

НЕЙРОЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ ВETERANОВ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ КОНФЛИКТОВ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОВЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Пашнин С.Л.¹, Давыдова Е.В.^{1,2}, Альтман Д.Ш.¹

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Формирование постстрессовых расстройств у ветеранов современных боевых конфликтов обусловлено особенностями взаимовлияния психических и иммуно-эндокринных процессов, направленных на поддержание стабильности организма в условиях хронической активации физиологических систем посредством процесса, известного как аллостаз. Целью исследования явилось изучение уровней стресс-медиаторов гипоталамо-гипофизарного и надпочечникового происхождения, показателей цитокинового профиля крови ветеранов современных войн с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

В исследовании приняли участие 38 ветеранов специальной военной операции (СВО) на Украине с диагнозом по МКБ-10: ПТСР (F43.1). Диагноз верифицирован на основании нейропсихологического и патопсихологического обследования. В группу сравнения вошли 30 ветеранов Чеченской военной кампании того же возраста. В крови проводилось определение уровней стрессовых гормонов методом ИФА: АКТГ (тест-система IBL, Германия); норадреналин (Cloud-Clone, Китай); кортизол (ООО «Хема-Медика», Россия); дигидроэпиандростерон (DBC, Канада). Цитокиновый профиль крови определяли при помощи мультиплексного анализа тест-системой Bio-Plex (MERZ, Германия). Сравнение данных проводили с помощью программы Statistica for Windows vers. 10.0.

Свидетельством накопления «аллостатического груза» при формировании ПТСР у ветеранов СВО явилось повышение в крови концентраций АКТГ, норадреналина, кортизола, являющихся пластическими константами кататоксической стратегии адаптации к воздействию пролонгированного боевого стресса. Снижение концентрации дегидроэпиандростерона способствовало развитию психологической дезадаптации и стресс-индуцированных когнитивных расстройств. Аллостатические реакции при ПТСР включали изменение цитокинового профиля крови в виде повышения уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-12 IL-6, TNF α), снижения противовоспалительных и регулятор-

Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.
Тел.: 8 (351) 749-37-75.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Address for correspondence:

Evgeniya V. Davydova
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
70 Vorovsky St
Chelyabinsk
454048 Russian Federation
Phone: +7 (351) 749-37-75.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Образец цитирования:

С.Л. Пашнин, Е.В. Давыдова, Д.Ш. Альтман
«Нейроцитокиновый профиль крови
ветеранов современных боевых конфликтов
с посттравматическим стрессовым расстройством»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 2. С. 343-350.
doi: 10.46235/1028-7221-16669-NBP

© Пашнин С.Л. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.L. Pashnin, E.V. Davydova, D.Sh. Altman "Neurocytokine
blood profile of veterans of modern combat conflicts with post-
traumatic stress disorder", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2,
pp. 343-350.
doi: 10.46235/1028-7221-16669-NBP

© Pashnin S.L. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16669-NBP

ных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β , IL-2). Подобный нейровоспалительный статус также может быть связан с развитием психо-поведенческих симптомов ПТСР.

Формирование дезадаптивных изменений при накоплении «аллостатического груза» клинически выражалось в виде ПТСР и сопровождалось изменением нейроцитокинового профиля крови в виде повышения уровней АКТГ, норадреналина, кортизола, IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF α , на фоне снижения концентрации дегидроэпиандростерона, TGF- β , IL-4, IL-10, IL-2, что в целом отражает превалирование кататоксической стратегии адаптации у комбатантов СВО.

Ключевые слова: боевой стресс, гормоны стресса, цитокины, посттравматическое стрессовое расстройство

NEUROCYTOKINE BLOOD PROFILE OF VETERANS OF MODERN COMBAT CONFLICTS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

Pashnin S.L.^a, Davydova E.V.^{a, b}, Altman D.Sh.^a

^a Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

^b South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The formation of post-stress disorders in veterans of modern military conflicts is due to the peculiarities of the mutual influence of mental and immuno-endocrine processes aimed at maintaining the stability of the body in conditions of chronic activation of physiological systems through a process known as allostasis. The purpose of the study was to study the levels of stress mediators of hypothalamic-pituitary and adrenal origin, the cytokine profile of blood of veterans of modern wars with PTSD.

