

УДК 616.619-092.616-092.11

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

© 2023 г. М. С. Лапшин^{а, *}, М. В. Кондашевская^{б, **}, В. В. Епишев^{а, ***}, Н. А. Паточкина^{а, ****}

^аЮжно-Уральский государственный университет, Челябинск, 454080 Россия

^б“Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына”
ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского”, Москва, 117418 Россия

*e-mail: lapshin1982@yandex.ru

**e-mail: actual_probl@mail.ru

***e-mail: epishev@vvsusu.ru

****e-mail: patochkinana@susu.ru

Поступила в редакцию 10.06.2022 г.

После доработки 05.07.2022 г.

Принята к публикации 20.08.2022 г.

В обзоре обобщены современные сведения литературы о механизмах патогенеза тяжелого, индуцируемого стрессом заболевания — посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Охарактеризованы происходящие при ПТСР гормональные, биохимические, генетические и морфофункциональные изменения в периферических органах и в ЦНС. Выяснилось, что у большинства исследователей сформировалось мнение о ведущей роли хронического воспаления при ПТСР. Приведены данные изучения действия противовоспалительных средств, имеющих узкую биохимическую направленность. Обзор завершается представлением гипотезы о том, что патогенез ПТСР следует рассматривать как интегративный воспалительный процесс периферических и центральных систем. Терапевтическим средством в таком случае, вероятнее всего, должно быть полифункциональное лекарственное средство. Судя по результатам экспериментов авторов, вероятнее всего это должны быть препараты фармакологической группы гепаринов.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, воспаление, механизмы патогенеза, терапевтические мишени

DOI: 10.31857/S0301179823010058, **EDN:** GXGBAF

ВВЕДЕНИЕ

Нервно-психические расстройства превратились в глобальную мировую проблему, затрагивающую каждого четвертого человека. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляет собой тяжелый, инвалидизирующий синдром, который индуцируется экстраординарными стрессовыми событиями. Дальнейшее развитие болезни обусловлено активацией нейробиологических путей, связанных со стрессом. Существенной причиной сложности изучения механизмов патогенеза заболевания является достаточно длительный и неопределенный по времени период развития заболевания от момента стрессирования до проявления его симптомов. В 50% случаев симптомы ПТСР редуцируются в первые два года после травматических событий. Затем процесс выздоровления замедляется. Через шесть лет в трети случаев заболевание переходит в хроническую форму течения. У пострадавших от травматических событий впоследствии диагностируются

тревожные, депрессивные и соматоформные расстройства, развивающиеся коморбидно с ПТСР или самостоятельно, вызывая профессиональную и социальную дезадаптацию с устойчивыми изменениями личностных черт [4, 58].

Наиболее часто ПТСР рассматривается как психотравмирующее последствие пребывания в боевой обстановке. Не менее актуальными пусковыми инцидентами являются стихийные, техногенные и социально-экономические катастрофы. 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 [24]. ПТСР представляет собой психическое состояние, отличающееся проявлением стойких тревожно-депрессивных, тревожно-фобических, обсессивных нарушений с формированием избегающего поведения, наличием многолетних переживаний психотравмирующей ситуации. Указанные симптомы всегда со-

проводятся депрессией и/или тревогой [4, 58]. Важным шагом, обобщающим все многообразие клинических проявлений на угрожающие события, стало выделение особой диагностической группы — “посттравматические стрессовые расстройства” в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III (DSM-III, Диагностическое и Статистическое Руководство по Психическим Расстройствам). Основные характеристики признаков и симптомов ПТСР были разработаны М.И. Ногровиц [42, 43]. В последующем эти характеристики ПТСР были внесены в МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем) в группу расстройств “Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации”.

В мае 2019 г., в МКБ-11, была выделена особая категория расстройства — “комплексное посттравматическое расстройство” (КПТСР), отличающееся от (ПТСР) по ряду специфических характеристик [3, 30]. На современном этапе МКБ-11 включает два различных родственных состояния — посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (код 6B40) и комплексное ПТСР (КПТСР) (код 6B41), под общей категорией “Специфические расстройства, связанные со стрессом”. ПТСР характеризуется тремя группами симптомов, включая повторное переживание травмы, избегание травматических воспоминаний и постоянное чувство текущей угрозы, которое проявляется преувеличенным испугом, повышенной бдительностью. КПТСР — это более тяжелая форма ПТСР, отличающаяся от известного травматического синдрома пятью наиболее выраженными компонентами: флешбэками, токсичным чувством вины, пренебрежением своих интересов, внутренней критикой и социальной тревожностью [3, 30].

Для установления диагноза применяют международный опросник по травмам (ITQ), состоящий из 18 пунктов, содержащих 3 кластера симптомов, относящихся к ПТСР (повторное переживание, избегание и чувство угрозы) и 3 дополнительных кластера симптомов, относящихся к нарушению самоорганизации, типичных для КПТСР (аффективная дисрегуляция, нарушения в отношениях и негативная Я-концепция). Дополнительным инструментом для выявления симптомов КПТСР является “Структурированное интервью для расстройств в результате экстремального стресса” (SIDES), содержащее 40 вопросов, с помощью которых можно выявить критерии симптомов КПТСР. Используются и другие методы выявления КПТСР [3, 30]. Считается, что Большое депрессивное расстройство и Генерализованное тревожное расстройство в большей степени связаны с КПТСР, чем с простой формой ПТСР. При установлении диагноза КПТСР, риск возникновения хронических забо-

леваний повышается примерно в два раза. В Великобритании выявлено, что КПТСР является более распространенным диагнозом, чем простая форма ПТСР. Тогда как исследования в Израиле установили, что простая форма ПТСР (9.0%) превышает КПТСР (2.6%) по распространенности. В то время, как исследования в США продемонстрировали другие показатели: ПТСР — 3.4% и КПТСР — 3.8% [4].

До настоящего времени не существует общепринятой теории механизмов патогенеза ПТСР и КПТСР. Возможно, поэтому пока еще отсутствуют надежные методы лечения этих заболеваний [30]. Выделяют два основных метода лечения этих заболеваний: когнитивная терапия, эффективная в 40% случаев и фармакологическая терапия, которая еще менее действенна. До сих пор для коррекции ПТСР и КПТСР используются те же методы и препараты, которые применялись еще 30–40 лет назад. Сложность понимания патогенеза этих заболеваний заключается главным образом, в том, что в основе этих расстройств лежит широкий спектр механизмов, переплетение путей которых обычно приводит к декомпенсации различных систем и органов, порождая такие заболевания, как сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, аутоиммунные, эндокринные и др. Следовательно, ПТСР и КПТСР не ограничиваются психиатрической сферой и должны рассматриваться как системные заболевания [4, 58].

МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Классическая концепция стресса связана с работами Ганса Селье, который выделял полезный, физиологический (эустресс), связанный со слабыми краткосрочными воздействиями и патологический (дистресс), вызванный сильными повреждающими воздействиями. Хотя патофизиологическая основа механизмов стресса до конца не изучена, данные постоянно показывают ключевую 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 [67, 75]. Реакция на стресс при ПТСР является хорошим примером такой дифференцированной реакции. Во-первых, общеизвестно, что симптомы ПТСР прояв-

ляются далеко не у всех субъектов (людей и животных), подвергавшихся одинаковому стрессу. То есть, выявляются устойчивые и неустойчивые к данному стрессу индивиды (особи) [59, 68]. Во-вторых, в то время, как большинство разновидностей стресса приводит к гиперактивации ГГА системы, развивающейся в результате десенситизации глюкокортикоидной отрицательной обратной связи, только при ПТСР формируется ее сенситизация. R. Yehuda и соавт. установили, что при ПТСР наблюдается инактивация ГГА системы, объясняющаяся развитием патологически быстро развивающейся отрицательной обратной связи в результате форсированного торможения выброса глюкокортикоидов — кортизола у людей и кортикостерона у лабораторных грызунов [75–77].

