева К.А., Алексанкина В.В., Болтовская М.Н., Саранульцев А.П., Попков П.Н., Черешнева М.В., Черешнев В.А. Новые морфофункциональные критерии профиля устойчивости при моделировании посттравматического стрессового расстройства — триггера дисфункции надпочечников. Доклады РАН. Науки о Жизни. 2021. 501: 28–33.
- Кохан В.С. Дисбаланс глутамат/ГАМК в сравнительном анализе радиационного и травматического поражения коры головного мозга. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. 53 (6): 5–10.
- Лапшин М.С., Кондашевская М.В., Епишев В.В., Паточкина Н.А. Патогенез посттравматического стрессового расстройства, терапевтические мишени. Успехи физиологических наук. 2023. 54 (1): 55–69.
- Найденова С.В., Пономарев П.А. Психологическое влияние информационной среды на современного человека. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2016. 11: 2221–2225.
- Осинов В.П. Курс общего учения о душевных болезнях. Берлин: Госиздат, 1923. 497–509.
- Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). Общая реаниматология. 2019. 15 (1): 70–86.
- Посттравматическое стрессовое расстройство. / Под ред. В.А. Солдаткина. ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. 624 с.
- Торопова К.А., Ивашкина О.И., Анохин К.В. Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71 (6): 735–759.
- Фаустова А.Г., Юров И.Ю. Эпигенетические и геномные механизмы в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022. 8(1):15–35.
- Федунина Н.Ю. Понятия устойчивости к травме и посттравматического роста. Московский психотерапевтический журнал. 2006. 14 (4): 69–80.
- Чиркова М.А., Артемова К.Ю., Буденкова Е.А., Сидорова М.В., Тучина О.П., Ваколюк И.А. Морфологические изменения астроглии в гиппокампе и миндалине при анксиогенезе. Современные проблемы науки и образования. 2019. 3: 191–202.

- Шматова Ю.Е. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России. Проблемы развития территории. 2019. 3 (101): 76–96.
- Abdallah C.G., Averill L.A., Akiki T.J., Raza M., Averill C.L., Gomaa H., Adikey A., Krystal J.H. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019. 59: 171–189.
- Alagiakrishnan K., Halverson T. Microbial Therapeutics in Neurocognitive and Psychiatric Disorders. *J Clin Med Res*. 2021. 13: 439–459.
- Alameda L., Trotta G., Quigley H., Rodriguez V., Gadelrab R., Dwir D., Dempster E., Wong C.C.Y., Forti M.D. Can epigenetics shine a light on the biological pathways underlying major mental disorders? *Psychol Med*. 2022. 52 (9): 1645–1665.
- Alves de Lima K., Rustenhoven J., Da Mesquita S., Wall M., Salvador A.F., Smirnov I., Martelossi Cebinelli G., Mamuladze T., Baker W., Papadopoulos Z., Lopes M.B., Cao W.S., Xie X.S., Herz J., Kipnis J. Meningeal $\gamma\delta$ T cells regulate anxiety-like behavior via IL-17a signaling in neurons. *Nat. Immunol*. 2020. 21: 1421–1429.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, Arlington, VA, US, 2013.
- Antolasic E.J., Jaehne E.J., van den Buuse M. Interaction of Brain-derived Neurotrophic Factor, Exercise, and Fear Extinction: Implications for Post-traumatic Stress Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2024. 22 (4): 543–556.
- Armario A., Escorihuela R.M., Nadal R. Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008. 32: 1121–1131.
- Bagot R.C., Cates H.M., Purushothaman I., Vialou V., Heller E.A., Yieh L., LaBonté B., Peña C.J., Shen L., Wittenberg G.M., Nestler E.J. Ketamine and imipramine reverse transcriptional signatures of susceptibility and induce resilience-specific gene expression profiles. *Biol Psychiatry*. 2017. 81 (4): 285–295.
- Bagot R.C., Parise E.M., Peña C.J., Zhang H.X., Maze I., Chaudhury D., Persaud B., Cachepe R., Bolaños-Guzmán C.A., Cheer J.F., Deisseroth K., Han M.H., Nestler E.J. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature communications*. 2015. 6: 7062.
- Bartsch T., Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015. 309: 1–16.
- Biltz R.G., Sawicki C.M., Sheridan J.F., Godbout J.P. The neuroimmunology of social-stress-induced sensitization. *Nat Immunol*. 2022. 23 (11): 1527–1535.
- Blachier F., Andriamihaja M. Effects of the L-tyrosine-derived bacterial metabolite p-cresol on colonic and peripheral cells. *Amino Acids*. 2022. 54 (3): 325–338.
