

Функциональная анатомия структур лимбической системы, вовлеченных в развитие посттравматического стрессового расстройства: анализ анатомо-клинических исследований



Николенько В.Н.¹, Осадчий А.С.¹, Лобанова А.К.¹, Исакова Т.А.¹, Жаров Н.А.², Жарова Н.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Представлен анализ анатомо-клинических исследований, в которых изучались морфофункциональные особенности различных структур лимбической системы, участвующих в развитии посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Понимание структурной организации и функциональных взаимодействий этой системы позволит по-новому взглянуть на лежащие в основе ПТСР механизмы. Рассмотрены результаты различных морфологических и клинических исследований, включая информацию об архитектуре и взаимосвязях структур лимбической системы, а также их изменениях, вызванных травмирующими событиями. Обобщенные результаты дают новые данные о роли отдельных структур лимбической системы в развитии ПТСР, которые позволят более точно прогнозировать развитие ПТСР и своевременно принимать соответствующие меры для облегчения течения этого расстройства.

Ключевые слова: морфология; лимбическая система; миндалевидное тело; гиппокамп; посттравматическое стрессовое расстройство.

Контакты: Владимир Николаевич Николенько; vn.nikolenko@yandex.ru

Для ссылки: Николенько ВН, Осадчий АС, Лобанова АК, Исакова ТА, Жаров НА, Жарова НВ. Функциональная анатомия структур лимбической системы, вовлеченных в развитие посттравматического стрессового расстройства: анализ анатомо-клинических исследований. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-69-75

Functional anatomy of the limbic system structures involved in the development of post-traumatic stress disorder: analysis of anatomical and clinical studies.

Nikolenko V.N.¹, Osadchiy A.S.¹, Lobanova A.K.¹, Isakova T.A.¹, Zharov N.A.², Zharova N.V.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University),

Moscow; ²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia

We present an analysis of anatomical and clinical studies investigating the morphological and functional characteristics of various structures of the limbic system involved in the development of post-traumatic stress disorder (PTSD). Understanding the structural organization and functional interactions of this system will provide new insights into the mechanisms underlying PTSD. The results of various morphological and clinical studies are considered, including information on the architecture and interconnections of the structures of the limbic system and their alteration by traumatic events. The generalized results provide new data on the role of the individual structures of the limbic system in the development of PTSD, enabling more accurate prediction of the development of PTSD and prompt appropriate measures to alleviate the course of this disorder.

Keywords: morphology; limbic system; amygdala; hippocampus; post-traumatic stress disorder.

Contact: Vladimir Nikolaevich Nikolenko; vn.nikolenko@yandex.ru

For reference: Nikolenko VN, Osadchiy AS, Lobanova AK, Isakova TA, Zharov NA, Zharova NV. Functional anatomy of the structures of the limbic system structures involved in the development of post-traumatic stress disorder: analysis of anatomical and clinical studies. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-69-75

Современная жизнь сложна и непредсказуема, она пестрит негативными, а порой трагическими событиями, которые оставляют за собой тяжелый шлейф воспоминаний. По данным опроса, проведенного Всемирной орга-

низацией здравоохранения в 2019 г., в который были включены жители 21 страны, свыше 10% людей или являются свидетелями насилия (21,8% от этого числа), или же испытали на себе межличностное насилие (18,8%), несча-

стные случаи (17,7%), последствия войны (16,2%) или травматизм у близких (12,5%). В общей сложности 3,6% населения Земли страдали или страдают психическими расстройствами [1].

Наиболее распространенной патологией являются тревожные и депрессивные расстройства. По наблюдениям Национального центра посттравматических стрессовых расстройств, около 6% американцев в какой-то момент своей жизни прошли через посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [2].