Глюкокортикоидные гормоны играют важную роль в развитии ПТСР. Неадекватное высвобождение глюкокортикоидов после стресса может привести к задержке восстановления и/или длительным нарушениям процессов интеграции памяти, нарушая обработку стрессовой информации. В работах, выполненных на людях, многие исследователи обнаружили, что более низкие уровни кортизола в остром периоде после травмы являются предиктором развития более тяжелых симптомов ПТСР [25, 71, 74, 78]. В большинстве экспериментальных работ популярным показателем развития ПТСР в настоящее время является снижение уровня глюкокортикоидных гормонов в крови [6, 62, 65, 80].

При моделировании ПТСР, в наших исследованиях было охарактеризовано морфофункциональное состояние надпочечников устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс Вистар, обусловленному предъявлением запаха хищника (мочи кошки) [6]. У обоих фенотипов были выявлены признаки дисфункции адреналовых желез, выражающиеся в уменьшении толщины пучковой зоны коркового слоя. Морфологические изменения надпочечников сопровождались снижением концентрации кортикостерона и тестостерона в крови животных и в ткани коры надпочечников. Следовательно, наши данные позволяют конкретизировать причину снижения концентрации глюкокортикоидов при ПТСР, заключающуюся в редуцировании функциональной зоны коры надпочечников, клетки которой секретируют эти гормоны. Тем не менее, в отличие от неустойчивых животных, у устойчивого фенотипа крыс эти изменения были менее выражены. Необходимо подчеркнуть, что нами впервые было выявлено утолщение зоны, расположенной между клубочковой и пучковой зонами — интермедиальной зоны, а также высокие значения индекса функциональной активности стволовых клеток этой зоны у устойчивых к стрессу крыс. В совокупности полученные сведения позволяют сделать вывод, что у данного фенотипа крыс наблюдается восстановле-

ние морфофункционального состояния надпочечников, то есть продуктивная адаптация [6].

Эффект снижения уровня глюкокортикоидов при ПТСР во многом остается неразрешенной загадкой. Следуя классическим представлениям, можно было бы ожидать повышения уровня глюкокортикоидных гормонов, поскольку они являются необходимой частью механизма обратной связи и защиты организма, однако при ПТСР у людей и животных часто наблюдается низкий уровень глюкокортикоидных гормонов. Некоторые исследователи считают, что подавление секреции глюкокортикоидов при ПТСР происходит в результате нарушения провоспалительными цитокинами активности в системе ферментов 11β -гидроксистероиддегидрогеназ 1 и 2-го типа, участвующих в конвертации кортизона в кортизол и обратно [64, 66]. Эта гипотеза возникла на основании выявления тесной связи между признаками воспалительной реакции, такими как появление в кровотоке повышенных концентраций провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и др.) и снижением уровня глюкокортикоидов [64, 66]. Относительно недавно было доказано, что кроме хорошо известной реакции активации стрессором ГГА системы, запускающей быструю и интенсивную продукцию глюкокортикоидов, обнаружена стимуляция гипоталамуса провоспалительными интерлейкинами: ИЛ-1, фактором некроза опухоли (TNF) и ИЛ-6 [27]. Кроме того, установлено, что Toll-like рецепторы 2 и 4 (TLR2 и TLR4) в клетках коры надпочечников индуцируют продукцию глюкокортикоидов путем прямой активации [19]. В то же время известно, что глюкокортикоиды являются мощными регуляторами воспаления, способными подавлять афферентные сигнальные пути от многих сенсоров, тем самым угнетая продукцию медиаторов воспаления. Одновременно с этим, глюкокортикоиды воздействуют на гены, например, активируют гены, кодирующие ингибиторы TLR. Интересно отметить, что некоторые воспалительные сигналы могут отменять ряд ингибирующих эффектов глюкокортикоидов в отношении компонентов иммунной системы [37]. В связи с этим, появилась гипотеза, что глюкокортикоиды и компоненты воспалительных сигналов имеют систему механизмов взаиморегуляции, которая нарушается при ПТСР. В.П. Большаков и соавт. (2021) считают, что глюкокортикоиды в низких концентрациях способны сдвигать соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров в сторону преимущественно Т-хелперной активности, индуцируя таким образом провоспалительный эффект [2].

Ранее воспалительной реакции придавали мало значения. Современные исследования позволили установить, что стресс-реакция, кроме традиционных систем (ГГА и симпатической), запускает реакцию воспаления, которая считается

эволюционно закреплённой [37]. Резидентные клетки иммунной системы экспрессируют трансмембранные и цитоплазматические белки, которые функционируют как сенсоры “опасности”. Система сенсоров включает в себя рецепторы распознавания паттернов (PRR), рецепторы комплемента и Fc-рецепторы, расположенные на поверхности В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, служащие для специфического распознавания и связывания с фрагментом молекулы антитела, называемым Fc. PRR связывают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), которые являются эволюционно закреплёнными молекулярными сигналами от микробов, сопряжёнными с повреждением молекулярными структурами (DAMP), являющимися эндогенными клеточными продуктами, которые высвобождаются при повреждении тканей. После активации PRR, тканевые макрофаги, тучные клетки и стромальные клетки начинают секретировать провоспалительные медиаторы, включая липидные медиаторы, вазоактивные амины, а также интерлейкины. Интерлейкины связываются со своими рецепторами на поверхности соседних клеток, что часто включает экспрессию ещё большего количества цитокинов [37].

Способность глюкокортикоидов подавлять воспалительную реакцию широко известна и используется в клинической практике. В нормальной физиологической ситуации глюкокортикоиды тормозят все компоненты воспалительной реакции на всех стадиях ее развития, независимо от вызвавших ее причин. Избыточное, либо недостаточное содержание в крови глюкокортикоидов (независимо от причин сдвига), а также степень активации глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов вызывают ряд серьезных осложнений, в том числе воспаление [2]. Провоспалительные эффекты глюкокортикоидов в более высоких, чем в норме концентрациях были охарактеризованы в некоторых экспериментальных моделях при индуцировании стрессором повышения уровня эндогенного кортикостерона, или с применением экзогенного гормона до введения ЛПС. В обоих случаях провоспалительный ответ в виде повышения экспрессии мРНК, TNF- α , IL-1 β и IL-6 наблюдался как в макрофагах печени, так и в клетках микроглии гиппокампа [31].

Рассмотренные сведения о возможном провоспалительном действии глюкокортикоидов как в низких, так и высоких концентрациях у хронически стрессированных животных, наводят на мысль о существовании противовоспалительного диапазона концентраций кортикостерона. Следует отметить, что глюкокортикоидные рецепторы (GR) занимают центральное место в регуляции уровня экспрессии и механизмов действия глюкокортикоидов. В отсутствие гормона его рецептор удерживается в цитоплазме клетки в ком-

плексе с несколькими молекулярными шаперонами (Hsp70 и Hsp90), а после связывания с гормоном, переходит в клеточное ядро, где взаимодействует со специфическими участками ДНК (GREs — glucocorticoid responsive elements) генов-мишеней глюкокортикоидов, что приводит к активации, либо репрессии этих генов [56]. На людях с ПТСР и на животных моделях показано, что одним из важных компонентов мультибелкового комплекса, необходимого для придания GR гормон-связывающей конформации, удержания его в цитоплазме клетки и обеспечения защиты от протеолитической деградации, является белок FKBP5 (FKBP51, иммунофилин), связанный с шаперонами Hsp90 и Hsp70. В некоторых работах показано, что шапероны Hsp70 и Hsp90 способны активировать, либо инактивировать GR [15]. При сцеплении гормона с рецептором, FKBP5 замещается другим иммунофилином — FKBP4 (FKBP52), после чего в комплексе с GR перемещается в ядро клетки [51]. L. Herrmann и соавт. в работах на животных и на человеке обнаружили доказательства способности FKBP51 модулировать экспрессию своего антагониста FKBP52 [39]. Установлено, что высокие уровни FKBP51 связаны с резистентностью к GR и снижением способности индивидуума (особи) справляться со стрессом. Кроме того, распространенные аллельные варианты гена FKBP5 обуславливают повышение риска развития таких аффективных расстройств, как ПТСР [23]. Индуцированная глюкокортикоидами активация GR уже через 1.5 ч приводит к повышению экспрессии FKBP51 и отмене опосредованного GR-подавления провоспалительного ответа. Более того, FKBP51 потенцирует сигнальный каскад NF- κ B, контролирующей очень большую группу генов, отвечающих за процесс воспаления, пролиферацию клеток, апоптоз и являющийся компонентом других провоспалительных путей, например сигнального пути TNF- α и Toll-подобных рецепторов [46]. Все это означает, что различные факторы, запускающие воспаление, вызовут более сильный провоспалительный ответ в условиях повышенного уровня FKBP51. В целом ряде работ показано, что FKBP51 может выступать в качестве регулятора функции GR, а комплекс GR-FKBP51 может быть диагностическим биомаркером и потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения или лечения ПТСР [45, 51, 63].