- Blum K., Febo M., Badgaiyan R.D. Fifty Years in the Development of a Glutamatergic-Dopaminergic Optimization Complex (KB220) to Balance Brain Reward Circuitry in Reward Deficiency Syndrome: A Pictorial. *Austin Addict Sci*. 2016. 1 (2): 1006.
- Bogic M., Njoku A., Priebe S. Long-term mental health of war-refugees: a systematic literature review. *BMC Int Health Hum Rights*. 2015. 15: 29.
- Bourassa K.J., Garrett M.E., Caspi A., Dennis M., Hall K.S., Moffitt T.E., Taylor G.A.; VA Mid Atlantic MIRECC Workgroup; Ashley-Koch A.E., Beckham J.C., Kimbrel N.A. Posttraumatic stress disorder, trauma, and accelerated biological aging among post-9/11 veterans. *Transl Psychiatry*. 2024. 14 (1): 4.
- Bremner J.D., Vythilingam M., Vermetten E., Southwick S.M., McGlashan T., Nazeer A., Khan S., Vaccarino L.V., Soufer R., Garg P.K., Ng C.K., Staib L.H., Duncan J.S., Charney D.S. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160: 924–932.
- Bryant R.A., Gallagher H.C., Gibbs L., Pattison P., MacDougall C., Harms L., Block K., Baker E., Sinnott V., Iretton G., Richardson J., Forbes D., Lusher D. Mental health and social networks after disaster. *The American journal of psychiatry*. 2017. 174 (3): 277–285.
- Campodonico C., Berry K., Haddock G., Varese F. Protective factors associated with post-traumatic outcomes in individuals with experiences of psychosis. *Front Psychiatry*. 2021. 12: 735870.
- Castro-Vale I., van Rossum E.F.C., Machado J.C., Mota-Cardoso R., Carvalho D. Genetics of glucocorticoid regulation and posttraumatic stress disorder: What do we know? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016. 63: 143–157.
- Chang W.H., Lee I.H., Chi M.H., Lin S.H., Chen K.C., Chen P.S., Chiu N.T., Yao W.J., Yang Y.K. Prefrontal cortex modulates the correlations between brain-derived neurotrophic factor level, serotonin, and the autonomic nervous system. *Sci Rep*. 2018. 8 (1): 2558.
- Chen X., Jiang Y., Wang J., Liu Y., Xiao M., Song C., Bai Y., Yinuo Han N., Han F. Synapse impairment associated with enhanced apoptosis in post-traumatic stress disorder. *Synapse*. 2020. 74 (2): e22134.
- Cheng Y., Desse S., Martinez A., Worthen R.J., Jope R.S., Beurel E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav. Immun*. 2018. 69: 556–567.
- Cohen S., Vainer E., Matar M.A., Kozlovsky N., Kaplan Z., Zohar J., Mathé A.A., Cohen H. Diurnal fluctuations in HPA and neuropeptide Y-ergic systems underlie differences in vulnerability to traumatic stress responses at different zeitgeber times. *Neuropsychopharmacology*. 2015. 40 (3): 774–790.
- Cohen H., Liu T., Kozlovsky N., Kaplan Z., Zohar J., Mathé A.A. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012. 37: 350–363.
- Cohen H., Zohar J. An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2004. 1032: 167–178.

- Coplan J.D., Gopinath S., Abdallah C.G., Berry B.R. A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression – mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy. *Front Behav Neurosci.* 2014. 8: 189.
- Criado-Marrero M., Rein T., Binder E.B., Porter J.T., Koren J. 3rd, Blair L.J. Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018. 373 (1738): 20160532.
- Dell'Oste V., Palego L., Betti L., Fantasia S., Gravina D., Bordacchini A., Pedrinelli V., Giannaccini G., Carmassi C. Plasma and Platelet Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Bipolar Disorder Patients with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) or in a Major Depressive Episode Compared to Healthy Controls. *Int J Mol Sci.* 2024. 25 (6): 3529.
- d'Ettorre G., Ceccarelli G., Santinelli L., Vassalini P., Innocenti G.P., Alessandri F., Koukopoulos A.E., Russo A., d'Ettorre G., Tarsitani L. Post-traumatic stress symptoms in healthcare workers dealing with the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. 18 (2): 601.
- Dmytriv T.R., Tsiumpala S.A., Semchyshyn H.M., Storey K.B., Lushchak V.I. Mitochondrial dysfunction as a possible trigger of neuroinflammation at post-traumatic stress disorder (PTSD). *Front Physiol.* 2023. 14: 1222826.
