

**ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА И МАРКЕРЫ
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ
РАССТРОЙСТВЕ У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН**

Пашнин С. Л.¹,
Альтман Д. Ш.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация.

**NEUROTRANSMITTER METABOLISM AND INFLAMMATION
MARKERS IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER IN MODERN
WAR VETERANS**

Pashnin S. L. ^a,
Altman D. Sh. ^a

^a State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
Chelyabinsk, Russian Federation.

Резюме

Развитие посттравматического стрессового расстройства у комбатантов реализуется посредством формирования системных дезадаптивных аллостатических реакций и сопровождается нарушениями соматического и психического уровня, в виде возвратных переживаний перенесенных психотравмирующих событий, необъяснимой тревоги, гнева, вины, когнитивных расстройств, психосоматических астено-вегетативных проявлений. Цель исследования: изучение нейромедиаторного обмена и провоспалительных цитокинов при посттравматическом стрессовом расстройстве у ветеранов современных войн. Материалы и методы: Обследовано 45 ветеранов специальной военной операции на территории Украины с наличием подтвержденного диагноза ПТСР. Группу сравнения составили 25 ветеранов II Чеченской военной кампании. Контрольную - 20 здоровых военнослужащих, не принимавших участия в боевых действиях. Уровни компонентов нейромедиаторного обмена в крови определяли при помощи тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp. (China). Кинуренин (нг/мл) тест – системой Immunodiagnostic AG (Германия). Концентрацию IL-1 β (пг/мл) иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США). Сравнение данных проводили с помощью программы SPSS. Результаты: при ПТСР у ветеранов СВО значительно снижалась концентрация серотонина, триптофана и кинуренина, на фоне повышения транспортера серотонина и IL-1 β . В группе ветеранов второй Чеченской кампании отмечено снижение серотонина и повышение транспортера серотонина в сравнении с референсной группой на фоне клинических проявлений дезадаптации в виде астено-вегетативных и соматоформных расстройств. Обсуждение: дефицит серотонина является ключевым фактором развития тревоги, депрессии, аффективных расстройств у комбатантов при ПТСР. Концентрация серотонина при стресс-индуцированной патологии снижается за счет дефицита триптофана и инактивации транспортером в синаптической щели. Активация метавоспалительных реакций на территории ЦНС приводит к снижению

Russian Journal of Immunology (Russia) ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

уровня кинуренина, усилению нейротоксических реакций, за счет факторов, вызывающих апоптоз астроглии, нейронов и окислительный клеточный стресс. Вывод: формирование стресс-индуцированной патологии у ветеранов современных войн сопровождается изменением содержания продуктов нейромедиаторного обмена, , изменяющихся в условиях провоспалительного профиля крови.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, серотонин, триптофан, кинуренин, провоспалительные цитокины.

Abstract

Development of posttraumatic stress disorder in combatants is realized through the formation of systemic maladaptive allostatic reactions and is accompanied by disorders of the somatic and mental levels, in the form of recurrent experiences of past psychotraumatic events, unexplained anxiety, anger, guilt, cognitive disorders, psychosomatic asthenovegetative manifestations. Objective of the study: to study neurotransmitter metabolism and proinflammatory cytokines in posttraumatic stress disorder in veterans of modern wars. Materials and methods: The study included 45 veterans of a special military operation in Ukraine with a confirmed diagnosis of PTSD. The comparison group consisted of 25 veterans of the II Chechen military campaign. The control group - 20 healthy servicemen who did not take part in hostilities. The levels of neurotransmitter metabolism components in the blood were determined using test systems from Cloud-Clone Corp. (China). Kynurenine (ng/ml) test – Immunodiagnostic AG system (Germany). IL-1 β concentration (pg/ml) – Luminex Magpix 100 immunoanalyzer (USA). Data comparison was performed using SPSS program. Results: in PTSD, the concentration of serotonin, tryptophan and kynurenine significantly decreased in SVO veterans, against the background of an increase in the serotonin transporter and IL-1 β . In the group of veterans of the second Chechen campaign, a decrease in serotonin and an increase in the serotonin transporter were noted in comparison with the reference group against the background of clinical manifestations of maladaptation in the form of asthenovegetative and somatoform disorders. Discussion: serotonin deficiency is a key factor in the development of anxiety, depression, affective disorders in combatants with PTSD. The concentration of serotonin in stress-induced pathology decreases due to tryptophan deficiency and inactivation of the transporter in the synaptic cleft. Activation of meta-inflammatory reactions in the CNS leads to a decrease in the level of kynurenine, an increase in neurotoxic reactions due to factors causing apoptosis of astroglia, neurons and oxidative cellular stress. Conclusion: the formation of stress-induced pathology in veterans of modern wars is accompanied by a change in the content of