Хорошо известно, что GR обнаруживаются практически во всех ядерных клетках, во всех органах человека и животных. Особенно высока плотность рецепторов в мозге, в частности в гиппокампе. Белок FKBP51 экспрессируется также во всех органах и клетках, следовательно, провоспалительный ответ может сформироваться как на периферии, так и в ЦНС. Термин “нейровоспаление”, вошедший в употребление в 1990-х г., можно определить как

стереотипную неспецифическую реакцию нервной ткани, для которой характерна активация тканевых макрофагов (микроглии) и астроцитов, сопровождающаяся увеличением ими экспрессии провоспалительных цитокинов и активацией системы комплемента. Локальное контролируемое нейровоспаление может возникать в норме, оно важно для оптимизации нейропластичности при адаптации [16]. Однако, чаще нейровоспаление привлекает к себе внимание исследователей, занимающихся изучением патогенеза ПТСР, как патологический неконтролируемый хронический процесс. Нейровоспаление считается причиной депрессивно-тревожных расстройств и нарушений памяти, в первую очередь памяти о страхе. К проблеме поиска лекарственных средств подходят с разных сторон, в частности, в настоящее время ведутся работы по изучению влияния ряда веществ на комплекс ГР-FKBP51. Н. Li и соавт. создали пептид, который разрушал связывание ГР-FKBP51, что обуславливало нормализацию поведенческих и молекулярных механизмов, измененных у стрессированных мышей [51]. J.J. Sabbagh и соавт., проведя скрининг 1280 фармакологически активных соединений, идентифицировали три соединения, которые восстанавливали опосредованное FKBP51 подавление активности ГР без непосредственной их активации. Выбранные соединения относились к антипаркинсоническим препаратам бензтропинового ряда, которые обладали способностью разрушать комплекс FKBP51/GR/Hsp90 [63].

Кроме указанных выше механизмов, провоспалительный ответ при ПТСР может быть индуцирован и другими эффектами глюкокортикоидов. Результаты экспериментов Q. Gong и соавт. показали, что при ПТСР кортикостерон способен негативно влиять на функции нейронов, нарушая энергетический обмен и физиологическую деятельность митохондрий. А именно: кортикостерон подавляет экспрессию белков NADH-дегидрогеназы (убихинон) (Nduf), включающего подмножество, комплекса убихинол—цитохром с-редуктазы (Uqcс) и митохондриального рибосомного белка (Mtp), тем самым значительно дезорганизуя процесс окислительного фосфорилирования, что, в конечном счете, обуславливает нарушение газообмена и энергообеспечение нейронов [35]. В работах других авторов обнаружился еще один митохондриальный эффект кортикостерона — способность снижать экспрессию гена Mtp. Предполагается, что этот эффект может быть вовлечен в механизмы тревожного поведения, депрессии и нарушение когнитивных функций [55]. Хорошо известно, что любой дефект процессов нормального функционирования митохондрий может привести к аномальной продукции активных форм кислорода, что индуцирует окислительный стресс. Стресс обуславливает высвобождение промежуточных продуктов метаболизма: АТФ и АДФ, продуктов цикла Креб-

са, кислорода, АФК, при этом состояние стресса поддерживается пуринергической передачей сигналов. В совокупности указанные нарушения вызывают апоптоз, некроз, усиление экспрессии провоспалительных интерлейкинов и, как результат, развитие нейровоспаления.

Как было указано выше, одновременно с ГГА системой, на стресс реагирует симпатoadреналовая (СА) система, индуцирующая выброс адреналина и норадреналина из клеток мозгового вещества надпочечников, а также из периферических нервных окончаний. Адренергические рецепторы катехоламинов присутствуют на иммунных клетках, и их активность зависит от сопутствующих изменений уровней этих нейротрансмиттеров. Катехоламины передают сигналы в первую очередь через β_2 -адренорецепторы. Установлено, что несколько генов, связанных с иммунным воспалительным ответом, сцеплены с реакцией на стресс, приводящей к развитию ПТСР [67]. Все новые и новые экспериментальные данные указывают на одновременную активацию провоспалительных сигнальных путей не только по оси ГГА, но также периферической и центральной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Еще одной причиной развития нейровоспаления при ПТСР является эксайтотоксичность — патологический процесс, возникающий при перепроизводстве основного возбуждающего нейромедиатора — глутамата. Установлено, что при ПТСР наблюдается снижение уровня важнейшего тормозного нейромедиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и резкое возрастание уровня глутамата, обусловленное влиянием глюкокортикоидных гормонов [36]. Избыточный выброс в постсинаптическую щель глутамата индуцирует гиперактивацию постсинаптических ионотрофных рецепторов глутамата (NMDA и AMPA). Основной функцией этих рецепторов является регуляция содержания ионов кальция (Ca^{2+}), калия, натрия, хлора во внеклеточном и внутриклеточном пространстве. Результатом избыточной активации данных рецепторов является форсированный вход Ca^{2+} в клетки и высвобождение этого медиатора из внутриклеточных депо с последующей стимуляцией активации ряда протеолитических ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз), разрушающих цитозольные структуры. Указанные процессы обуславливают повышение синтеза оксида азота и возрастание процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим развитием окислительного стресса, нарушением синтеза нейротрофических факторов, что индуцирует запуск апоптоза и гибели клеток. Согласно классификации “Комитета по клеточной гибели” (Nomenclature Committee on Cell Death), следует различать типичные и нетипичные формы гибели клеток [48]. Для мозга типичными формами гибели клеток являются апоптоз,

некроз и аутофагия. Эксайтотоксическую гибель нейронов относят к нетипичной форме гибели клеток, при которой наблюдаются как апоптоз, так и некроз, а в некоторых условиях аутофагия [48]. У гибнущих клеток происходит нарушение целостности клеточных мембран и неконтролируемое высвобождение продуктов клеточной гибели в межклеточное пространство. Это индуцирует воспалительный ответ окружающих тканей [1].

Понимание патогенеза ПТСР не может быть полным без изучения функциональной связи между кишечной микробиотой и функциями мозга. Еще со времен Г. Селье известно, что при стрессе изменяется морфофункциональное состояние ЖКТ. Ученые признали связь между мозгом и кишечником уже больше ста лет назад, но эту связь рассматривали в зависимости “сверху вниз” (мозг → ЖКТ → микробиота), тогда как в настоящее время исследователи рассматривают связь “снизу вверх” (микробиота → ЖКТ → мозг), то есть изучают влияние состояния ЖКТ с его микрофлорой на функции мозга [7, 32, 33]. Исследование оси микробиота → ЖКТ → мозг внесло свои коррективы в переосмысление патогенеза ПТСР. Предполагается, что состояние ЖКТ прямо, или косвенно влияет на настроение, когнитивные процессы и поведение, являющиеся ключевыми компонентами психического здоровья. В настоящее время установлено, что сообщения между мозгом и микробиотой ЖКТ двунаправлены через нервный, эндокринный и иммунный пути. Микробиота кишечника участвует в широком спектре физиологических процессов, включая прямое воздействие на мозг, например, путем производства нейроактивных метаболитов [21]. Дисбиоз микробиоты и связанное с этим повышение проницаемости стенки кишечника, отягчаемое иммунными проблемами, являются источником хронического вялотекущего воспаления, сопряженного с нервно-психическими расстройствами и нейровоспалением [26, 32]. В работах J.S. Bajaj и соавт. (2019) при изучении микробиоты ЖКТ ветеранов боевых действий с диагнозом ПТСР выявлено значительно большее количество патобионтов (*Enterococcus* и *Escherichia/Shigella*) и меньшее число аутохтонных родов (*Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*). Измененное состояние микробиоты коррелировало с расстройствами когнитивных функций [14]. Несмотря на то, что механизмы, которые связывают дисбиоз кишечника с восприимчивостью к стрессу еще малоизучены, некоторые исследователи уже получили сведения о том, что можно передать поведенческий “тревожный” фенотип между двумя линиями мышей (BALB/c против NIH Swiss) посредством переноса фекальной микробиоты [17]. Концепция обеспечения устойчивости к стрессу посредством специфической модуляции кишечной микробиоты может стать многообещающим

направлением для новых исследований лечения ПТСР. Предположительно, терапия будет направлена на увеличение разнообразия микробиоты (рис. 1).