38 veterans of a special military operation in Ukraine with a diagnosis according to ICD 10: PTSD (F43.1) took part in the study. The diagnosis was verified on the basis of neuropsychological and pathopsychological examination. The comparison group included 30 veterans of the Chechen military campaign of the same age. The levels of stress hormones in the blood were determined by ELISA using the following method: ACTH (IBL, Germany); norepinephrine (Cloud-Clone, China); cortisol (HemaMedica, Russia); dihydroepiandrosterone (DBC, Canada). The blood cytokine profile was determined using a multiplex analysis using the Bio-Plex test system (MERZ, Germany).

Evidence of the accumulation of “allostatic load” during the formation of PTSD in SVO veterans was an increase in the blood concentrations of ACTH, norepinephrine, and cortisol, which are plastic constants of the catatoxic strategy of adaptation to the effects of prolonged combat stress. Allostatic reactions in PTSD included changes in the cytokine profile of the blood in the form of increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-12 TNF α) and decreased anti-inflammatory and regulatory cytokines (IL-4, IL-10, TGF- β , IL-2). This neuroinflammatory status may be associated with the development of psycho-behavioral symptoms of PTSD.

The formation of maladaptive changes with the accumulation of “allostatic load” was clinically expressed in the form of PTSD and was accompanied by changes in the neurocytokine blood profile in the form of increased levels of ACTH, norepinephrine, cortisol, IL-1 β , IL-6, IL-12 TNF α , against the background of a decrease in the concentration of dehydroepiandrosterone, TGF- β , IL-4, IL-10, IL-2, which generally reflects the prevalence of the catatoxic adaptation strategy in combatants.

Keywords: combat stress, stress hormones, cytokines, post-traumatic stress disorder

Введение

Иммунобиологические механизмы формирования постстрессовых расстройств у ветеранов современных боевых конфликтов тесно связаны с особенностями взаимовлияния психических

и иммуно-эндокринных процессов, направленных на поддержание стабильности организма в условиях хронической активации физиологических систем посредством процесса, известного как аллостаз [1, 9]. Формирование долгосрочных адаптационных стратегий организма, отвечаю-

ших концепции аллостаза, сопровождается изменением ряда пластических физиологических констант [3]. Аллостаз при остром стрессе формируется посредством синергетической активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и системы LC-NE в стволе головного мозга ((LC) – голубое пятно, NE норэпинефрин) [9] и детерминирован функциональным состоянием мозга и его отдельных структур. Формирование аллостатических изменений инициируется высвобождением семейства кортикотропин-релизинг-факторов, стимуляцией секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) из аденогипофиза, который в свою очередь активизирует кору надпочечников и выброс в кровь секрецию кортизола в качестве гормона стресса [3, 9]. Однако вызванные длительным и интенсивным по силе стрессовым воздействием нейроэндокринные реакции приводят к аллостатическому сбою, определяемому как реакция на стресс, превышающая основные потребности и приводящая к дезадаптивным последствиям [3]. Накопление «аллостатического груза» эквивалентно совокупности стресс-индуцированных нейро-иммунных и эндокринных изменений в организме и рассматривается в качестве «цены адаптации», обеспечивающей постоянство внутренней среды «через изменение». Нейробиологические реакции на стрессор значительно варьируют в связи с различной индивидуальной нейрокогнитивной реактивностью, клиническими эквивалентами которой могут выступать пограничные расстройства личности или посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). С позиций выраженности психопатологической симптоматики наиболее часто у комбатантов имеет место тревожно-эксплозивный клинический вариант ПТСР, реже диссоциативный и апатический, требующие значительных усилий психосоциальной коррекции и реабилитации [2].

Целью исследования явилось изучение уровня стресс-медиаторов гипоталамо-гипофизарного и надпочечникового происхождения, показателей цитокинового профиля крови ветеранов современных войн с посттравматическим стрессовым расстройством.

Материалы и методы

Данное исследование проведено в рамках программы комплексной реабилитации ветеранов современных военных конфликтов на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», в котором приняли участие 88 военнослужащих в возрасте от 28 до 57 лет (средний возраст $48,3 \pm 4,6$