- Domínguez-Reyes T., Astudillo-López C.C., Salgado-Goytia L., Muñoz-Valle J.F., Salgado-Bernabé I.A.B., Guzmán-Guzmán I.P., Castro-Alarcón N., Moreno-Godínez M.E., Parra-Rojas I. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids Health Dis.* 2015. 14: 106.
- Domitrovic Spudic S., Nikolac Perkovic M., Uzun S., Nedic Erjavec G., Kozumplik O., Svob Strac D., Mimica N., Pivac N. Reduced plasma BDNF concentration and cognitive decline in veterans with PTSD. *Psychiatry Res.* 2022. 316: 114772.
- Dong L., Wang S., Li Y., Zhao Z., Shen Y., Liu L., Xu G., Ma C., Li S., Zhang X., Cong B. RU486 Reverses Emotional Disorders by Influencing Astrocytes and Endoplasmic Reticulum Stress in Chronic Restraint Stress Challenged Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017. 42 (3): 1098–1108.
- Elkhatib S.K., Moshfegh C.M., Watson G.F., Case A.J. T-lymphocyte tyrosine hydroxylase regulates TH17 T-lymphocytes during repeated social defeat stress. *Brain Behav Immun.* 2022. 104: 18–28.
- Farr O.M., Ko B.J., Joung K.E., Zaichenko L., Usher N., Tsoukas M., Thakkar B., Davis C.R., Crowell J.A., Mantzoros C.S. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity, is associated with obesity and cardiometabolic risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015. 25 (5): 479–488.
- Farzi A., Reichmann F., Holzer P. The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta Physiol (Oxf).* 2015. 213 (3): 603–627.
- Febo M., Blum K., Badgaiyan R.D., Baron D., Thanos P.K., Colon-Perez L.M., Demortovics Z., Gold M.S. Dopamine homeostasis: brain functional connectivity in reward deficiency syndrome. *Frontiers in bioscience (Landmark edition).* 2017. 22: 669–691.
- Ferland-Beckham C., Chaby L.E., Daskalakis N.P., Knox D., Liberzon I., Lim M.M., McIntyre C., Perrine S.A., Risbrough V.B., Sabban E.L., Jeromin A., Haas M. Systematic Review and Methodological Considerations for the Use of Single Prolonged Stress and Fear Extinction Retention in Rodents. *Front Behav Neurosci.* 2021. 15: 652636.
- Fuks F. DNA methylation and histone modifications: teaming up to silence genes. *Curr Opin Genet Dev.* 2005. 15 (5): 490–495.
- Gong Q., Yan X.J., Lei F., Wang M.L., He L.L., Luo Y.Y., Gao H.W., Feng Y.L., Yang S.L., Li J., Du L.J. Proteomic profiling of the neurons in mice with depressive-like behavior induced by corticosterone and the regulation of berberine: pivotal sites of oxidative phosphorylation. *Mol. Brain.* 2019. 12 (1): 118.
- Gong W., Li X., Feng Y., Ji M., Zhang D., Chen B., Wang S., Wu X., Cui L., Li B., Xia M. Novel pathogenesis of post-traumatic stress disorder studied in transgenic mice. *J Psychiatr Res.* 2023. 161: 188–198.
- Haas D.A., George S.R. Neuropeptide Y-induced effects on hypothalamic corticotropin-releasing factor content and release are dependent on noradrenergic/adrenergic neurotransmission. *Brain Res.* 1989. 498(2): 333–338.
- Herrmann L., Ebert T., Rosen H., Novak B., Philipsen A., Touma C., Schreckenbach M., Gassen N.C., Rein T., Schmidt U. Analysis of the cerebellar molecular stress response led to first evidence of a role for FKBP51 in brain FKBP52 expression in mice and humans. *Neurobiol. Stress.* 2021. 15: 100401.
- Higuchi F., Uchida S., Yamagata H., Abe-Higuchi N., Hobarata T., Hara K., Kobayashi A., Shintaku T., Itoh Y., Suzuki T., Watanabe Y. Hippocampal microRNA-124 enhances chronic stress resilience in mice. *J Neurosci.* 2016. 36 (27): 7253–7267.
- Isaacson B. Mental disorders: posttraumatic stress disorder. *FP Essent.* 2020. 495: 23–30.
- Jarrahi A., Braun M., Ahluwalia M., Gupta R.V., Wilson M., Munie S., Ahluwalia P., Vender J.R., Vale F.L., Dhandapani K.M., Vaibhav K. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicine.* 2020. 8 (10): 389.
- Jergović M., Bendelja K., Savić Mlakar A., Vojvoda V., Abelerle N., Jovanovic T., Rabatić S., Sabioncello A., Vidović A. Circulating levels of hormones, lipids, and immune mediators in post-traumatic stress disorder – a 3-month follow-up study. *Front Psychiatry.* 2015. 6: 49.