Следует отметить, что ЖКТ оснащен самой большой популяцией тучных клеток в организме млекопитающих. Тучные клетки (мастоциты) являются фундаментальными элементами кишечного барьера, так как они регулируют функции эпителия, его целостность и обновляемость, модулируют врожденную и адаптивную реакцию иммунного ответа слизистой оболочки, поддерживают нервно-иммунные взаимодействия, являющиеся ключевыми для функционирования ЖКТ [7, 13]. Поддержание гомеостаза слизистой оболочки мастоцитами происходит посредством регуляции обновляемости эпителия и продукции этими клетками IgA. Тучные клетки способствуют дифференцировке В-клеток в IgA-продуцирующие плазматические клетки в кишечном компартменте через продукцию IL-6, а также клеточно-клеточные взаимодействия — через путь CD40L—CD40. На базальном уровне проницаемость и миграция клеток парацеллюлярного и трансклеточного эпителия жестко регулируется протеазами, высвобождаемыми мастоцитами [7]. В экспериментальных работах показано, что снижение клеточной миграции и проницаемости эпителия вызывает изменение морфологии и функции ворсин. Жесткая регуляция кишечной проницаемости представляет собой центральный механизм в поддержании здоровья, профилактике и лечении многих заболеваний человека [13].

Тучные клетки вносят основной вклад в выработку иммунной толерантности слизистой оболочки, секретируя IL-9, который индуцирует выброс фермента — индоламиназой 2,3-диоксигеназы дендритными клетками. Кроме того, известно, что иммунная толерантность слизистой оболочки кишечника поддерживается влиянием IgG и его рецептора FcγRIIb, расположенного на мембране тучных клеток, на приобретение невосприимчивости к пищевым аллергенам, путем ингибирования продукции антител, опосредованной IgE, связывающимся с рецепторами FcεRI, также расположенными на тучных клетках [18]. Вместе с тем, стимулируя продукцию IgA В-клетками/плазматическими клетками через экспрессию IL-6 и CD40—CD40L, тучные клетки могут способствовать бактериальному гомеостазу. Нарушение функции мастоцитов в значительной степени вовлечено в возникновение и развитие многих воспалительных заболеваний ЖКТ. Имеются сведения, что модуляция микробиоты мастоцитами способствует нейропротекции ЦНС, сказывается на поведении и положительно влияет при нейродегенеративных процессах [7, 34, 61]. В работах P.F. Kuan и соавт. (2019) при изучении экспрессии генов, участвующих в активации и

явили новые данные о роли BDNF в поведенческой нейробиологии и нейропсихиатрии о консолидации и угасании памяти о страхе при ПТСР. Показано, что гормоны стресса взаимодействуют с эндогенной передачей сигналов на ген BDNF и его высокоаффинную рецепторную тропомиозин-родственную киназу B (TrkB), изменяя гомеостаз мозга. BDNF и TrkB в высокой степени экспрессируются в областях мозга, связанных с функциями памяти, включая гиппокамп, миндалевидное тело и префронтальную кору. Установлено, что глюкокортикоиды, воздействуя на BDNF, обуславливают усиление памяти о страхе. В исследованиях на людях и лабораторных грызунах показано, что при замене в BDNF одной единицы функционального полиморфизма Val66Met (rs6265) аминокислоты валина (Val) на метионин (Met) в кодоне 66, происходит нарушение внутриклеточного транспорта, негативное изменение памяти, появляется тревожность, нарушаются функции гиппокампа [28]. В результате была предложена гипотеза стресс-чувствительности BDNF, которая утверждает, что влияние на эндогенную активность таких факторов, как полиморфизм Val66Met BDNF, может способствовать управлению чувствительностью индивида (особи) к стрессу, травме и риску развития стресс-индуцированных расстройств [41, 57].

В предыдущей главе были охарактеризованы биохимические маркеры воспаления, развивающегося как на периферии, так и в ЦНС, играющего основополагающую роль в патогенезе ПТСР. Одним из важнейших эндогенных факторов, играющих центральную роль в запуске множества механизмов повреждения ЦНС, является наступающее на той или иной стадии патологического процесса повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В работах, проводимых на человеке и животных, С. Menard и соавт. показали, что при стрессе происходит снижение уровня эндотелиального белка плотных контактов Claudin-5, что приводит к интенсификации проницаемости периферического провоспалительного IL-6. В связи с этим, возникло предположение, что нарушение ГЭБ происходит в строго фиксированных областях, в которые клетки ЦНС привлекают IL-6, необходимый для синаптической пластичности зон, включившихся в патофизиологический процесс [54]. Это предположение подтвердилось в работах D.B. McKim и соавт., установивших, что тревожное поведение мышей, подвергавшихся стрессу, обусловлено активацией локальных зон микроглии, стимулирующих рекрутирование периферических моноцитов, экспрессирующих провоспалительный IL-1 β [53]. При этом было определено, что активированная область микроглии избирательно усиливала экспрессию хемокина CCL2, привлекающего моноциты, которые прикреплялись к

рецепторам IL-1R1 нейроваскулярных эндотелиальных клеток. Показано, что IL-1 β , производимый рекрутированными моноцитами, усиливал тревожное поведение мышей, поскольку повторяющийся стресс активировал центры оценки угрозы в ЦНС мышей, что пространственно совпадало с зонами активации микроглии и эндотелиальной стимуляции рекрутирования моноцитов [53]. Накопление продуктов воспаления и токсинов в таких зонах, приводит к нейротоксичности, окислительному стрессу, нарушению выработки нейромедиаторов, расстройству межнейрональных и системных отношений. Эти процессы являются причиной нарушений выработки нейромедиаторов, уменьшения в объеме некоторых структур мозга, вызывая изменение поведения на тревожно/депрессивное и ухудшение когнитивных функций и других симптомов ПТСР (рис. 2) [29].

Изучая механизмы развития патогенеза ПТСР, исследователи наиболее часто отмечают нарушение в механизмах угашения памяти о стрессорных событиях [44, 72]. Прогресс в изучении патогенеза, профилактики и лечения ПТСР достигнут во многом благодаря моделированию этого расстройства на животных. В настоящее время стресс, обусловленный предъявлением запаха хищника (мочи кошки) лабораторным грызунам, считается наиболее адекватной моделью для изучения ПТСР-подобного состояния. В наших экспериментах по изучению поведенческих изменений при моделировании ПТСР и острого стресса (ОС), было установлено, что при ПТСР-подобном состоянии у крыс Вистар наблюдается снижение уровня кортикостерона в сыворотке крови, тогда как при ОС – повышение, что характерно для этих моделей [5, 70, 76]. Тестирование крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), считающемся одной из наиболее этологически “богатых” и чувствительных моделей, позволило установить, что по сравнению с контролем число заходов в открытые рукава ПКЛ и время нахождения в них было снижено как при ПТСР-подобном состоянии, так и при ОС, что расценивается как выраженный признак тревожно/депрессивного состояния [12]. Нюансы этого состояния нам удалось установить, применяя метод регистрации 23 разновидностей психоэмоциональных проявлений, демонстрируемых лабораторными грызунами во многих экспериментальных средах [9, 10, 47]. При моделировании ПТСР наблюдается увеличение числа контекстных реакций, свидетельствующее о затруднении при ориентации в пространстве. Поведенческое заикливание, наблюдающееся при этом, вероятно всего объясняется нарушениями функции механизмов ЦНС, участвующих в процессах концентрации внимания, а также принятия решения при выборе направления движения. Следует подчеркнуть,