На данный момент в России эта тема особенно актуальна в связи с прошедшими военными действиями в Сирии и проведением СВО на Украине. По данным НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, среди военнослужащих, принимавших участие в боевых действиях, распространенность ПТСР составляет от 3 до 11%. При этом у раненых психические расстройства пограничного уровня развиваются как минимум в 30% случаев, а удельный вес ПТСР составляет от 14 до 17%. Эпидемиологические данные о заболеваемости ПТСР заметно варьируют в зависимости от различных факторов: характера психотравмы, пола, возраста обследуемых групп, социально-культурных особенностей — и составляют от 2,6% от общего числа обследуемого населения до 73–92% в группах риска (жители областей, пострадавших от стихийных бедствий, катастроф, военных конфликтов). Психическая травма приводит к развитию ПТСР примерно в 25–35% случаев. До 60% людей, переживших травматические ситуации, продолжают страдать от значительных симптомов ПТСР через год после травмы. Предполагается, что в целом в популяции приблизительно 7–10% лиц имеют симптомы ПТСР [3].

Лимбическая система играет ключевую роль в развитии эмоциональной и ориентировочно-исследовательской деятельности организма, а также в организации простейшей мотивационно-информационной коммуникации (речи) и в управлении механизмами сна. Она участвует в организации эмоциональной сферы и поведенческих реакций организма человека, в формировании кратковременной и долговременной, в том числе пространственной, памяти, а также в процессе обучения, в регуляции функций внутренних органов, в формировании обонятельного мозга. С нарушениями структур лимбической системы связано большое количество психоневрологических расстройств, одним из которых является ПТСР, развивающееся у людей, переживших какие-либо травмирующие события (боевые действия, стихийные бедствия, сексуальное насилие, серьезные несчастные случаи) или ставших их свидетелями. Это состояние нарушения психического здоровья характеризуется целым рядом психоневрологических симптомов, включая навязчивые мысли или воспоминания, избегание триггеров, связанных с травмой, негативные изменения в настроении и когнитивных способностях, а также повышенное возбуждение и реактивность [4].

На развитие ПТСР у отдельного человека влияют определенные факторы риска, поскольку не у всех людей после перенесенной травмы возникает ПТСР. Факторы риска принято классифицировать на предтравматические, перитравматические и посттравматические. Факторы, предшествующие травме, включают семейный анамнез, нейробиологические факторы. К перитравматическим факторам от-

носят тяжесть, тип и продолжительность воздействия травмы. Наконец, посттравматические факторы включают социальную поддержку, навыки совладания, когнитивную гибкость [5].

Цель исследования — дать всесторонний обзор анатомо-клинических исследований отдельных структур лимбической системы в контексте ПТСР, оценить их роль в появлении психоневрологических симптомов. В статье также рассмотрены современные диагностические методы оценки нейроанатомических изменений структур лимбической системы.

Нейроанатомия ПТСР

Развитие симптомов ПТСР непосредственно связано со структурными, метаболическими и молекулярными изменениями в таких отделах головного мозга, как гиппокамп, миндалевидное тело, префронтальная кора, островковая кора и кора передней поясной и парагиппокампальной извилины. Ученые также не исключают возможности участия полосатого тела, таламуса и сенсорных областей коры в развитии ПТСР [6].

Гиппокамп. Гиппокамп является одной из наиболее исследованных структур, предположительно участвующих в формировании ПТСР. Структура гиппокампа играет ключевую роль в контроле реакции на стресс, формировании эпизодических воспоминаний и декларативной памяти. В ходе анализа индивидуальных особенностей памяти 26 женщин были сделаны заключения о функциональной роли различных частей гиппокампа. По данным тестов, у правшей левый гиппокамп более развит, чем правый, передняя часть левого гиппокампа преимущественно связана с организацией событий во времени, а задняя — оперирует отношениями в пространстве [7]. У пациентов с повреждениями данной структуры чаще всего происходят нарушения в формировании памяти — утрачивается способность создавать новые, декларативные воспоминания [8]. Декларативный вид памяти разделяют на эпизодическую (память о конкретном событии в конкретном месте в конкретное время) и семантическую (общие знания о мире).

Данные, полученные в исследованиях на животных, показывают, что гиппокамп отвечает за ингибирование и подавление воспоминаний, вызванных страхом [9]. Ингибирующими клетками являются тормозящие интернейроны, составляющие от 10 до 20% от общей популяции нейронов гиппокампа. Синаптическая пластичность тормозных нейронов обеспечивает длительные изменения в сети гиппокампа и является ключевым компонентом формирования памяти [10].