- Ji M., Gong W., Wang S., Zhang D., Chen B., Li X., Wu X., Cui L., Feng Y., Verkhatsky A., Li B. Leptin Attenuates Fear Memory by Inhibiting Astrocytic NLRP3 Inflammasome in Post-traumatic Stress Disorder Model. *Neurochem Res.* 2023. 48 (4): 1180–1190.

- Jiang A., Zhou C., Samsom J., Yan S., Yu D.Z., Jia Z.P., Wong A.H.C., Liu F. The GR-FKBP51 interaction modulates fear memory but not spatial or recognition memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022. 119: 110604.
- Karl A., Schaefer M., Malta L.S., Dorfel D., Rohleder N., Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2006. 30 (7): 1004–1031.
- Kästle M., Kistler B., Lamla T., Bretschneider T., Lamb D., Nicklin, P., Wyatt, D. FKBP51 modulates steroid sensitivity and NF- κ B signalling: A novel antiinflammatory drug target. *Eur. J. Immunol*. 2018. 48: 1904–1914.
- Ke S., Hartmann J., Ressler K.J., Liu Y.Y., Koenen K.C. The emerging role of the gut microbiome in posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun*. 2023. 114: 360–370.
- Kelly U.A., Evans D.D., Baker H., Noggle Taylor J. Determining Psychoneuroimmunologic Markers of Yoga as an Intervention for Persons Diagnosed With PTSD: A Systematic Review. *Biol Res Nurs*. 2018. 20 (3): 343–351.
- Kondashevskaya M.V., Mikhaleva L.M., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., Areshidze D.A., Kozlova M.A., Pashkov A.A., Manukhina E.B., Downey H.F., Tselikman O.B., Yegorov O.N., Zhukov M.S., Fedotova J.O., Karpenko M.N., Tselikman V.E. Unveiling the Link: Exploring Mitochondrial Dysfunction as a Probable Mechanism of Hepatic Damage in Post-Traumatic Stress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023. 24: 13012.
- Kühn S., Butler O., Willmund G., Wesemann U., Zimmermann P., Gallinat J. The brain at war: effects of stress on brain structure in soldiers deployed to a war zone. *Transl Psychiatry*. 2021. 11 (1): 247.
- Kuznetsov A., Kokorev D., Sustretov A., Kozlov A., Lyamin A., Sheyfer M., Kolsanov A., DeSousa A., Cumming P., Gayduk A. Genetic contributors to PTSD: the role of snvs, gene interactions and haplotypes for developing PTSD prevention measures. A comprehensive review. *Psychiatr Danub*. 2023. 35 (Suppl 2): 141–149.
- Laudani S., Torrisi S.A., Alboni S., Bastiaanssen T.F.S., Benatti C., Rivi V., Moloney R.D., Fuochi V., Furneri P.M., Drago F., Salomone S., Tascetta F., Cryan J.F., Leggio G.M. Gut microbiota alterations promote traumatic stress susceptibility associated with p-cresol-induced dopaminergic dysfunctions. *Brain Behav Immun*. 2023. 107: 385–396.
- Li H., Su P., Lai T.K., Jiang A., Liu J., Zhai D., Campbell C.T., Lee F.H., Yong W., Pasricha S., Li S., Wong A.H., Ressler K.J., Liu F. The glucocorticoid receptor-FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Invest*. 2020. 130 (2): 877–889.
- Li Q., Bartley A.F., Dobrunz L.E. Endogenously Released Neuropeptide Y Suppresses Hippocampal Short-Term Facilitation and Is Impaired by Stress-Induced Anxiety. *J Neurosci*. 2017. 37 (1): 23–37.
- Logue M.W., van Rooij S.J.H., Dennis E.L., Davis S.L., Hayes J.P., Stevens J.S., Densmore M., Haswell C.C., Ipser J., Koch S.B.J., Korgaonkar M., Lebois L.A.M., Peverill M., Baker J.T., Boedhoe P.S.W., Frijling J.L., Gruber S.A., Harpaz-Rotem I., Jahanshad N., Koopowitz S., Levy I., Nawijn L., O'Connor L., Olff M., Salat D.H., Sheridan M.A., Spielberg J.M., van Zuiden M., Winter-nitz S.R., Wolff J.D., Wolf E.J., Wang X., Wrocklage K., Abdallah C.G., Bryant R.A., Geuze E., Jovanovic T., Kaufman M.L., King A.P., Krystal J.H., Lagopoulos J., Bennett M., Lanius R., Liberzon I., McGlinchey R.E., McLaughlin K.A., Milberg W.P., Miller M.W., Ressler K.J., Veltman D.J., Stein D.J., Thomaes K., Thompson P.M., Morey R.A. Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biological Psychiatry*. 2018. 83(3): 244–253.