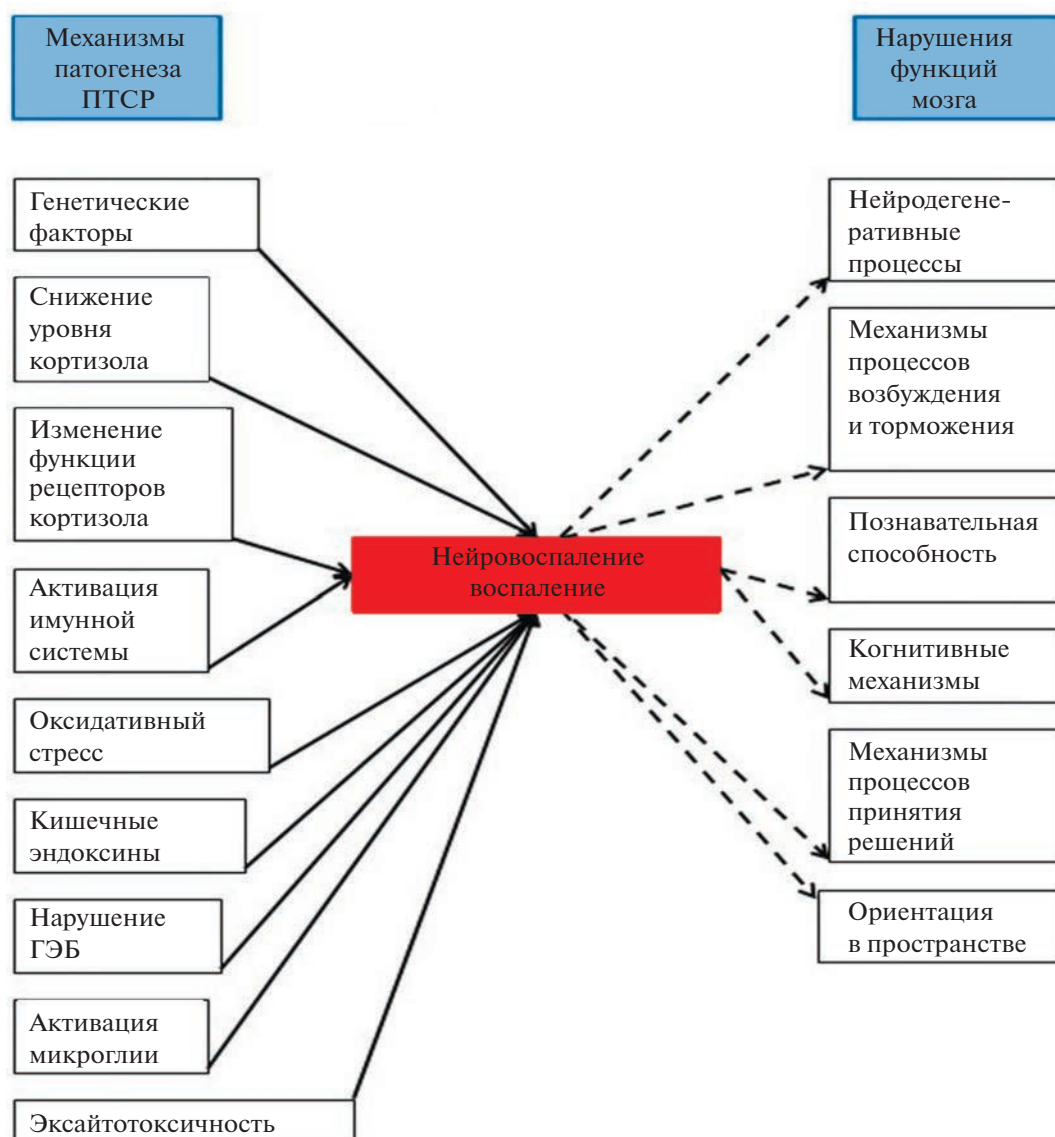


Рис. 2. Связь воспаления с поведением и нарушениями функции ЦНС при посттравматическом стрессовом расстройстве. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер. Сплошные стрелки — механизмы, приводящие к развитию воспаления, пунктирные стрелки — нарушения ЦНС, индуцируемые воспалением.

что аналогичными изменениями характеризовалось психоэмоциональное состояние людей с диагнозом ПТСР [11]. В отличие от крыс группы ПТСР, при моделировании ОС, обнаруживалось облегчение процесса ориентации в пространстве, что свидетельствует о сохранности и, даже повышенной активности отмеченных выше механизмов ЦНС. Имеются сведения, что в ряде случаев острый стресс способствует оптимизации механизмов памяти и ускорению процессов обучения, что свидетельствует о повышении концентрации внимания и оптимальной ориентации в пространстве. S. Уе и соавт. объясняют это влиянием кортикостерона на функции кислоточувствительных ионных каналов через посредство акти-

вации сигнального пути протеинкиназы C, которая выявляется в различных тканях млекопитающих, однако в мозге ее концентрация является наибольшей [73]. Обращал на себя внимание тот факт, что число активно оборонительных проявлений у группы животных ОС было не столь высоким, как при ПТСР-подобном состоянии.

Кроме изучения поведения крыс Вистар при моделировании ПТСР и ОС, нами были количественно охарактеризованы возбuditельно-тормозные процессы ЦНС. В нашей работе установлено, что для ПТСР-подобного состояния было характерно резкое снижение всех показателей возбуждения (длительности, силы и интенсивно-

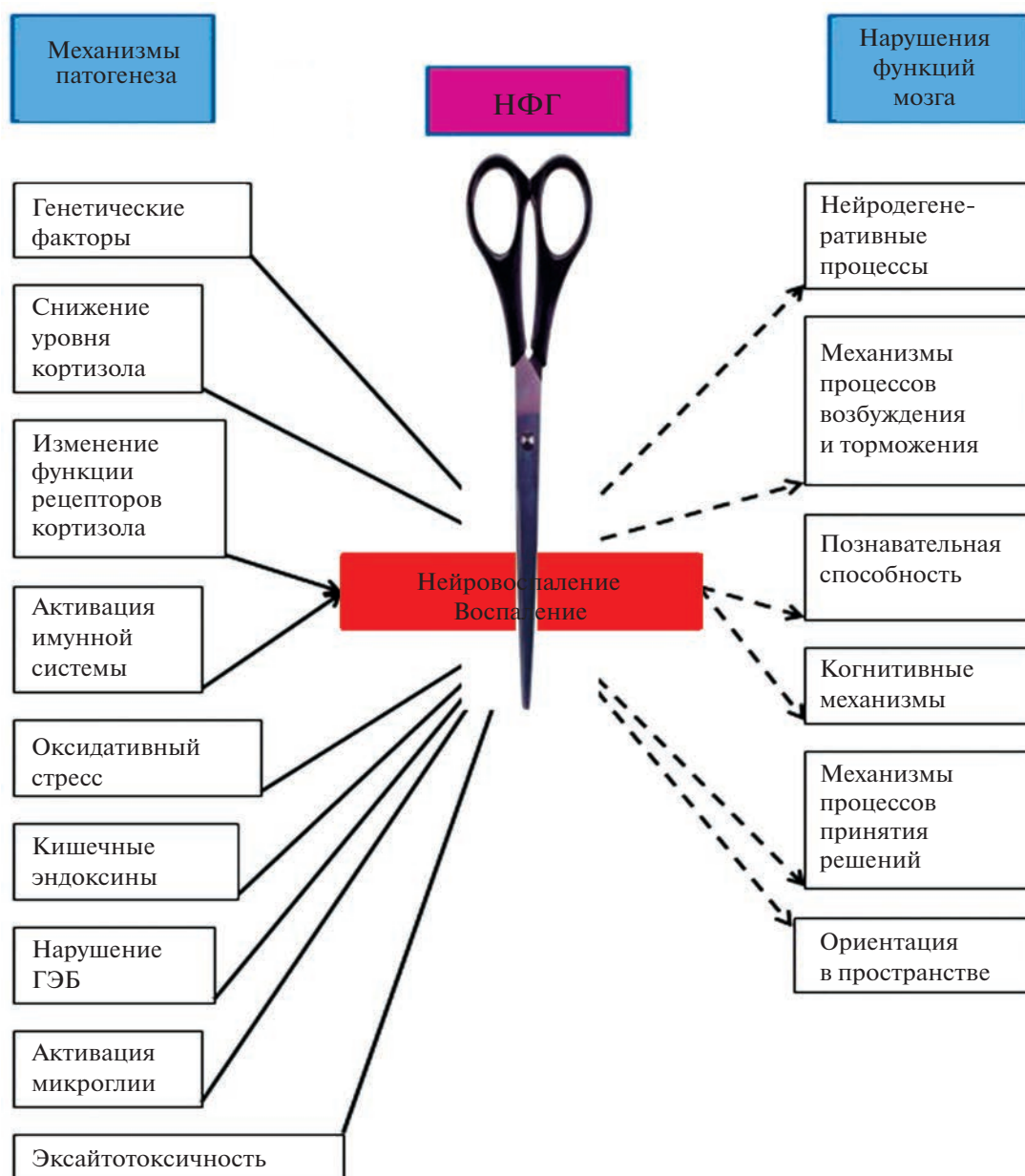


Рис. 3. Противовоспалительные эффекты нефракционированного гепарина (НФГ), нормализация функций ЦНС при посттравматическом стрессовом расстройстве. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