Интернейроны активируются во время стрессового события и обеспечивают временное торможение основных клеток гиппокампа, тем самым блокируя формирование воспоминаний во время травмирующего события [11].

Исследователи предполагают, что травма и стресс вызывают синаптическую дегенерацию и атрофию нейронов в гиппокампе: длительное воздействие стрессовых условий, повышенный уровень глюкокортикоидов приводят к уменьшению количества дендритов и повреждениям в нейрогенезе. У пациентов с ПТСР наблюдается снижение объема гиппокампа, однако нельзя с точностью утверждать, является ли уменьшение объема гиппокампа фактором риска развития ПТСР или его следствием [12].

Префронтальная кора. Префронтальная кора, особенно ее вентромедиальная часть, играет решающую роль в регуляции эмоциональных реакций. По данным исследований, медиальная префронтальная кора у людей относительно гомологична инфраламбической области головного мозга грызунов и все чаще участвует в нейробиологии ПТСР [13]. У пациентов с диссоциативным ПТСР наблюдается паттерн «эмоциональной сверхмодуляции» с повышенной активностью в ростральной передней поясной извилине и медиальной префронтальной коре [14]. Исследования подавления страха, выполненные на грызунах, показали, что эта область мозга совместно с гиппокампом играет важную роль в обеспечении ингибирующего контроля над воспоминаниями и поведением, связанными с угрозой.

Проведенные исследования показали, что у лиц с ПТСР, в отличие от здоровых участников из группы контроля, наблюдалась сниженная активация субгenuальной префронтальной коры и сниженная целостность белого вещества беззубчатого пучка, который соединяет медиальные области префронтальной коры с миндалевидным телом и другими передними подкорковыми структурами [15]. Помимо этого, у пациентов с посттравматическим расстройством обнаруживалось уменьшение объема ростральной вентромедиальной префронтальной области коры головного мозга и редуцирование серого вещества в медиальной лобной коре, средней и верхней лобной извилинах, передней поясной и парацингулярной извилинах, предклинье коры [16, 17].

Миндалевидное тело. Следующая составляющая лимбической системы, играющая важную роль в проявлении ПТСР, — миндалевидное тело. Активация миндалевидного тела в ответ на стресс может привести к длительным функциональным изменениям и развитию тревожных расстройств. Гиперактивность миндалевидного тела при ПТСР отражает преувеличенную реакцию системы страха и объясняет такие симптомы ПТСР, как повышенная бдительность и повышенное возбуждение. У пациентов с ПТСР было обнаружено уменьшение объема миндалевидного тела. Однако до конца не ясно, является ли полученная травма причиной уменьшения объема структуры или уже существующее снижение объема увеличивает вероятность развития ПТСР [18].

Активация миндалин приводит к изменению активности гиппокампа и вызывает возбуждение дофаминовых нейронов в черной субстанции, что свидетельствует об их участии в регуляции мотивации и вознаграждения [19, 20]. Современные исследования миндалевидного тела показывают, что активация данной структуры отмечается не во всех случаях ПТСР [12].

Гормональные изменения у пациентов с ПТСР

Клинические исследования выявили гормональные изменения у пациентов с ПТСР. Нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к нарушению регуляции гормонов стресса, таких как кортизол. Чрезмерный уровень кортизола ухудшает восстановление памяти, в то время как его недостаточный уровень снижает консолидацию следа памяти. Отмечено, что стрессовая ситуация или психологическая травма стимулирует высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона

(КРГ) из гипоталамуса, который, в свою очередь, стимулирует гипофиз секретировать адренокортикотропный гормон (АКТГ). Из-за повышенного уровня КРГ и АКТГ надпочечники секретируют кортизол, который отрицательно влияет на гипоталамус, подавляя дальнейшее высвобождение АКТГ и КРГ и инициирование реакции «бей и беги». Однако в случае ПТСР наблюдается притупление ответов АКТГ, что приводит к снижению секреции кортизола и нарушению обратной связи с гипоталамусом [21].