- Lorsch Z.S., Hamilton P.J., Ramakrishnan A., Parise E.M., Salery M., Wright W.J., Lepack A.E., Mews P., Issler O., McKenzie A., Zhou X., Parise L.F., Pirpinias S.T., Ortiz Torres I., Kronman H.G., Montgomery S.E., Loh Y.E., Labonté B., Conkey A., Symonds A.E., Neve R.L., Turecki G., Maze I., Dong Y., Zhang B., Shen L., Bagot R.C., Nestler E.J. Stress resilience is promoted by a Zfp189-driven transcriptional network in prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2019. 22 (9): 1413–1423.
- Lu W.H., Chao H.W., Lin P.Y., Lin S.H., Liu T.H., Chen H.W., Huang Y.S. CPEB3-dowregulated Nr3c1 mRNA translation confers resilience to developing posttraumatic stress disorder-like behavior in fear-conditioned mice. *Neuropsychopharmacology*. 2021. 46 (9): 1669–1679.
- Magnin C., Poulet E., Fanton L., Vignaud P., Brunelin J. EurA non-randomized pilot trial of the use of prazosin in the prevention of transition from acute stress disorder to post-traumatic stress disorder. *J Psychotraumatol*. 2023. 14 (2): 2251250.
- Mahan A.L., Ressler K.J. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci*. 2012. 35: 24–35.
- Martinelli S., Anderzhanova E.A., Bajaj T., Wiechmann S., Dethloff F., Weckmann K., Heinz D.E., Ebert T., Hartmann J., Geiger T.M., Döngi M., Hafner K., Pöhlmann M.L., Jollans L., Philipsen A., Schmidt S.V., Schmidt U., Maccarrone G., Stein V., Hausch F., Turck C.W., Schmidt M.V., Gellner A.K., Kuster B., Gas-sen N.C. Stress-primed secretory autophagy promotes extracellular BDNF maturation by enhancing MMP9 secretion. *Nat Commun*. 2021. 12 (1): 4643.
- McCaslin S.E., Cloitre M., Neylan T.C., Garvert D.W., Herbst E., Marmar C. Factors associated with high functioning despite distress in post-9/11 veterans. *Rehabil Psychol*. 2019. 64 (3): 377–382.
- McGuire J., Herman J.P., Horn P.S., Sallee F.R., Sah R. Enhanced fear recall and emotional arousal in rats recovering from chronic variable stress. *Physiol Behav*. 2010. 101: 474–82.
- McKim D.B., Weber M.D., Niraula A., Sawicki C.M., Liu X., Jarrett B.L., Ramirez-Chan K., Wang Y., Roeth R.M., Sucalido A.D., Sobol C.G., Quan N., Sheridan J.F.,

- Godbout J.P. Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Mol. Psychiatry*. 2018. 23: 1421–1431.
- Menard C., Pfau M.L., Hodes G.E., Kana V., Wang V.X., Bouchard S., Takahashi A., Flanigan M.E., Aleyasin H., LeClair K.B., Janssen W.G., Labonté B., Parise E.M., Lorsch Z.S., Golden S.A., Heshmati M., Tamminga C., Turecki G., Campbell M., Fayad Z.A., Tang C.Y., Merad M., Russo S.J. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nature neuroscience*. 2017. 20: 1752–1760.
- Milad M. R., Quirk G. J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*. 2002. 420: 70–74.
- Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. 13: 363.
- Morris D.L., Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009. 297 (6): E1247–1259.
- Morris L.S., McCall J.G., Charney D.S., Murrrough J.W. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain Neurosci Adv*. 2020. 4: 2398212820930321.
- Murray S.L., Holton K.F. Effects of a diet low in excitotoxins on PTSD symptoms and related biomarkers. *Nutr Neurosci*. 2024. 27 (1): 1–11.
- Myers M.G., Cowley M.A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008.70: 537–56
- Nachtigall E.G., de C Myskiw J., Izquierdo I., Furini C.R.G. Cellular mechanisms of contextual fear memory reconsolidation: Role of hippocampal SFKs, TrkB receptors and GluN2B-containing NMDA receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024. 241 (1): 61–73.
- Nawreen N., Baccei M.L., Herman J.P. Single Prolonged Stress Reduces Intrinsic Excitability and Excitatory Synaptic Drive Onto Pyramidal Neurons in the Infralimbic Prefrontal Cortex of Adult Male Rats. *Front Cell Neurosci*. 2021. 15: 705660.