сти), а также интенсивности торможения, тогда как остальные показатели торможения (длительность и сила) значительно увеличивались. При остром стрессе остались незатронутыми показатели поведения, отражающие длительность возбуждения и мало измененными — силы возбуждения. Однако в целом, в нашем эксперименте при моделировании ПТСР и ОС, была выявлена значительная недостаточность в системе возбуждения и выраженная избыточность в системе торможения, интенсивность функционирования механизмов которых в значительной степени определяется

соотношением уровней активности глутаматергических и ГАМКергических нейронов ЦНС, а также рецепторов соответствующих медиаторов [5]. Интерес к роли воспаления при нервно-психических расстройствах обусловил исследования, связанные с блокадой воспаления, как потенциальной стратегией лечения [69]. Наши эксперименты по использованию курсового введения нефракционированного гепарина (НФГ) при моделировании ПТСР продемонстрировали перспективность применения малых доз НФГ как полифункционального средства, нормализующе-

го состояние возбuditельно-тормозных механизмов ЦНС [8]. Поскольку хорошо известно, что гепарин обладает не только антикоагулянтным действием, но и хорошо выраженным противовоспалительным и многими другими эффектами [40]. Необходимо подчеркнуть, что введение НФГ при моделировании ПТСР-подобного состояния привело к нормализации сопряженной совокупности механизмов возбуждения и торможения, а введение гепарина контрольным крысам не отразилось на этих процессах. Среди возможных механизмов антистрессорного действия препаратов семейства гепаринов следует отметить результаты, полученные Renqi Li и соавт., которые установили, что низкомолекулярный гепарин (НМГ) при ЛПС-индуцированной активации глии в гиппокампе способствовал снижению уровня провоспалительного цитокина IL-1b, МДА (маркер ПОЛ и оксидативного стресса), Toll-подобного рецептора 4, индуцибельной циклооксигеназы-2, а также повышению уровня нейротрофического фактора мозга. Этими авторами установлено, что введение НМГ оказывало защитное действие от ЛПС-индуцированных гиппокамп-зависимых когнитивных нарушений [52]. Ряд исследователей считают, что механизмы, лежащие в основе изменений в ЦНС при ПТСР, во многом аналогичны ЛПС-индуцированным и связаны с уязвимостью к стрессу гиппокампа [22]. В нашей работе продемонстрирована перспективность использования малых доз гепарина в качестве эффективного средства при воздействии экстремальных факторов (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) обычно развивается после перенесенной экстраординарной психологической, и/или тяжелой физической травмы, обуславливая у пациентов формирование инвалидизирующей тревоги и кошмарных воспоминаний. Хотя диагноз основывается на психопатологических критериях, ПТСР часто сопровождается сопутствующими соматическими заболеваниями и “ускоренным биологическим старением”. В данное время общепризнанно, что ПТСР представляет собой коморбидное заболевание со значительной степенью резистентности к лечению. Разработка новых, более эффективных терапевтических методов затруднена из-за значительного разнообразия подходов к изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе ПТСР.

В настоящем обзоре обобщены современные концепции о молекулярных механизмах и предлагаемых терапевтических средствах борьбы с последствиями стрессового расстройства. Если ранее уделялось мало внимания воспалению, то в современных работах детально охарактеризованы

биологически активные агенты, участвующие в развитии воспаления на периферии и в ЦНС. Поскольку ПТСР характеризуется избыточным или недостаточным уровнем глюкокортикоидных гормонов, которые считаются основными гормонами стресса, ингибирующими развитие воспаления, большая часть исследователей занимается изучением биохимических компонентов, влияющих на экспрессию этих гормонов и активацию их рецепторов (ГР). Установлено, что про- или противовоспалительное действие глюкокортикоидов в значительной степени зависит от состояния и концентрации компонентов мультимерного комплекса, необходимого для придания ГР гормон-связывающей конформации — иммунофилина FKBP51 и шаперонов Hsp90 и Hsp70. Показано, что комплекс ГР-FKBP51 может быть диагностическим биомаркером и потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения или лечения ПТСР.

Исследователи, имеющие разную специализацию, выделяют различные терапевтические мишени, сходясь во мнении лишь в том, что при воспалении, как на периферии, так и в ЦНС (нейровоспаление) появляется избыточное количество провоспалительных цитокинов, сопровождающееся снижением уровня противовоспалительных цитокинов. Для нормализации содержания цитокинов, в качестве лекарственных препаратов предлагается множество монотерапевтических средств, имеющих сугубо узкую направленность действия.

В настоящем обзоре впервые представлен материал исследований, указывающих на специфическую локальную взаимосвязь структурных компонентов ЦНС и периферии, осуществляемую через региональные нарушения ГЭБ. В связи с этим, авторы обзора предлагают рассматривать патологический процесс при ПТСР преимущественно как воспалительный интегративный процесс периферических и центральных систем. Исходя из выдвинутой гипотезы, можно предположить, что терапевтическим средством лечения вероятнее всего, будет полифункциональный лекарственный препарат. Например, препараты фармакологической группы гепаринов, которые способны проходить через ГЭБ и обладают свойствами адаптогенов. Многочисленные свойства гепаринов были хорошо изучены при лечении коронавирусной инфекции COVID-19. В случае применения гепаринов в профилактических и, особенно, малых дозах, побочные негативные эффекты проявляются редко, либо вообще не проявляются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Архипов В.И., Капранова М.В., Першина Е.В.* Эксайтотоксичность и экспериментальные подходы к