Генетические изменения при ПТСР

В ходе исследований не раз отмечено, что на развитие симптомов ПТСР влияют генетические факторы. Вариации генов, определяющих строение и активность оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, отвечают за индивидуальную устойчивость и восприимчивость к стрессу [22]. У пациентов с ПТСР выявлены изменения в генах *FKBP5*, *ADCY1R1*, отвечающих за строение и активность гиппокампа, в генах *SKA2*, *BDNF*, *COBL*, *N3C1*, отвечающих за строение и активность префронтальной коры. Гены *COBL*, *SLC6A4*, *ADCY1R1*, *OPRL1* также связаны с изменениями в миндалевидном теле [18].

Нейрохимические изменения при ПТСР

Нейромедиаторы, такие как дофамин, норадреналин, серотонин, а также пептиды и аминокислоты играют важную роль в регуляции реакций организма на страх и стресс. При ПТСР наблюдается высокий уровень катехоламинов (дофамина, норадреналина), что вызывает повышение кровяного давления, возбуждение, реакцию на испуг. Пониженное содержание серотонина при ПТСР усиливает анксиолитические эффекты, повышает бдительность и импульсивность. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является важным ингибирующим нейромедиатором; при ПТСР концентрация ГАМК снижается, что приводит к изменению системы рецепторов ГАМК. Повышенная концентрация глутамата ведет к усилению эксайтотоксического эффекта. Нейропептид NPY играет непосредственную роль в уменьшении страха. У пациентов с ПТСР обнаруживается сниженная концентрация данного пептида в ликворе, что обуславливает норадренергическую гиперактивность [23].

Изменения при ПТСР по данным нейровизуализации

Функциональные методы нейровизуализации, такие как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и одноконтрастная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволяют наблюдать, как лимбическая система реагирует на различные виды стимулов. Результаты одного из самых крупных исследований с участием 1868 испытуемых, 794 из которых имели ПТСР, показали связь между ПТСР и изменением объема гиппокампа и миндалевидного тела [24]. В ходе исследования изучалось влияние ПТСР, вызванного употреблением алкоголя и полученной детской травмой, на изменение объема гиппокампа и миндалевидного тела. Анализ выявил, что расстройство, связанное с употреблением алкоголя, и детская травма в большей степени определяют уменьшение объема миндалевидного тела и не оказывают воздействия на гиппокамп. Дополнительно

ным результатом исследования стало установление влияния степени тяжести ПТСР на изменение объема гиппокампа: чем больше проявлялись симптомы посттравматического расстройства, тем более выраженным было уменьшение объема структур лимбической системы [24].

Результаты фМРТ на выборке из 44 человек, переживших дорожно-транспортное происшествие, показали корреляцию между изменениями объема гиппокампа и риском развития ПТСР [25]. фМРТ была проведена через 2 нед и повторно через 3 мес после столкновения с автомобилем. Объемы ни левого, ни правого гиппокампа существенно не изменились между 2 нед и 3 мес после травмы. Помимо этого, для оценивания симптомов ПТСР испытуемые заполняли контрольный список самоотчета о ПТСР через 2 нед и через 3 мес после ДТП. Также были выделены отдельные группы симптомов повторного переживания, избегания и гипервозбуждения. Через 3 мес участники исследования были опрошены специалистом в области клинической психологии с использованием шкалы ПТСР. В ходе трехмесячного наблюдения 11 из 44 испытуемых был поставлен диагноз полного или частичного ПТСР. Исследователи обнаружили, что объем левого гиппокампа через 2 нед и через 3 мес после перенесенной травмы обратно пропорционален тяжести ПТСР. Данные свидетельствуют о том, что у испытуемых с меньшим объемом левого гиппокампа в первые недели после травмы проявляются более серьезные симптомы ПТСР. Полученные результаты указывают на то, что небольшой объем гиппокампа в первые недели после травмы связан с повышенным риском развития ПТСР [25].

При помощи фМРТ с использованием слухового задания были выявлены различия в строении лимбической системы. В ходе анализа наблюдалась большая активация в дорсальной передней поясной коре, левом миндалевидном теле и теменных соматосенсорных областях у пациентов с ПТСР в сравнении с контрольной группой, состоящей из здоровых испытуемых [26].