- Nedic Erjavec G., Nikolac Perkovic M., Tudor L., Uzun S., Kovacic Petrovic Z., Konjevod M., Sagud M., Kozumplik O., Svob Strac D., Peraica T, Mimica N., Havelka Mestrovic A., Zilic D., Pivac N. Moderating Effects of BDNF Genetic Variants and Smoking on Cognition in PTSD Veterans. *Biomolecules*. 2021. 11 (5): 641.
- Nowotny B., Cavka M., Herder C., Löffler H., Poschen U., Joksimovic L., Kempf K., Krug A.W., Koenig W., Martin S., Kruse J. Effects of acute psychological stress on glucose metabolism and subclinical inflammation in patients with post-traumatic stress disorder. *Horm Metab Res*. 2010. 42 (10): 746–53.
- Nwokafor C., Serova L.I., Nahvi R.J., McCloskey J., Sabban E.L. Activation of NPY receptor subtype 1 by [D-His26] NPY is sufficient to prevent development of anxiety and depressive like effects in the single prolonged stress rodent model of PTSD. *Neuropeptides*. 2020. 80: 102001.
- Ogłodek E.A. Changes in the Serum Concentration Levels of Serotonin, Tryptophan and Cortisol among Stress-Resilient and Stress-Susceptible Individuals after Experiencing Traumatic Stress. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19 (24): 16517.
- Okhovatian F., Rezaei Tavirani M., Rostami-Nejad M., Rezaei Tavirani S. Protein-Protein Interaction Network Analysis Revealed a New Prospective of Posttraumatic Stress Disorder. *Galen Med J*. 2018. 7: e1137.
- Otero Y.F., Lundblad T.M., Ford E.A., House L.M., McGuinness O.P. Liver but not adipose tissue is responsive to the pattern of enteral feeding. *Physiol Rep*. 2014. 2 (2): e00250.
- Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018. 20 (1): 63–73.
- Piggott V.M., Bosse K.E., Lisieski M.J., Strader J.A., Stanley J.A., Conti A.C., Ghoddoussi F., Perrine S.A. Single-prolonged stress impairs prefrontal cortex control of amygdala and striatum in rats. *Front. Behav. Neurosci*. 2019. 13: 18.
- Ragu Varman D., Rajan K.E. Environmental Enrichment Reduces Anxiety by Differentially Activating Serotonergic and Neuropeptide Y (NPY)-Ergic System in Indian Field Mouse (*Mus booduga*): An Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder. *PLoS One*. 2015. 10 (5): e0127945.
- Rasmussen D.D., Crites N.J., Burke B.L. Acoustic startle amplitude predicts vulnerability to develop post-traumatic stress hyper-responsivity and associated plasma corticosterone changes in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2008. 33: 282–291.
- Rasmuson A.M., Hauger R.L., Morgan C.A., Bremner J.D., Charney D.S., Southwick S.M. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry*. 2000. 47 (6): 526–539.
- Richter-Levin G. Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma-potential relevance to stress and post-stress syndromes. *Psychiatry Res*. 1998. 79: 73–83.
- Richter-Levin G., Stork O., Schmidt M.V. Animal models of PTSD: a challenge to be met. *Mol Psychiatry*. 2019. 24 (8): 1135–1156.
- Ritov G., Boltyansky B., Richter-Levin G. A novel approach to PTSD modeling in rats reveals alternating patterns of limbic activity in different types of stress reaction. *Mol Psychiatry*. 2016. 21: 630–41.
- Sabban E.L., Laukova M., Alaluf L.G., Olsson E., Serova L.I. Locus coeruleus response to single-prolonged stress and early intervention with intranasal neuropeptide Y. *J Neurochem*. 2015. 135 (5): 975–986.
- Sabban E.L., Serova L.I., Newman E., Aisenberg N., Akirav I. Changes in Gene Expression in the Locus Coeruleus-Amygdala Circuitry in Inhibitory Avoidance PTSD Model. *Cell Mol Neurobiol*. 2018. 38 (1): 273–280.
- Seetharaman S., Fleshner M., Park C.R., Diamond D.M. Influence of daily social stimulation on behavioral and

- physiological outcomes in an animal model of PTSD. *Brain Behav.* 2016. 6 (5): e00458.
- Serova L.I., Tillinger A., Alaluf L.G., Laukova M., Keegan K., Sabban E.L. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience.* 2013. 236: 298–312.
- Shanazz K., Nalloor R., Lucas R., Vazdarjanova A. Neuroinflammation is a susceptibility factor in developing a PTSD-like phenotype. *Front Behav Neurosci.* 2023. 17:1112837.