года), среди которых 38 пациентов – ветеранов специальной военной операции на территории Украины (УСВО), вошли в основную (1) группу исследования и имели документально подтвержденный диагноз ПТСР (МКБ-10: F43.1; МКБ-11: 6B40). Группу сравнения (2) составили 30 ветеранов второй Чеченской военной кампании (2 ЧВК), средний возраст которых составил $55,2 \pm 4,4$ года, у которых отсутствовали клинические признаки психопатологии. Длительность пребывания в зоне боевых действий от 3 мес. до 1,9 года. Группу референсных значений (3) составили 20 здоровых военнослужащих, не принимавших участия в боевых действиях (средний возраст $48,7 \pm 3,6$ года). Проводимые исследования рассмотрены с позиций биомедицинской этики и одобрены на заседании этического комитета ООО «ДокторЛаб» (протокол № 3 от 17.10.2020 г.). Права исследователей и пациентов оформлены в виде подписания информированного согласия пациента. С целью выставления диагноза, в соответствии рекомендациями ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург) [2] всем участникам исследования проводилось нейропсихологическое тестирование, включающее: Структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД), модуль I «ПТСР»; Шкалы для клинической диагностики ПТСР (Clinical-Administered PTSD Scale – CAPS); Миссисипскую шкалу для оценки посттравматических реакций; Шкалу оценки интенсивности боевого опыта (Combat Exposure Scale – CES)), Шкалу оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс. Патопсихологическое тестирование позволяло анамнестически выявить наличие, характер, силу, интенсивность и продолжительность психотравмирующего события и определить уровень выраженности симптоматики ПТСР. Верификация диагноза ПТСР проводилась путем сравнения диагностических критериев МКБ-10 (F43.1 ПТСР), МКБ-11 «Расстройства, непосредственно связанные со стрессом: ПТСР (6B40)» и DSM-IV (рубрика «Тревожные расстройства» (300.xx)) и с учетом изменений, указанных в DSM-V пересмотра. В исследование не были включены пациенты с тяжелыми контузиями, ЧМТ, психорганической патологией, декомпенсацией соматического состояния, употребляющих наркотические и психотропные средства.

Венозную кровь для исследования собирали в утренние часы, натощак. Определение уровня стрессовых гормонов проводилось с помощью конкурентного иммуноферментного метода: концентрация адено-кортикотропного гормо-

на (АКТГ) в сыворотке крови (пг/мл) помощью тест-системы IBL International GmbH (Гамбург, Германия); норадреналина (НА) (пг/мл) тест-системой Cloud-Clone (Китай); уровень кортизола (ООО «Хема-Медика», Россия (нмоль/л)); дегидроэпиандростерон, ДГЭА, (нг/мл) тест-системой DBC (Канада). Цитокиновый профиль крови оценивали при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США) с использованием тест-системы мультиплексного анализа Bio-Plex (MERZ, Германия) для определения IFN γ , IL-1 β , IL-10, IL-6, IL-13, IL-12, IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , TGF- β .

Статистическую обработку материала проводили с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows vers. 10.0. (StatSoft Inc. (США)) с представлением данных в виде медианы и квартильного размаха Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Различия между показателями оценивали при помощи модуля непараметрической статистики, используя критерий Манна-Уитни для независимых выборок, при достижении уровня значимости (p) не более 0,05.

Результаты и обсуждение

Объективным показателем накопления «аллостатического груза» при действии на организм комбатанта интенсивного и пролонгированного стресса в условиях пребывания в зоне боевых действий является изменение уровней стрессовых гормонов гипоталамо-гипофизарного и надпочечникового происхождения (табл. 1).

Анализ содержания в крови стрессовых гормонов показал значимое повышение в крови ветеранов УСВО с ПТСР концентраций АКТГ, норадреналина, кортизола, рассматриваемое, с одной стороны, как пластический эквивалент тяжести перенесенного пролонгированного психоэмоционального стресса, с другой – как отражение накопления «аллостатического груза», являющегося совокупностью стресс-индуцированных нервных и эндокринных изменений в организме и своеобразной «ценой адаптации», обеспечивающей постоянство внутренней среды «через изменение» [9]. Такая «цена адаптации» с высоким и длительно сохраняющимся повышенным уровнем гормонов стресса приводит к накоплению, кумуляции «аллостатического груза» клиническим эквивалентом которого может являться ПТСР. О повышении симпатонейральной активности головного мозга при ПТСР также свидетельствует зафиксированный нами повышенный уровень норадреналина в крови, в сравнении с группой сравнения и контрольной.