- нейропротекции // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. С. 486.
2. *Большаков А.П., Третьякова Л.В., Квичанский А.А., Гуляева Н.В.* Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекил и мистер Хайд // Биохимия. 2021. Т. 86. Вып. 2. С. 186–199.
 3. *Кадыров Р.В., Венгер В.В.* Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство: современные подходы к определению понятия, этиологии, диагностики и психотерапия // Психолог. 2021. № 4. С. 45–60.
<https://doi.org/10.25136/2409-8701.2021.4.35811>
 4. *Казенная Е.В.* Современные зарубежные исследования посттравматического стрессового расстройства и его лечения эффективными психотерапевтическими методами у взрослых // Современная зарубежная психология. 2020. Т. 9. № 4. С. 110–119.
<https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090410>
 5. *Кондашевская М.В.* Сравнительный анализ гормональных и поведенческих изменений в моделях посттравматического стрессового расстройства и остром стрессе // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 7. С. 879–887.
<https://doi.org/10.1134/S0869813919070045>
 6. *Кондашевская М.В., Комелькова М.В., Цейликман В.Э. и др.* Новые морфофункциональные критерии профиля устойчивости при моделировании посттравматического стрессового расстройства – триггера дисфункции надпочечников // Доклады РАН. Науки о Жизни. 2021. Т. 501. С. 28–33.
<https://doi.org/10.31857/S2686738921060056>
 7. *Кондашевская М.В.* Экосистема тучных клеток – ключевой полифункциональный компонент организма животных и человека. М.: Группа МДВ. 2019. 99 с. ISBN 978-5-906748-08-9.
 8. *Кондашевская М.В.* Гепарин в модуляции основных свойств центральной нервной системы при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве. Новый взгляд на механизмы патогенеза и лечения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168. № 7. С. 12–16.
 9. *Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Манухина Е.Б. и др.* Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103. № 7. С. 808–818.
 10. *Никольская К.А., Шпинькова В.Н., Доведова Е.Л., Сергутина А.В., Герштейн Л.М.* Типология познавательной деятельности в нейрохимических показателях мозга животных // Электрон. науч. журн. “Исследовано в России”. 2007. Т. 16. № 060207. С. 150–179.
 11. *Тушкова К.В., Бундало Н.Л.* Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести. // Сибирское медицинское обозрение. 2013. Т. 3. № 81. С. 89–93.
 12. *Цейликман В.Э., Лапшин М.С., Комелькова М.В. и др.* Динамика изменения содержания ГАМК, катехоламинов и активности МАО-А при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2018. Т. 104. № 2. С. 156–163.
 13. *Albert-Bayo M., Paracuellos I., Gonzalez-Castro A.M. et al.* Intestinal mucosal mast cells: key modulators of barrier function and homeostasis // Cells. 2019. V. 8. № 2. P. E135.
<https://doi.org/10.3390/cells8020135>
 14. *Bajaj J.S., Sikaroodi M., Fagan A., Heuman D., Gilles H., Gavis E.A., Fuchs M., Gonzalez-Maeso J., Nizam S., Gillevet P.M., Wade J.B.* Posttraumatic stress disorder is associated with altered gut microbiota that modulates cognitive performance in veterans with cirrhosis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2019. V. 317(5). P. G661–G669.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00194.2019>
 15. *Baker J.D., Ozsan I., Ospina S.R., Gulick D., Blair L.J.* Hsp90 heterocomplexes regulate steroid hormone receptors: from stress response to psychiatric disease // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. P. 79.
<https://doi.org/10.3390/ijms20010079>
 16. *Bartsch T., Wulff P.* The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability // Neuroscience. 2015. V. 309. P. 1–16.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>
 17. *Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J. et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice // Gastroenterology. 2019. V. 141. P. 599–609, 609.e591–593.
 18. *Burton O.T., Tamayo J.M., Stranks A.J. et al.* Allergen-specific IgG antibody signaling through FcγRIIb promotes food tolerance // J. Allergy Clin. Immunol. 2018. V. 141. № 1. P. 189–201.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.045>
 19. *Cain D.W., Cidlowski J.A.* Immune regulation by glucocorticoids // Nature Reviews Immunology. 2017. V. 17. P. 233–247.
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
 20. *Carobrez A.P., Bertoglio L.J.* Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on // Neurosci. Biobehav. Rev. 2005. V. 8. № 29. P. 1193–1205.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.017>
 21. *Cathomas F., Murrough J.W., Nestler E.J., Han M.H., Russo S.J.* Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body Biol Psychiatry. 2019. V. 86(6). P. 410–420.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.011>
 22. *Chao L.L., Tosun D., Woodward S.H., Kaufer D., Neylan T.C.* Preliminary Evidence of Increased Hippocampal Myelin Content in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder // Front. Behav. Neurosci. 2015. V. 9. P. 333.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00333>
 23. *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. V. 373(1738). P. 20160532.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0532>
 24. *d’Ettorre G., Ceccarelli G., Santinelli L., Vassalini P. et al.* Post-Traumatic Stress Symptoms in Healthcare Workers Dealing with the COVID-19 Pandemic: A System-

- atic Review // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2021. V. 18. № 2. P. 601.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18020601>
25. *Delahanty D., Raimonde A., Spoonster E.* Initial post-traumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims // *Biol. Psychiatry*. 2000. V. 48. P. 940–947.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00896-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00896-9)
 26. *Dodiya H.B., Forsyth C.B., Voigt R.M. et al.* Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2020. V. 135. P. 104352.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.012>
 27. *Dunn A.J.* Cytokine activation of the HPA axis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 917. P. 608–617.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x>
 28. *Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell*. 2003. V. 112. P. 257–269.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
 29. *Felger J.C.* Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders // *Curr Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 16. № 5. P. 33–558.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666171123201142>
 30. *Ford J.D., Courtois C.A.* Complex PTSD and borderline personality disorder // *Borderline Personal Disord. Emot Dysregul.* 2021. V. 8. № 1. P. 16.
<https://doi.org/10.1186/s40479-021-00155-9>
 31. *Frank M.G., Miguel Z.D., Watkins L.R., Maier S.F.* Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to *E. coli* lipopolysaccharide // *Brain Behav. Immun.* 2010. V. 24. P. 19–30.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.07.008>
 32. *Ganci M., Suleyman E., Butt H. et al.* The role of the brain-gut-microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders // *Brain Behav.* 2019. V. 9. № 11. P. e01408.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1408>
 33. *Gellhorn E.* Hypothalamus, sino-aortic reflexes and activity of the gut // *Acta. Neuroveg. (Wien)*. 1959. V. 19. № (3–4). P. 221–234.
<https://doi.org/10.1007/BF01227097>
 34. *Girolamo F., Coppola C., Ribatti D.* Immunoregulatory effect of mast cells influenced by microbes in neurodegenerative diseases // *Brain Behav. Immun.* 2017. № 65. P. 68–89.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.017>
 35. *Gong Q., Yan X.J., Lei F. et al.* 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. V. 12. № 1. P. 118.
<https://doi.org/10.1186/s13041-019-0518-4>
 36. *Groc L., Choquet D., Stephenson F. et al.* NMDA receptor surface trafficking and synaptic subunit composition are developmentally regulated by the extracellular matrix protein Reelin // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 38. P. 10165–75.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1772-07.2007>
 37. *Guiducci C., Gong M., Xu Z. et al.* TLR recognition of self-nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus // *Nature*. 2010. V. 465. P. 937–941.
<https://doi.org/10.1038/nature09102>
 38. *Hartmann J., Dedic N., Pöhlmann M.L. et al.* Forebrain glutamatergic, but not GABAergic, neurons mediate anxiogenic effects of the glucocorticoid receptor // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 22. № 3. P. 466–475.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.87>
 39. *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. V. 15. P. 100401.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100401>
 40. *Hogwood J., Pitchford S., Mulloy B., Page C., Gray E.* Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood // *PLoS One*. 2020. V. 15. № 5. P. e0233644.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233644>
 41. *Hori H., Itoh M., Yoshida F. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism affects negative memory bias in civilian women with PTSD // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 3151.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60096-1>
 42. *Horowitz M., Becker S.* Cognitive Response to Stressful Stimuli // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1971. V. 25. № 5. P. 419–28.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750170035007>
 43. *Horowitz M., Wilner N., Kaltreider N., Alvarez W.* Signs and Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder // *Archives of General Psychiatry*. 1980. V. 37. № 1. P. 85–92.
<https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1980.01780140087010>
 44. *Huang F.L., Li F., Zhang W.J. et al.* Brd4 participates in epigenetic regulation of the extinction of remote auditory fear memory // *Neurobiol. Learn Mem.* 2021. V. 179. P. 107383.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107383>
 45. *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. V. 119. P. 110604.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110604>
 46. *Kästle M., Kistler B., Lamla T., Bretschneider T., Lamb D. et al.* FKBP51 modulates steroid sensitivity and NFκB signalling: A novel anti-inflammatory drug target // *Eur. J. Immunol.* 2018. V. 48. 1904–1914.
<https://doi.org/10.1002/eji.201847699>
 47. *Kondashevskaya M.V., Ponomarenko E.A.* Features of behavioral changes accompanied by decreases in corticosterone levels in post-traumatic stress disorder. Experimental application of novel models and test methods // *Neurosci. And Behav. Physiol.* 2018. V. 48. № 5. P. 521–527.
 48. *Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al.* Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // *Cell Death*