- Sharma S., Tiarks G., Haight J., Bassuk A.G. Neuropathophysiological Mechanisms and Treatment Strategies for Post-traumatic Epilepsy. *Front Mol Neurosci.* 2021. 14: 612073.
- Somvanshi P.R., Mellon S.H., Yehuda R., Flory J.D., Makotkine I., Bierer L., Marmar C., Jett M., Doyle F.J. 3rd. Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: insights from computational model for circadian-neuroendocrine-immune interactions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020. 319 (1): E48–E66.
- Spinazzi R., Andreis P.G., Nussdorfer G.G. Neuropeptide-Y and Y-receptors in the autocrine-paracrine regulation of adrenal gland under physiological and pathophysiological conditions (Review). *Int J Mol Med.* 2005. 15 (1): 3–13.
- Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Shapiro J.I., Sোধи K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016. 13 (1): 25–38.
- Stalder T., Steudte-Schmiedgen S., Alexander N., Kluckner T., Vater A., Wichmann S., Kirschbaum C., Miller R. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017. 77: 261–274.
- Su N., Cai P., Dou Z., Yin X., Xu H., He J., Li Z., Li C. Brain nuclei and neural circuits in neuropathic pain and brain modulation mechanisms of acupuncture: a review on animal-based experimental research. *Front Neurosci.* 2023. 17: 1243231.
- Sugama S., Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. *Brain Behav. Immun.* 2020. 7: 100111.
- Tasan R.O., Verma D., Wood J., Lach G., Hörner B., de Lima T.C., Herzog H., Sperk G. The role of Neuropeptide Y in fear conditioning and extinction. *Neuropeptides.* 2016. 55: 111–126.
- Torres-Berrío A., Lopez J.P., Bagot R.C., Nouel D., Dal Bo G., Cuesta S., Zhu L., Manitt C., Eng C., Cooper H.M., Storch K.F., Turecki G., Nestler E.J., Flores C. DCC confers susceptibility to depression-like behaviors in humans and mice and is regulated by miR-218. *Biol Psychiatry.* 2017. 81 (4): 306–315.
- Toyonaga T., Khattar N., Wu Y., Lu Y., Naganawa M., Gallegot J.D., Matuskey D., Mecca A.P., Pittman B., Dias M., Nabulsi N.B., Finnema S.J., Chen M.K., Arnsten A., Radhakrishnan R., Skosnik P.D., D'Souza D.C., Esterlis I., Huang Y., van Dyck C.H., Carson R.E. The regional pattern of age-related synaptic loss in the human brain differs from gray matter volume loss: in vivo PET measurement with [(11)C]UCB-J. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024. 51(4): 1012–1022.
- Tural U., Iosifescu D.V. Neuropeptide Y in PTSD, MDD, and chronic stress: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosci Res.* 2020. 98 (5): 950–963.
- Wang J., Zhou T., Liu F., Huang Y., Xiao Z., Qian Y., Zhou W. Influence of gut microbiota on resilience and its possible mechanisms. *Int J Biol Sci.* 2023. 19 (8): 2588–2598.
- Wohleb E.S., McKim D.B., Shea D.T., Powell N.D., Tarr A.J., Sheridan J.F., Godbout J.P. Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain. *Biol. Psychiatry.* 2014. 75: 970–981.
- Wood S.K., Bhatnagar S. Resilience to the effects of social stress: evidence from clinical and preclinical studies on the role of coping strategies. *Neurobiology of stress.* 2014. 1: 164–173.
- Wu G., Feder A., Cohen H., Kim J.J., Calderon S., Charney D.S., Mathé A.A. Understanding resilience. *Front Behav Neurosci.* 2013. 7: 10.
- Xie P., Chen L., Wang J., Wang X., Yang S., Zhu G. Polysaccharides from *Polygonatum cyrtoneura* Hua prevent post-traumatic stress disorder behaviors in mice: Mechanisms from the perspective of synaptic injury, oxidative stress, and neuroinflammation. *J Ethnopharmacol.* 2024. 319 (Pt 1): 117165.
- Yang C., Choi K.M., Han J., Kim H.S., Park S.S., Lee S.H. Inflammatory Markers and Brain Volume in Patients with Post-traumatic Stress Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023. 21 (2): 359–369.
- Yang M., Chen X., Guo Q.W., Si Y.J., Fan M., Su M., Zhang J.C., Fang D.Z., Lin J. The Leptin Gene rs7799039 Modulates the Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder After an Earthquake in Han Chinese Adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2019. 81 (1): 18m12706.