Известно, что наиболее пролонгированные фазы стрессовой реакции детерминированы включением соматотропного и тиреотропного паттернов эндокринной регуляции. В то же время гонадотропная составляющая в условиях стресса характеризуется дисбалансом синтоксической и более энергозатратной кататоксической программ адаптации и при подавлении синтоксической программы снижается выделение фертильных факторов, в частности α 2-микроглобулина,

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ СТРЕССОВЫХ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ У ВЕТЕРАНОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. LEVELS OF STRESS HORMONES OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS IN COMBAT VETERANS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Группа 1 Ветераны УСВО с ПТСР Group 1 USVO veterans with PTSD n = 38	Группа 2 Ветераны 2 ЧВК Group 2 Veterans 2 PMCs n = 30	Группа 3 Контрольная Group 3 Control n = 20
АКТГ (пг/мл) ACTH (pg/mL)	128,8 (110,7-144,1)	48,4 (33,6-58,9)*	38,6 (26,3-48,9)*
Норадреналин (нг/мл) Norepinephrine (ng/mL)	298,3 (219,4-324,6)	96,8 (79,5-117,6)*	79,8 (66,3-89,7)*
Кортизол (нмоль/мл) Cortisol (nmol/mL)	1286,5 (1189,8-1452,4)	312,3 (289,6-412,5)*	198,3 (110,6-256,9)*.**
ДГЭА (нг/мл) DHEA (ng/mL)	19,5 (15,6-24,3)	28,6 (26,3-33,9)*	32,6 (28,4-35,4)*

Примечание: Достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни; * – значимые различия с группой 1; ** – с группой 2.

Note. Significance of differences (p), Mann-Whitney test; *, significant differences with group 1; **, with group 2.

ТАБЛИЦА 2. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ ВETERANОВ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ КОНФЛИКТОВ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)
TABLE 2. BLOOD CYTOKINE PROFILE OF VETERANS OF MODERN COMBAT CONFLICTS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели, пг/мл Indicators, pg/ml	Группа 1 Ветераны УСВО с ПТСР Group 1 USVO veterans with PTSD n = 38	Группа 2 Ветераны 2 ЧВК Group 2 Veterans 2 PMCs n = 30	Группа 3 Контрольная Group 3 Control n = 20
TNF α	13,5 (11,9-18,6)	3,3 (2,9-4,5)*	1,7 (0,9-2,3)*
IFN γ	10,6 (8,6-12,6)	18,1 (16,3-24,6)*	33,4 (28,5-38,6)*.**
IL-1 β	23,7 (13,3-25,9)	10,5 (8,3-11,6)*	7,4 (4,2-8,3)*
IL-6	17,8 (16,6-19,6)	13,1 (11,5-15,6)*	11,2 (9,2-12,5)*
IL-12	25,6 (18,6-29,6)	16,4 (14,3-18,2)*	14,5 (11,2-15,8)*
IL-4	1,22 (0,98-1,96)	4,2 (2,8-6,2)*	3,9 (2,8-5,1)*
IL-10	11,2 (10,3-13,3)	44,5 (59,3-65,3)*	48,2 (35,7-54,2)*
IL-13	18,6 (14,2-23,3)	22,3 (19,6-25,6)	24,3 (15,6-25,8)
IL-2	10,6 (6,3-12,3)	41,9 (34,5-48,9)*	56,3 (48,5-69,3)
TGF- β	10,3 (8,8-11,5)	29,6 (25,4-36,5)*	23,4 (18,6-26,5)*

Примечание: Достоверность различий (p) – критерий Манна–Уитни; * – значимые различия с группой 1; ** – с группой 2.

Note. Significance of differences (p), Mann–Whitney test; *, significant differences with group 1; **, with group 2.

трофобластического – PI гликопротеида, препятствующих деструктивному действию дезадаптивных стрессовых реакций [4].

Особое значение имеет снижение содержания дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в крови ветеранов с ПТСР в сравнении с показателями группы сравнения и контрольной. При остром и пролонгированном стрессе повышение концентрации ДГЭА является не только маркером остроты стрессовой реакции, но и протекторным ограничительным механизмом в отношении других гормонов стресса, в частности кортизола и катехоламинов, максимум его концентрации в крови фиксируется на пике и к окончанию стрессовой реакции [5]. Имеются данные о снижении уровня ДГЭА через 3 месяца после острого стрессового события [6]. Кроме того, показано, что ДГЭА предотвращает развитие психологической дезадаптации и стресс-индуцированных расстройств, а снижение концентрации ДГЭА наблюдается при наличии негативных поведенческих реакций при ПТСР [8].