ПЭТ-анализ был применен во время проведения сеансов психотерапии, включающих нейтральные и травматические сценарии в исследовании женщин, которые подверглись сексуальному насилию в детстве [27]. Воспоминания о сексуальном насилии были связаны с большим усилением кровотока в участках передней префронтальной области коры головного мозга у женщин, подвергшихся сексуальному насилию, с ПТСР, чем у женщин, подвергшихся сексуальному насилию, без ПТСР. Полученные результаты указывают на дисфункцию медиальной префронтальной коры при патологических воспоминаниях о жестоком обращении в детстве у женщин с ПТСР. Дисфункция в этих областях мозга может лежать в основе симптомов ПТСР, спровоцированных травматическими напоминаниями [27].

В недавних исследованиях была отмечена повышенная активация миндалевидного тела у людей с ПТСР после воздействия травмирующих воспоминаний [28, 29]. Тем не менее современные работы указывают и на то, что активация миндалевидного тела присутствует не у всех пациентов с ПТСР в равной степени. Так, в ходе проводившегося исследования были задействованы 16 ветеранов Вьетнама с ПТСР, 15 ветеранов Вьетнама без ПТСР и 14 здоровых испытуемых мужчин, на которых воздействовали эмоциональными раздражителями. При помощи ПЭТ-анализа бы-

ло обнаружено отсутствие повышенной активации миндалевидного тела у пациентов с ПТСР. Примечательно, что контрольная группа, состоящая из ветеранов без ПТСР, продемонстрировала повышенную активацию левой миндалины в ответ на раздражающие стимулы [28, 29].

Моделирование ПТСР на лабораторных животных

Нейронные схемы, лежащие в основе связанных со страхом и угрозами поведения и обучения млекопитающих, включая цепь «миндалевидное тело — гиппокамп — медиальная префронтальная кора», являются одними из наиболее хорошо изученных в поведенческой нейробиологии. Исследование ПТСР с использованием животных моделей внесло значительный вклад в изучение этого заболевания. Модели ПТСР основаны на воспроизведении длительных последствий травмирующих ситуаций. Поскольку ПТСР провоцируется конкретным травматическим опытом, модели на животных могут имитировать индукцию ПТСР и позволяют изучать факторы его развития, проводя параллели с человеком. Сенсорная информация, формирующая репрезентацию условного раздражителя, поступает в латеральные и базолатеральные ядра миндалевидного тела и интегрируется с аверсивной и болевой информацией (безусловный раздражитель), что приводит к консолидации памяти об угрозах посредством долгосрочного усиления синаптической эффективности, подобного потенцированию [14].

Изначально возникал вопрос о правомерности использования данного подхода: возможно ли смоделировать ПТСР у лабораторных животных? Оказалось, что это осуществимо, поскольку компоненты лимбической системы, играющие важную роль в формировании страха и тревоги у человека, в определенной степени сохранены в процессе эволюции у крыс, пригодных для лабораторных исследований. Было предложено более десяти различных моделей, которые с разной степенью достоверности воспроизводят спектр симптомов ПТСР у лабораторных крыс и мышей [30–32].

Зубчатая извилина гиппокампа, помимо участия в процессах обучения и памяти, довольно часто вовлекается в формирование тревожных расстройств. Изучение поражений гиппокампа как у животных, так и у людей продемонстрировало существенную роль гиппокампа в формировании эпизодической памяти [33]. Более того, недавние исследования показали, что гиппокамп также может участвовать в развитии эмоционального поведения: согласно результатам нейровизуализации, дисфункция гиппокампа вызывает расстройство настроения и тревоги [34, 35].