- Yang R.J., Mozhui K., Karlsson R.M., Cameron H.A., Williams R.W., Holmes A. Variation in mouse basolateral amygdala volume is associated with differences in stress reactivity and fear learning. *Neuropsychopharmacology.* 2008. 33 (11): 2595–2604.
- Yehuda R., Bierer L.M. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res.* 2008: 167: 121–35.
- Yehuda R., Brand S., Yang R.K. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol Psy.* 2006. 59 (7): 660–663.
- Yehuda R., Daskalakis N.P., Bierer L.M., Bader H.N., Klengel T., Holsboer F., Binder E.B. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biol Psychiatry.* 2016. 80 (5): 372–80.

- Yehuda R., Hoge C.W., McFarlane A.C., Vermetten E., Lanius R.A., Nievergelt C.M., Hobfoll S.E., Koenen K.C., Neylan T.C., Hyman S.E. Post-traumatic stress disorder. Review. *Nat Rev Dis Primers*. 2015. 1: 15057.
- Yehuda R., Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology*. 2011. 15212: 4496–4503.
- Zhang X., Chen Y., Jenkins L.W., Kochanek P.M., Clark R.S. Bench-to-bedside review: Apoptosis/programmed cell death triggered by traumatic brain injury. *Crit Care*. 2005. 9 (1): 66–75.
- Zhang H., Chaudhury D., Nectow A.R., Friedman A.K., Zhang S., Juarez B., Liu H., Pfau M.L., Aleyasin H., Jiang C., Crumiller M., Calipari E.S., Ku S.M., Morel C., Tzavaras N., Montgomery S.E., He M., Salton S.R., Russo S.J., Nestler E.J., Friedman J.M., Cao J.L., Han M.H. α - and β -Adrenergic Receptor-Mediated Mesolimbic Homeostatic Plasticity Confers Resilience to Social Stress in Susceptible Mice. *Biol Psychiatry*. 2019. 85 (3): 226–236.
- Zhang J.Y., Liu T.H., He Y., Pan H.Q., Zhang W.H., Yin X.P., Yuan T.F. Chronic stress remodels synapses in an amygdala circuit—specific manner. *Biological psychiatry*. 2019. 85(3): 189–201.
- Zhang K., Wang L., Cao C., Li G., Fang R., Liu P., Luo S., Zhang X., Liberzon I. A DRD2/ ANNK1-COMT Interaction, Consisting of Functional Variants, Confers Risk of Post-traumatic Stress Disorder in Traumatized Chinese. *Frontiers in psychiatry*. 2018. 9: 170.
- Zheng P., Zeng B., Zhou C., Liu M., Fang Z., Xu X., Zeng L., Chen J., Fan S., Du X., Zhang X., Yang D., Yang Y., Meng H., Li W., Melgiri N.D., Licinio J., Wei H., Xie P. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016. 21: 786–96.
- Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 2013. 7 (2): 207–222.
- Zoladz P.R., Del Valle C.R., Smith I.F., Goodman C.S., Dodson J.L., Elmouhawesse K.M., Kasler C.D., Rorabaugh B.R. Glucocorticoid Abnormalities in Female Rats Exposed to a Predator-Based Psychosocial Stress Model of PTSD. *Front Behav. Neurosci*. 2021. 15: 675206.
- Zou Y., Zhang Y., Tu M., Ye Y., Li M., Ran R., Zou Z. Brain-derived neurotrophic factor levels across psychiatric disorders: A systemic review and network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024. 131: 110954.

CENTRAL NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF STRESS RESISTANCE IN POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

M. V. Kondashevskaya[#], K. A. Artemyeva, V. V. Aleksankina

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State
Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
[#]e-mail: actual_probl@mail.ru*

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe, disabling syndrome that is induced by an extremely powerful negative impact on the people's psyche. Symptoms of the disease most often do not appear in the entire population of stressed people and not immediately, but after some indefinite period of time. The disease is caused by central, genetic, epigenetic and neurobiological determinants, interactively integrated within the underlying social and natural-anthropogenic context. The simultaneous development of a pathological reaction from the hypothalamic-pituitary-adrenal, sympathoadrenal and immune systems was established. Information on the state of the main biogenic and amino acid neurotransmitters of the central nervous system in PTSD is presented. Researchers are currently focusing on peptide hormones such as brain-derived neurotrophic factor, neuropeptide Y, and leptin, which can be used to diagnose and treat PTSD. An analysis of the literature led to the conclusion that about the characteristics of stress-resistant people and animals very little is still known.

Keywords: post-traumatic stress disorder, stress resistance, brain, neurotransmitters, peptide hormones, genetics, epigenetics