- Differ. 2009. V. 16. № 1. P. 3–11.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>
49. Kuan P.F., Yang X., Clouston S., Ren X., Kotov R., Waszczuk M., Singh P.K., Glenn S.T., Gomez E.C., Wang J., Bromet E., Luft B.J. Cell type-specific gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder in World Trade Center responders // *Transl. Psychiatry*. 2019. V. 9(1). P. 1.
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0355-8>
 50. Lee B., Shim I., Lee H., Hahm D.H. Effect of oleuropein on cognitive deficits and changes in hippocampal brain-derived neurotrophic factor and cytokine expression in a rat model of post-traumatic stress disorder // *J. Nat. Med.* 2018. V. 72. № 1. P. 44–56.
<https://doi.org/10.1007/s11418-017-1103-8>
 51. 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. V. 130(2). P. 877–889.
<https://doi.org/10.1172/JCI130363>
 52. Li R., Tong J., Tan Y. et al. Low molecular weight heparin prevents lipopolysaccharide induced-hippocampus-dependent cognitive impairments in mice // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. V. 8. № 8. P. 8881–8891.
 53. McKim D.B., Weber M.D., Niraula A., Sawicki C.M., Liu X., Jarrett B.L. et al. Microglial recruitment of IL-1beta-producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety // *Mol. Psychiatry*. 2018. V. 23. P. 1421–1431.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.64>
 54. Menard C., Pfau M.L., Hodes G.E., Kana V., Wang V.X., Bouchard S. et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression // *Nature neuroscience*. 2017. V. 20. P. 1752–1760.
<https://doi.org/10.1038/s41593-017-0010-3>
 55. Mouchiroud L., Houtkooper R.H., Moullan N., Katsyuba E., Ryu D., Cantó C. et al. The NAD⁺/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling // *Cell*. 2013. V. 154(2). P. 430.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.016>
 56. Meijising S.H. Mechanisms of glucocorticoid-regulated gene transcription // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. V. 872. P. 59–81.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_3
 57. Notaras M., van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders // *Mol. Psychiatry*. 2020. V. 25. № 10. P. 2251–2274.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0639-2>
 58. Oroian B.A., Ciobica A., Timofte D., Stefanescu C., Serban I.L. New Metabolic, Digestive, and Oxidative Stress-Related Manifestations Associated with Post-traumatic Stress Disorder // *Oxid Med. Cell Longev.* 2021. V. 2021. P. 5599265.
<https://doi.org/10.1155/2021/5599265>
 59. Osorio C., Probert T., Jones E. et al. Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience // *Behav. Med.* 2017. V. 43. № 4. P. 307–322.
<https://doi.org/10.1080/08964289.2016.1170661>
 60. Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? // *Thromb Haemost.* 2017. V. 117. № 3. P. 437–444.
<https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>
 61. Renga G., Moretti S., Oikonomou V. et al. IL-9 and Mast Cells Are Key Players of *Candida albicans* Commensalism and Pathogenesis in the Gut // *Cell Rep.* 2018. V. 23. № 6. P. 1767–1778.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.034>
 62. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity // *Nutr. Rev.* 2007. V. 65. № 12. Pt 2. S253–259.
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00372.x>
 63. Sabbagh J.J., Cordova R.A., Zheng D., Criado-Marrero M., Lemus A., Li P., Baker J.D., Nordhues B.A., Darling A.L., Martinez-Licha C., Rutz D.A., Patel S., Buchner J., Leahy J.W., Koren J. 3rd, Dickey C.A., Blair L.J. Targeting the FKBP51/GR/Hsp90 Complex to Identify Functionally Relevant Treatments for Depression and PTSD // *ACS Chem Biol.* 2018. V. 13(8). P. 2288–2299.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00454>
 64. Sarapultsev A., Sarapultsev P., Dremencov E. et al. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation // *Stress*. 2020. V. 23. № 6. P. 651–661.
<https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1766020>
 65. 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. V. 6(5). P. e00458.
<https://doi.org/10.1002/brb3.458>
 66. Somvanshi P.R., Mellon S.H., Yehuda R. et al. 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. V. 319. № 1. E48–66.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00398.2019>
 67. Sugama S., Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system // *Brain Behav. Immun. Health.* 2020. V. 7. P. 100111.
<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100111>
 68. Tang W., Hu T., Hu B. et al. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students // *J. Affect Disord.* 2020. V. 274. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.009>
 69. Toft H., Lien L., Neupane S.P., Abebe D.S., Tilden T., Wampold B.E., Bramness J.G. Cytokine concentrations are related to level of mental distress in inpatients not using anti-inflammatory drugs // *Acta Neuropsychiatr.* 2020. V. 32(1). P. 23–31.
<https://doi.org/10.1017/neu.2019.36>
 70. Wang Q., Yu K., Wang J. et al. Predator stress-induced persistent emotional arousal is associated with alterations of plasma corticosterone and hippocampal steroid receptors in rat // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 230.

- № 1. P. 167–74.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.01.051>
71. Witteveen A.B., Huizink A.C., Slottje P., Bramsen I., Smid T., Van Der Ploeg H.M. Associations of cortisol with posttraumatic stress symptoms and negative life events: A study of police officers and firefighters // *Psychoneuroendocrinology*. 2010. V. 35. P. 1113–1118.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.12.013>
 72. Yabuki Y., Fukunaga K. Clinical Therapeutic Strategy and Neuronal Mechanism Underlying Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 15. P. 3614.
<https://doi.org/10.3390/ijms20153614>
 73. Ye S., Yang R., Xiong Q. et al. Acute stress enhances learning and memory by activating acid-sensing ion channels in rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. V. 498. № 4. P. 1078–1084.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.122>
 74. Yehuda R., Bierer L.M. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk // *Prog. Brain Res.* 2008. V. 167. P. 121–35.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67009-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67009-5)
 75. Yehuda R., Flory J., Pratchett L. et al. Putative biological mechanisms for the association between early life adversity and the subsequent development of PTSD // *Psychopharmacology*. 2010. V. 212. № 3. P. 405–17.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-1969-6>
 76. Yehuda R., Koenen K., Galea S., Flory J. The role of genes in defining a molecular biology of PTSD // *Disease Markers*. 2011. V. 30. № 2–3. P. 67–76.
<https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0794>
 77. Yehuda R., Neylan T., Flory J., McFarlane A. The use of biomarkers in the military: From theory to practice // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. V. 38. P. 1912–1922.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.009>
 78. Yehuda R., Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis // *Endocrinology*. 2011. V. 152. P. 4496–503.
<https://doi.org/10.1210/en.2011-1218>
 79. Zass L.J., Hart S.A., Seedat S., Hemmings S.M., Malan–Müller S. Neuroinflammatory genes associated with post-traumatic stress disorder: implications for comorbidity // *Psychiatr Genet*. 2017. V. 27. № 1. P. 1–16.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000143>
 80. Zoladz P.R., Del Valle C.R., Smith I.F., Goodman C.S., Dodson J.L., Elmouhawesse K.M., Kasler C.D., Rora-baugh B.R. Glucocorticoid Abnormalities in Female Rats Exposed to a Predator-Based Psychosocial Stress Model of PTSD // *Front Behav. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 675206.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.675206>

Pathogenesis of Post-Traumatic Stress Disorder, Therapeutic Targets

M. S. Lapshin¹ *, M. V. Kondashevskaya² **, V. V. Epishev¹ ***, and N. A. Patochkina¹ ****

¹South Ural State University, Chelyabinsk, 445080 Russia

²“Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, 117418 Russia

*e-mail: lapshin1982@yandex.ru

**e-mail: actual_probl@mail.ru

***e-mail: epishev@susu.ru

****e-mail: patochkinana@susu.ru

Abstract—The review summarizes current literature information on the mechanisms of pathogenesis of severe stress-induced disease — post-traumatic stress disorder (PTSD). Hormonal, biochemical, genetic and morphofunctional changes in peripheral organs and in the central nervous system occurring in PTSD are characterized. It turned out that most researchers have formed an opinion about the leading role of chronic inflammation in PTSD. The data on the study of the action of anti-inflammatory drugs with a narrow biochemical orientation are presented. The review concludes with the presentation of the hypothesis that the pathogenesis of PTSD should be considered as an integrative inflammatory process of peripheral and central systems. The therapeutic agent in this case, most likely, should be a multifunctional drug. Judging by the results of the authors' experiments, it is most likely to be drugs of the pharmacological group of heparins.

Keywords: post-traumatic stress disorder, inflammation, pathogenesis mechanisms, therapeutic targets