Запуск иммуноопосредованных нейровоспалительных процессов на территории ЦНС при формировании аллостаза возникает в контексте повышенных стрессовых реакций совместно с изменениями функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) и активности автономной нервной системы. Однако при ПТСР наблюдается дисбаланс в виде гипоактивной

ГГН оси и гиперактивации симпатической нервной системы, приводящий к усилению нейровоспалительных реакций на территории головного мозга [10]. Массивный выброс катехоламинов в кровотоки индуцирует рекрутинг иммунных клеток. Роль интерлейкинов в запуске и разворачивании адаптационных постстрессовых программ достаточно дискутабельна, однако, имеются сведения о роли IL-4, IL-6, IL-1 β , IL-10 в активации симпатического отдела ВНС (кататоксический профиль программы), а IL-2, IL-12 в активации парасимпатического отдела (синтоксическая программа адаптации) [4]. Определение цитокинового профиля крови ветеранов показало ряд характерных изменений (табл. 2).

Согласно нашим данным, аллостатические реакции при ПТСР включали наличие в крови ветеранов УСВО значимого повышения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF α) и снижения концентрации цитокинов, проявляющих противовоспалительную и регуляторную направленность действия (IL-4, IL-10, TGF- β , IL-2).

Включение симпатонейральных реакций при накоплении «аллостатического груза» сопровождается повышением секреции норадреналина/норэпинефрина, а при действии последнего на клетки нейроглии, лимфоциты приводит к стимуляции выброса IL-1 β и IL-6 [3]. В свою очередь кортизол индуцирует образование и выброс в кровотоки ряд медиаторов воспаления: TNF α ,

IL-6 и метаболитов арахидоновой кислоты, в частности циклооксигеназы-2. Кроме того, известно об участии мелатонина в секреции цитокинов при стрессе [4]. Данная нейровоспалительная реакция в первые фазы стрессовой реакции улучшает мозговое кровоснабжение, утилизацию глюкозы, повышает синаптическую пластичность и обеспечивает стимуляцию гиппокампа-зависимых и переднеобочных зон, отвечающих за когнитивное обеспечение эмоциональной составляющей стресса [4].

В то же время цитокин-индуцированная стимуляция блуждающего нерва («воспалительный рефлекс») оказывает понижающую регуляцию относительно продукции провоспалительных цитокинов. Микроглиальные клетки в условиях пролонгированного стресса усиливают продукцию IL-4, проявляющего на территории головного мозга нейротрофические свойства и снижающего экспрессию системы медиаторов воспаления IL-1 β /IL-1 β R1 [13]. Установленное нами повышение уровня TGF- β реализуется в виде усиления протекции тканей мозга в отношении деструктивного действия повышенных концентраций медиаторов воспаления TNF α , IL-1 β , IL-6, оксида азота и эйкозаноидов, также предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции [7]. Цитокиновые сигналы, подаваемые высокими концентрациями TGF- β 1, увеличивают количество и функциональную активность T-регуляторных клеток (Treg), а IL-2 и IL-10 способствует выработке и дифференцировке последних, способствуя таким образом реализации синтоксической программы адаптации к стрессу [4].

В эксперименте показано, что в крови мышей, подвергавшихся длительному иммобилизационному стрессу, в крови определяются высокие уровни Th1-зависимых цитокинов (IL-6, IL-10, IL-4), напротив, интактные мыши характеризовались преобладанием Th2-цитокинов (IFN γ и IL-2) [11].

Отдельными исследованиями показано, что нейровоспалительный статус при ПТСР может

быть связан с развитием психо-поведенческих симптомов ПТСР, в частности экспериментально показано, что нейровоспаление ухудшает когнитивные функции и замедляет сроки исчезновения возвратных воспоминаний о психо-травмирующем событии [12]. Напротив, показано, что глюкокортикоиды уменьшают длительность и эмоциональный окрас вызывающих отвращение воспоминаний через изменение функциональных связей между миндалиной и лобной корой [10].

ДГЭА оказывает стимулирующее влияние на синтез IL-2, IFN γ , IGF-I (инсулиноподобный фактор роста), IL-10, VEGF (сосудистого эндотелиального ростового фактора), тем самым приводя к нивелированию стресс-индуцированных нарушений иммунной системы и реализации когнитивной дисфункции. Предположительно, зафиксированное нами снижение уровня ДГЭА в группе ветеранов УСВО определенным образом связано с наличием ПТСР.

Заключение

Таким образом, формирование дезадаптивных изменений у ветеранов современных боевых конфликтов при накоплении «аллостатического груза» клинически выражается в формировании различных постстрессовых расстройств, в частности ПТСР, и сопровождается изменением нейроритмоцинового профиля крови. При ПТСР наблюдается дисбаланс адаптационных программ в виде преобладания кататоксической программы, заключающейся в повышении уровней АКТГ, норадреналина, кортизола, провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF α и подавлении выраженности энергосберегающей синтоксической программы в виде снижения ДГЭА, уровней противовоспалительных цитокинов: TGF- β , IL-4, IL-10, IL-2, что в целом способствует формированию клинических эквивалентов дезадаптивных расстройств.