neurotransmitter metabolism products, which change under the conditions of a proinflammatory blood profile

Keywords: post-traumatic stress disorder, serotonin, tryptophan, kynurenine, proinflammatory cytokines .

1 Введение

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) формируется остро или в течение 6 месяцев после перенесенного острого психотравмирующего события или ситуации пролонгированного дистресса. Развитие ПТСР у комбатантов реализуется посредством формирования системных дезадаптивных аллостатических реакций и сопровождается расстройствами соматического и психического уровня, в виде возвратных переживаний перенесенных психотравмирующих событий, неспособности отличать опасность от безопасности, необъяснимой тревоги, неконтролируемого гнева, чувства вины, безнадежности, спектра когнитивных расстройств, многоформных психосоматических и астено-вегетативных проявлений [3, 7]. ПТСР ассоциировано с высокой продукцией медиаторов системного воспаления, изменением нейромедиаторного обмена, серотонинергической регуляции, метаболизма триптофана и его дериватов. В частности, известно, что дефицит серотонина является ключевым фактором развития тревоги, депрессии, аффективных расстройств у комбатантов [7].

Стрессиндуцированная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на фоне провоспалительного цитокинового профиля крови способствует повышению уровня циркулирующего кинуренина и, соответственно, снижению синтеза серотонина в клетках продуцентах. Морфологически в условиях стресса выявляются дегенеративные участки в тканях гиппокампа, миндалины и префронтальной коры.

Воспалительные и метавоспалительные иммуноопосредованные изменения на территории ЦНС при стрессе, вариации кишечной микробиоты, генетические и эпигенетические исследования предикторов ПТСР являются предметом научной дискуссии последних лет [2].

Целью исследования явилось изучение показателей нейромедиаторного обмена и провоспалительных цитокинов при посттравматическом стрессовом расстройстве у ветеранов современных войн.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, выполненном на клинической базе кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ, а также отделения ранней медицинской реабилитации ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, приняли участие 45 ветеранов специальной военной операции на территории Украины (УСВО) – основная группа (1) в возрасте $45,6 \pm 3,6$ лет, с наличием подтвержденного диагноза ПТСР (МКБ-10: F43.1; МКБ-11: 6B40; DSM-IV(300.xx) с изменениями указанными в DSM-V). Длительность пребывания в зоне УСВО составила от 3 мес. до 2-х лет. Группу сравнения (2) составили 25 ветеранов второй Чеченской военной кампании (1999 – 2009 гг), средний возраст $50,2 \pm 4,2$ года. Группу референсных значений (3) составили 20 здоровых военнослужащих в возрасте $48,7 \pm 3,6$ года, не принимавших участия в боевых действиях. Исследование одобрено решением этического комитета ООО «ДокторЛаб» (протокол №3 от 17.10.2020 г.), подписанием информационного согласия. Критериями исключения явились тяжелые ЧМТ, иная психиатрическая стрессиндуцируемая патология, соматическая патология в стадии декомпенсации, наркопотребители.