Для проверки гипотезы о том, участвует ли дорсальный отдел зубчатой извилины гиппокампа в восстановлении контекстуальной памяти, был проведен следующий эксперимент [36]. Мышей обучали реакции страха на отсутствие желтого света, после чего тестировали через сутки в условиях оптической ингибиции нейронов дорсального отдела гиппокампа. Интересно, что уровень реакции страха у подопытных мышей оставался таким же, как и у контрольной группы трансгенных мышей. Это указывает на то, что ингибирование дорсального отдела зубчатой извилины гиппокампа не оказывает влияния на восстановление ранее приобретенных контекстуальных воспоминаний, связан-

ных с реакцией страха. Вместе эти данные подтверждают специфическую роль дорсального гиппокампа в быстром кодировании, но не в извлечении контекстуальных воспоминаний о страхе [36].

Более подробное изучение структур лимбической системы показало, что при развитии стресс-реакции изменяется уровень экспрессии генов в нейронах лобной коры и гиппокампа мозга мышей. В условиях ПТСР в клетках миндалевидного тела при стрессе индуцируются процессы нейропластичности, увеличивается подвижность генома, модулируются пресинаптические механизмы глутаматергической нейротрансмиссии в нейронах миндалевидного тела, тем самым регулируя тревожность стрессированных животных [37]. В ходе экспериментов на лабораторных мышах было обнаружено, что при ПТСР происходят структурные и функциональные изменения в нейронных связях между гиппокампом и префронтальной корой головного мозга. В дальнейшем учеными было выявлено, что в генерации и поддержании патологической тревоги большую роль играют миндалина, гиппокамп, голубое пятно, префронтальная кора и некоторые другие структуры лимбической системы [38].

При сопоставлении результатов исследований на животных с изучением патологического влияния ПТСР на организм человека было выявлено большое количество точек соприкосновения. Были сформулированы и доказаны предположения о том, что длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие вызывает десинхронизацию эпигенетических процессов в различных структурах мозга, префронтальной коре, гиппокампе и миндалевидном теле у животных обеих линий, что может лежать в основе постстрессорного синдрома дезинтеграции. При этом генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы определяет специфику aberrантных эпигенетических изменений, имеющих разную направленность и динамику в исследуемых структурах мозга, что позволяет рассматривать низкий и высокий уровни возбудимости нерв-

ной системы как факторы риска развития постстрессорных патологических состояний, таких как ПТСР и компульсивное расстройство [39].

Таким образом, модуляция экспрессии регуляторных клеток гипоталамуса может быть связана с развитием ПТСР у человека. Подтверждение найдено в результате анализа клеточных модификаций лимбической системы пациентов, которые в детстве воспитывались в стрессовых условиях.

В настоящее время существует ряд пробелов в имеющихся знаниях о морфофункциональных изменениях отдельных структур лимбической системы, вовлеченных в развитие определенных психоневрологических расстройств. Необходимы дальнейшие анатомо-клинические исследования, которые помогут разобраться в механизмах, с помощью которых эти структуры влияют на возникновение неврологических симптомов. Кроме того, имеется необходимость в определении биомаркеров, которые могли бы послужить индикаторами структурных изменений лимбической системы, что дало бы дальнейшее представление о роли этих структур в формировании ПТСР. Также можно установить взаимосвязь между компонентами лимбической системы и развитием психоневрологических расстройств в зависимости от соматотипа человека [40]. Помимо этого, для полного понимания глубинных причин ПТСР и разработки эффективных методов его лечения и профилактики необходимы дополнительные исследования влияния факторов окружающей среды, образа жизни, а также генетической предрасположенности к развитию ПТСР. Не в полной мере раскрыт вопрос, в какой степени нейроанатомические изменения структур лимбической системы могут быть использованы в качестве прогностических маркеров риска развития психических расстройств.