Список литературы / References

1. Альтман Д.Ш., Кочеткова Н.Г., Зурочка А.В., Давыдова Е.В. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга // *Acta Biomedica Scientifica*, 2012. № 3 (2). С. 15-18. [Altman D.Sh., Kochetkova N.G., Zurochka A.V., Davydova E.V. Rates of biological aging and markers of allostasis in veterans of the Afghan conflict with early forms of chronic cerebral ischemia. *Acta Biomedica Scientifica = Acta Biomedica Scientifica*, 2012, no. 3 (2), pp. 15-18. (In Russ.)] *mozga* (дата обращения: 01.04.2024).
2. Крюков Е.В., Шамрей В.К. Военная психиатрия в XXI веке: современные проблемы и перспективы развития. СПб.: СпецЛит, 2022. 367 с. [Kryukov E.V., Shamrey V.K. *Military psychiatry in the 21st century: modern problems and development prospects*]. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. 367 p.

3. Севрюкова Г.А. Реостаз, аллостаз и аллостатическая нагрузка: что понимается под этими терминами? / Международный научно-исследовательский журнал, 2022. № 10 (124). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://research-journal.org/archive/10-124-2022>. [Sevryukova G.A. Rheostasis, allostasis and allostatic load: what is meant by these terms? *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Scientific Research Journal*, 2022, no. 10 (124). [Electronic resource]. Access mode: <https://research-journal.org/archive/10-124-2022>.
4. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий, 2019. № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyro-tsitokinovy-e-mehanizmy-ostrogo-stressa-obzor-literatury>. [Tokarev A.R. Neurocytokine mechanisms of acute stress (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies*, 2019, no. 3. [Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyro-tsitokinovy-e-mehanizmy-ostrogo-stressa-obzor-literatury>.
5. Dutheil F., de Saint Vincent S., Pereira B., Schmidt J., Moustafa F., Charkhabi M., Bouillon-Minois J-B., Clinchamps M. DHEA as a biomarker of stress: a systematic review and meta-analysis. *Front. Psychiatry*, 2021, no. 12, 688367. doi: 10.3389/fpsyt.2021.688367.
6. Foster M.A., Taylor A.E., Hill N.E., Bentley C., Bishop J., Gilligan L.C. Mapping the steroid response to major trauma from injury to recovery: a prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2020, no. 105, pp. 925-937.
7. Galic M.A., Riazzi K., Pittman Q.J. Cytokines and brain excitability. *Front. Neuroendocrinol*, 2012, no. 33, pp. 116-125.
8. Jiang X., Zhong W., An H., Fu M., Chen Y., Zhang Z. Attenuated DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in individuals with depressive disorders. *J. Affect. Disord.*, 2017, no. 215, pp. 118-124.
9. McEwen B.S., Gianaros P.J. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, no. 1186, pp. 190-222.
10. Swartz J.R., Prather A.A., Hariri A.R. Threat-related amygdala activity is associated with peripheral CRP concentrations in men but not women. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, no. 78, pp. 93-96.
11. Quiñones M.M., Maldonado L., Velazquez B., Porter J.T. Candesartan ameliorates impaired fear extinction induced by innate immune activation. *Brain Behav. Immun.*, 2016, no. 52, pp. 169-177.
12. Young M.B., Howell L.L., Hopkins L. A peripheral immune response to remembering trauma contributes to the maintenance of fear memory in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, no. 94, pp. 143-151.
13. Yu Z., Fukushima H., Ono C. Microglial production of TNF- α is a key element of sustained fear memory. *Brain Behav. Immun.*, 2017, no. 59, pp. 313-321.

Авторы:

Пашнин С.Л. – врач-нейрохирург, заслуженный врач РФ, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Authors:

Pashnin S.L., Neurosurgeon, Honored Physician of the Russian Federation, Head, Department of Neurosurgery, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Давыдова Е.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующая отделением ранней медицинской реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Альтман Д.Ш. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Davydova E.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, South Ural State Medical University; Head, Department of Early Medical Rehabilitation, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Altman D.Sh., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Chief Physician, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 27.03.2024

Отправлена на доработку 29.03.2024

Принята к печати 30.03.2024

Received 27.03.2024

Revision received 29.03.2024

Accepted 30.03.2024