Венозную кровь для исследования собирали в утренние часы, натощак. Уровни компонентов нейромедиаторного обмена серотонина (нг/мл), триптофана (мкг/мл), натрий-зависимого транспортера серотонина (SERT) (нг/мл) определяли при помощи тест-систем для проведения иммуноферментного анализа фирмы Cloud-Clone Corp. (China) при соответствующей длине волны. Уровень кинуренина (β -(о-аминобензол)- α -аминопропионовой кислоты, нг/мл) при помощи тест –системы Immunodiagnostic AG (Германия). Концентрацию IL-1 β (пг/мл) определяли при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США), с набором Bio-Plex (MERZ, Германия).

Статистическую обработку проводили используя пакет прикладных программ «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS Statistics). Данные в таблице представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, ((Me

($Q_{25;75}$). Уровень значимости (p-value) с учетом поправки Бонферрони не более 0,02.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Нейромедиаторный обмен на территории ЦНС модулируется посредством ауторегуляции собственных пресинаптических рецепторов, транспортеров, уменьшая или увеличивая высвобождение медиатора в синаптическую щель.

Полученные нами данные (таблица) свидетельствуют, что при формировании клинической картины ПТСР у ветеранов СВО имеет место значимое снижение в крови концентрации серотонина, триптофана и кинуренина - роль которого в патогенезе стресс-индуцированных и нейродегенеративных заболеваний является предметом активной дискуссии [1].

При этом, уровень натрий-зависимого транспортера серотонина (SERT) в крови ветеранов УСВО с ПТСР и концентрация провоспалительного цитокина IL-1 β оказались значимо повышенными в сравнении с остальными группами, что является закономерным следствием процессов происходящих на территории ЦНС при стрессовых воздействиях. Уровень в крови серотонина в группе ветеранов 2ЧВК, имеющих нарушения адаптации в виде астено-вегетативных, психосоматических и когнитивных расстройств, также был снижен в сравнении с группой контроля (3), что проявляется в виде дистимических, ангедонических, депрессивных эпизодов. В то же время, во второй группе не отмечено снижения триптофана и кинуренина в сравнении со здоровыми военнослужащими. Однако, уровень SERT, оказался повышенным, также как и у ветеранов УСВО, что указывает на нарушение серотониновой нейротрансмиссии у лиц перенесших боевой стресс в отдаленный период. Примечательно, что в группе ветеранов 2ЧВК концентрация провоспалительного IL-1 β не превышала значений группы контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важную роль в интегрированной реакции организма при психозэмоциональном стрессе и последующем формировании стресс-индуцированной патологии занимает активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, изменение нейромедиаторного обмена и формирование системного цитокин-зависимого метавоспаления [5,6,8].

Одним из ключевых регуляторных аминов, обладающим функциями модулятора нервной, иммунной и эндокринной систем, является серотонин (5-НТ). Биосубстратом для синтеза 5-НТ является триптофан, концентрация которого уменьшается при пролонгированном или остром стрессе, системной воспалительной реакции, в условиях избыточной активации индоламин 2–3-диоксигеназы (IDO) [2]. Инактивация серотонина происходит за счет его обратного захвата из синаптической щели с помощью транспортера (SERT), встроенного в пресинаптическую мембрану и уровень которого при ПТСР и в группе ветеранов 2ЧВК значительно повышался. Также известно, что SERT участвует в регуляции функций иммунной системы в части контроля за передачей сигнала малых ГТФаз RhoA и Rab4, влияющих на эффекторную функцию лимфоцитов и других иммунных клеток [4].

В условиях метавоспаления активированные Т-лимфоциты могут синтезировать серотонин, который со своей стороны, играет важную роль в регуляции активности самих Т-клеток [1]. Известно, что концентрация 5-НТ максимальна в области гипоталамуса и среднего мозга, и при его снижении наблюдается агрессивность, диссомнические расстройства, составляющие ядро ПТСР [1].