Дальнейшее изучение морфофункциональных особенностей структур лимбической системы может способствовать появлению новых, более информативных методов диагностики, лечения и профилактики психоневрологических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Center for PTSD. How Common Is PTSD in Adults? Available at: https://www.ptsd.va.gov/understand/common/common_adults.asp
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Семенова НВ, Гончаренко АЮ, Ляшкова СВ и др. Организация оказания медицинской помощи лицам с посттравматическим стрессовым расстройством: методические рекомендации. Санкт-Петербург: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; 2022. 36 с. [Semenova NV, Goncharenko AY, Lyashkovskaya SV, et al. *Organizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi litsam s post-traumaticheskim stressovym rasstroystvom: metodicheskiye rekomendatsii* [Organization of medical care for persons with post-traumatic stress disorder: methodological recommendations]. St. Petersburg: National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev; 2022. 36 p. (In Russ.).]
4. Sitoh YY, Tien RD. The limbic system. An overview of the anatomy and its development. *Neuroimaging Clin N Am*. 1997 Feb;7(1):1-10.
5. Sayed S, Iacoviello BM, Charney DS. Risk factors for the development of psychopathology following trauma. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Aug;17(8):612. doi: 10.1007/s11920-015-0612-y. Erratum in: *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Oct;17(10):80.
6. Ressler KJ. Translating Across Circuits and Genetics Toward Progress in Fear- and Anxiety-Related Disorders. *Am J Psychiatry*. 2020 Mar 1;177(3):214-22. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20010055
7. Вартанов АВ, Козловский СА, Скворцова ВБ и др. Память человека и анатомические особенности гиппокампа. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2009;(4):3-16. [Vartanov AV, Kozlovsky SA, Skvortsova VB, et al. Human memory and anatomical features of the hippocampus. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya = Lomonosov Psychology Journal. Series 14. Psychology*. 2009;(4):3-16 (In Russ.).]
8. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015 Dec 7;25(23):R1116-21. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.049
9. Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry*. 2007 Jul;12(7):656-70. doi: 10.1038/sj.mp.4001957. Epub 2007 Jan 30.
10. Honore E, Khlaifia A, Bosson A, Lacaille JC. Hippocampal Somatostatin Interneurons, Long-Term Synaptic Plasticity and Memory. *Front Neural Circuits*. 2021 Jun 2;15:687558. doi: 10.3389/fncir.2021.687558