Цитокиновый провоспалительный профиль при стрессе формирует метавоспалительные изменения в ЦНС и способствует смещению баланса метаболизма кинуренина в сторону преобладания нейротоксического пути над нейропротекторным. Так, в условиях стресса и системного воспаления, опосредованного провоспалительными цитокинами, в частности IL1-β, нами показано снижение концентрации кинуренина, одного из продуктов деградации триптофана. Кинурениновый путь – это путь метаболизма

триптофана, активирующийся вовремя стресса, вследствие повышения экспрессии фермента IDO, способствующей распаду триптофана по кинурениновому пути в ЦНС, лимфоидных клетках. Кинурениновый путь, с одной стороны играет важную роль в метаболизме глюкозы, поскольку АТФ и 3-гидроксиантраниловая кислота, образующиеся при этом, активируют гликолиз в условиях стресса, с другой стороны, при стрессе снижается доступность серотонина для серотонинергической нейротрансмиссии, что является ключевым фактором для развития тревожно-депрессивных расстройств при ПТСР [10]. Активация метавоспалительных реакций на территории ЦНС приводит к смещению баланса в сторону продукции из кинуренина нейротоксических факторов- 3-ОНК (3-гидроксикинуренина) и хинолиновой кислоты (QUIN), вызывающих апоптоз астроцитов, нейронов, ослабляя нейроглиальное взаимодействие, и, напротив, снижая продукцию глиального и мозгового нейротрофических пептидов и кинуреновой кислоты, обладающих нейропротекторными свойствами. Также показано, что токсические нейрометаболиты 3-ОНК и QUIN способствуют генерации свободных радикалов и приводят к окислительному клеточному стрессу нейронов [9].

ВЫВОДЫ:

1. Формирование стресс-индуцированной патологии у ветеранов современных войн сопровождается изменением содержания серотонина – одного из основных регуляторов нейромедиаторного обмена, а также его субстратов, транспортеров, изменяющихся в условиях провоспалительного цитокинового профиля крови.

2. Активация кинуренин-зависимого пути в условиях стресса приводит к образованию нейротоксичных дериватов, накапливающихся в нейронах и способствующих развитию стресс-индуцированных нейродегенеративных изменений при ПТСР.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Концентрация продуктов воспаления и нейромедиаторного обмена в крови ветеранов современных войн (Me (Q₂₅;Q₇₅)).

Table 1. Concentration of inflammation products and neurotransmitter metabolism in the blood of veterans of modern wars (Me (Q₂₅;Q₇₅)).

Показатели Indicators	Серотонин (нг/мл) Serotonin (ng/ml)	Триптофан (мкг/мл) Tryptophan (mkg/ml)	Кинуренин (нг/мл) Kynurenine, (ng/ml)	SERT, (нг/мл) (ng/ml)	IL-1β/ пг/мл pg/ml
Группа 1 Ветераны УСВО с ПТСР, n=45 Group 1 USVO veterans with PTSD, n=38	139,8 116,8- 231,9	35,1 24,4-46,8	0,43 0,22-0,90	1,26 1,05-2,3	25,8 22,3-33,8
Группа 2 Ветераны 2 ЧВК, n=30 Group 2 Veterans 2 PMCs, n=25	256,2 235,6- 313,4	54,8 33,1-59,4	1,2 1,1-2,10	1,79 1,52-1,87	9,8 9,5-10,2
Группа 3 Контрольная, n=20 Group 3 Control, n= 20	410,6 349,2- 542,3	72,2 45,1-76,3	1,75 1,2-2,1	0,61 0,29-0,90	7,0 6,5-7,3
P-value	0,001 ₁₋₂ 0,01 ₂₋₃	0,01 ₁₋₃ 0,08 ₁₋₂	0,001 ₁₋₂ 0,01 ₁₋₃	0,02 ₁₋₃ 0,01 ₂₋₃	0,01 ₁₋₂ 0,001 ₁₋₃