11. Lovett-Barron M, Kaifosh P, Kheirbek MA, et al. Dendritic inhibition in the hippocampus supports fear learning. *Science*. 2014 Feb 21;343(6173):857-63. doi: 10.1126/science.1247485
12. Henigsberg N, Kalember P, Petrovic ZK, Secic A. Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder – Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 2;90:37-42. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.11.003. Epub 2018 Nov 9.
13. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*. 2002 Nov 7;420(6911):70-4. doi: 10.1038/nature01138
14. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol*. 2022 May;18(5):273-88. doi: 10.1038/s41582-022-00635-8. Epub 2022 Mar 29.
15. Santhanam P, Teslovich T, Wilson SH, et al. Decreases in White Matter Integrity of Ventro-Limbic Pathway Linked to Post-Traumatic Stress Disorder in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2019 Apr 1;36(7):1093-8. doi: 10.1089/neu.2017.5541. Epub 2018 Nov 16.
16. Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res*. 2008;167:151-69. doi: 10.1016/S0079-6123(07)67011-3
17. Hughes KC, Shin LM. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011 Feb;11(2):275-85. doi: 10.1586/ern.10.198
18. Nisar S, Bhat AA, Hashem S, et al. Genetic and Neuroimaging Approaches to Understanding Post-Traumatic Stress Disorder. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 24;21(12):4503. doi: 10.3390/ijms21124503
19. Morey RA, Gold AL, LaBar KS, et al; Mid-Atlantic MIRECC Workgroup. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Nov;69(11):1169-78. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.50
20. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*. 2003 Jul;83(3):803-34. doi: 10.1152/physrev.00002.2003
21. Schumacher S, Niemeyer H, Engel S, et al. HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 May;100:35-57. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.005. Epub 2019 Feb 19.
22. Chistiakova NV, Savost'ianov KV. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and genetic variants affecting its reactivity. *Russian Journal of Genetics*. 2011 Aug;47(8):895-906.
23. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(3):263-78. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/jsheerin
24. Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL, et al. Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 1;83(3):244-53. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.006. Epub 2017 Sep 20.
25. Xie H, Claycomb Erwin M, Elhai JD, et al. Relationship of Hippocampal Volumes and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Over Early Posttrauma Periods. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018 Nov;3(11):968-75. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.11.010. Epub 2017 Dec 8.
26. Bryant RA, Felmingham KL, Kemp AH, et al. Neural networks of information processing in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005 Jul 15;58(2):111-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.03.021
27. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, et al. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1787-95. doi: 10.1176/ajp.156.11.1787
28. Britton JC, Phan KL, Taylor SF, et al. Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 15;57(8):832-40. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.025
29. Van Rooij SJ, Rademaker AR, Kennis M, et al. Neural correlates of trauma-unrelated emotional processing in war veterans with PTSD. *Psychol Med*. 2015 Feb;45(3):575-87. doi: 10.1017/S0033291714001706. Epub 2014 Jul 18.
30. Cohen H, Matar MA, Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Curr Protoc Neurosci*. 2013 Jul;Chapter 9:Unit 9.45. doi: 10.1002/0471142301.ns0945s64
31. Gass P, Reichardt HM, Strelakova T, et al. Mice with targeted mutations of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: models for depression and anxiety? *Physiol Behav*. 2001 Aug;73(5):811-25. doi: 10.1016/s0031-9384(01)00518-2
32. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002 Aug 15;35(4):625-41. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00830-9
33. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):598-607. doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.598
34. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 2012 Feb 15;71(4):286-93. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.021. Epub 2011 Nov 23.
35. Kheirbek MA, Drew LJ, Burghardt NS, et al. Differential control of learning and anxiety along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Neuron*. 2013 Mar 6;77(5):955-68. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.038
36. Rinaldi A, Vincenti S, De Vito F, et al. Stress induces region specific alterations in microRNAs expression in mice. *Behav Brain Res*. 2010 Mar 17;208(1):265-9. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.012. Epub 2009 Nov 11.
37. Тучина ОП, Сидорова МВ, Туркин АВ и др. Молекулярные механизмы инициации и развития нейровоспаления в модели ПТСР. *Гены и клетки*. 2018;13(2):47-55. doi: 10.23868/201808019 [Tuchina OP, Sidorova MV, Turkin AV, et al. Molecular mechanisms of neuroinflammation initiation and development in a model of post-traumatic stress disorder. *Geny i kletki = Genes & Cells*. 2018;13(2):47-55. doi: 10.23868/201808019 (In Russ.)].
38. Вайдо АИ, Дюжикова НА, Ширяева НВ и др. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. *Генетика*. 2009;45(3):342-8. doi: 10.1134/s1022795409030065 [Vaydo AI, Dyuzhikova NA, Shiryayeva NV, et al. Systemic control of the molecular, cell, and epigenetic mechanisms of long-lasting consequences of stress. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2009;45(3):342-8. doi: 10.1134/s1022795409030065 (In Russ.)].
39. Павлова МБ, Ширяева НВ, Дюжикова НА, Вайдо АИ. Влияние длительного эмоционально-болевого стресса на метилирование гистона H3 в клетках гиппокампа и амигдалы крыс с различной возбудимостью нервной системы. *Нейрохимия*. 2017;34(3):227-34. doi: 10.1007/s10517-012-1715-7 [Pavlova MB, Shiryayeva NV, Dyuzhikova NA, Vaydo AI. The Influence of the Long-Term Emotional Pain Stress on the Methylation of Histone H3 in the Cells of the Hippocampus and Amygdala of Rats with Different Excitability of the Nervous System. *Neyrokhimiya*. 2017;34(3):227-34. doi: 10.1007/s10517-012-1715-7 (In Russ.)].
40. Санькова МВ, Николенко ВН. Персонализированный подход к профилактике хронического посттравматического скелетно-мышечного болевого синдрома. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2023;(S2):93-5. [Sankova MV, Nikolenko VN. Personalized approach to the prevention of chronic post-traumatic musculoskeletal pain syndrome. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2023;(S2):93-5 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.11.2023/20.02.2024/21.02.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>.

Осадчий А.С. <https://orcid.org/0009-0000-9227-6554>

Лобанова А.К. <https://orcid.org/0009-0006-7521-809X>

Исакова Т.А. <https://orcid.org/0009-0001-3927-2893>

Жаров Н.А. <https://orcid.org/0009-0002-5200-5965>

Жарова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-2495-6923>