Примечание: Достоверность различий (p) – критерий Манна–Уитни;

Note. Significance of differences (p) – Mann–Whitney test;

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Пашнин Сергей Леонидович, врач-нейрохирург, Заслуженный врач РФ, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск;

телефон: 8(351)749-37-75;

e-mail: spashninmd@mail.ru

Pashnin Sergey Leonidovich, neurosurgeon, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Neurosurgery, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk ;

address: Vorovskiy str., 70 (Medgorodok), Chelyabinsk, 454048, Russia;

телефон: 8(351)749-37-75;

e-mail: spashninmd@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Альтман Д.Ш., д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск;

e-mail: altman.dmitrij@gmail.com

Altman D.S., MD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Chief Physician of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk;

e-mail: altman.dmitrij@gmail.com

Блок 3. Метаданные статьи

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН

NEUROTRANSMITTER METABOLISM AND INFLAMMATION MARKERS IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER IN MODERN WAR VETERANS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ И ЦИТОКИНЫ ПРИ ПТСР

NEUROTRANSMITTERS AND CYTOKINES IN PTSD

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, серотонин, триптофан, кинуренин, провоспалительные цитокины.

Keywords: post-traumatic stress disorder, serotonin, tryptophan, kynurenine, proinflammatory cytokines.

Иммунологические чтения в Челябинске 2025.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Бонь Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.6-14.	Bon' E.I. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system // Bulletin of Novgorod State University. Series: Medical Sciences. 2021. No. 1 (122). P. 6-14.	DOI: https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14
2	Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология. 2020;17(1):18-24.	Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. <i>Pediatric pharmacology</i> . 2020;17(1):18-24.	https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078
3	Пашнин С.Л., Давыдова Е.В., Альтман Д.Ш. «Нейроцитокиновый профиль крови ветеранов современных боевых конфликтов с посттравматическим стрессовым расстройством» // Российский иммунологический журнал, 2024 Т. 27, № 2 С. 343-350	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

4	Терентьев А. А., Лычкова А. Э., Казимирский А. Н., Пузиков А. М. Моноаминергическая регуляция иммунитета. Часть I. // ЭиКГ. 2016. №3 (127).	Terentyev A. A., Lychkova A. E., Kazimirsky A. N., Puzikov A. M. Monoaminergic regulation of immunity. Part I. // EiCG. 2016. No. 3 (127).	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/monoaminergicheskaya-regulyatsiya-immuniteta-chast-i (дата обращения: 28.03.2025).
5	Умрюхин А. Е. Нейромедиаторные гиппокампальные механизмы стрессорного поведения и реакций избегания // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1.	Umryukhin A. E. Neurotransmitter hippocampal mechanisms of stress behavior and avoidance reactions // Bulletin of new medical technologies. Electronic publication. 2013. No. 1.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/neyromediatornye-gippokampalnye-mehanizmy-stressornogo-povedeniya-i-reaktsiy-izbeganiya (дата обращения: 28.03.2025)

6		Gusev E.Yu., Zotova N.V. Cellular stress and general pathological processes. Curr. Pharmac. Design, 2019, Vol. 25, pp. 251-297	doi: 10.2174/1381612825666190319114641. PMID: 31198111.
7		Iqbal J, Huang GD, Xue YX, Yang M, Jia XJ. The neural circuits and molecular mechanisms underlying fear dysregulation in posttraumatic stress disorder. Front Neurosci. 2023 Dec 5;17:1281401.	doi: 10.3389/fnins.2023.1281401
8		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.	doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x
9		O'Farrell K., Harkin A. Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders, Neuropharmacology, 2017, V.112, Part B,.	https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.004 .
10		Vogt N. Sensing neurotransmitters. Nat Methods. 2019, vol. 16(1), pp. 17-22.	doi: 10.1038/s41592-018-0268-8

--	--	--	--