Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 785-790

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 785-790

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

Пашнин С.Л., Альтман Д.Ш.

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

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. 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. (Китай). Кинуренин (нг/мл) тест – системой Immunodiagnostic AG (Германия). Концентрацию IL-1β (пг/мл) иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США). Сравнение данных проводили с помощью программы SPSS. При ПТСР у ветеранов СВО значимо снижалась концентрация серотонина, триптофана и кинуренина, на фоне повышения транспортера серотонина и IL-1β. 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. 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 уровня кинуренина, усилению нейротоксических реакций, за счет факторов, вызывающих апоптоз астроглии, нейронов и окислительный клеточный стресс. Формирование стресс-индуцированной патологии у ветеранов

Адрес для переписки:
Пашнин Сергей Леонидович
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.
Тел.: 8 (351) 749-37-75.
E-mail: spashninmd@mail.ru

Address for correspondence:
Sergey L. Pashnin
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
70 Vorovsky St
Chelyabinsk
454048 Russian Federation
Phone: +7 (351) 749-37-75.
E-mail: spashninmd@mail.ru

Образец цитирования:
С.Л. Пашнин, Д.Ш. Альтман «Показатели нейромедиаторного обмена и маркеры воспаления при посттравматическом стрессовом расстройстве у ветеранов современных войн» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 785-790. doi: 10.46235/1028-7221-17193-NMA

© Пашнин С.Л., Альтман Д.Ш., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
S.L. Pashnin, D.Sh. Altman "Neuromediator metabolism and inflammation markers in posttraumatic stress disorder in the modern war veterans", Russian Journal of Immunology/ Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 785-790.
doi: 10.46235/1028-7221-17193-NMA

© Pashnin S.L., Altman D.Sh., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17193-NMA

современных войн сопровождается изменением содержания продуктов нейромедиаторного обмена, , изменяющихся в условиях провоспалительного профиля крови.

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

NEUROMEDIATOR METABOLISM AND INFLAMMATION MARKERS IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER IN THE MODERN WAR VETERANS

Pashnin S.L., Altman D.Sh.

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Development of posttraumatic stress disorder in combatants proceeds via occurence of systemic maladaptive allostatic reactions. It is accompanied by disorders at the somatic and mental levels, based on recurrent experiences of past psychotraumatic events, with unexplained anxiety, anger, guilt, cognitive disorders, psychosomatic astheno-vegetative manifestations. Our objective was to study neurotransmitter metabolism and proinflammatory cytokines in posttraumatic stress disorder in veterans of modern wars. 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 2nd Chechen military campaign. The control group included 20 healthy servicemen who did not take part in hostilities. The levels of neurotransmitter metabolic components in blood were determined using test systems from Cloud-Clone Corp. (China); kynurenine levels (ng/mL) were measured by test systems from Immunodiagnostic AG (Germany). IL-1β concentration (pg/mL) was assayed with Luminex Magpix 100 immunoanalyzer (USA). Data comparison was performed using SPSS program. In PTSD group, the concentration of blood serotonin, tryptophan and kynurenine was significantly decreased in veterans of Special Military Operation (SMO), along with increase in serotonin transporter and IL-1β levels. Among veterans of the 2nd Chechen campaign, a decrease in serotonin and an increase in serotonin transporter were noted if compared with reference group, along with clinical manifestations of maladaptation which manifested with asthenovegetative and somatoform disorders. Discussion: serotonin deficiency is a key factor in development of anxiety, depression, affective disorders in combatants with PTSD. Serotonin concentration in stress-induced disorders decreases due to tryptophan deficiency and its inactivation by the transporter in synaptic space. Activation of meta-inflammatory CNS reactions leads to decreased kynurenine level, induction of neurotoxic reactions due to factors causing apoptosis of astroglia, neurons and oxidative cellular stress. Development of stress-induced pathology in veterans of modern wars is accompanied by changing contents of neurotransmitter metabolic products which occur in presence of a proinflammatory blood profile.

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

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, извест-

но, что дефицит серотонина является ключевым фактором развития тревоги, депрессии, аффективных расстройств у комбатантов [7].

Стресс-индуцированная 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 ±3,6 года, 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 лет. Группу сравнения (2) составили 25 ветеранов второй Чеченской военной кампании (1999-2009 гг.), средний возраст 50,2±4,2 года. Группу референсных значений (3) составили 20 здоровых военнослужащих в возрасте 48,7±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. (Китай) при соответствующей длине вол-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОДУКТОВ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА В КРОВИ ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН, Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)

TABLE 1. CONCENTRATION OF INFLAMMATION PRODUCTS AND NEUROTRANSMITTER METABOLISM IN THE BLOOD OF VETERANS OF MODERN WARS, Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$)

Показатели Indicators	**Серотонин, нг/мл** Serotonin, ng/mL	**Триптофан, мкг/мл** Tryptophan, μg/mL	**Кинуренин, нг/мл** Kynurenine, ng/mL	**SERT, нг/мл** SERT, ng/mL	**IL-1β, пг/мл** IL-1β, pg/mL
Группа 1. Ветераны УСВО с ПТСР, n = 45 Group 1. USVO veterans with PTSD, n = 45	139,8 116,8-231,9	35,1 24,4-46,8	0,43 0,22-0,90	1,26 1,05-2,30	25,8 22,3-33,8
Группа 2. Ветераны 2ЧВК, n = 25 Group 2. Veterans 2PMCs, 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 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.

ны. Уровень кинуренина (β-(-аминобензол)-α-аминопропионовой кислоты, нг/мл) при помощи тест –системы Immunodiagnostic AG (Германия). Концентрацию IL-1β (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 1 представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). Уровень значимости (p-value) с учетом поправки Бонферрони не более 0,02.

Результаты и обсуждение

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

Полученные нами данные (табл. 1) 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-1β 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-1β не превышала значений группы контроля.

Важную роль в интегрированной реакции организма при психоэмоциональном 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-HT). Биосубстратом для синтеза 5-HT 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 значимо 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-HT максимальна в области гипоталамуса и среднего мозга, и при его снижении наблюдается агрессивность, диссомнические расстройства, составляюще 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 серотонинергическй 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 токисческие 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.

Список литературы / References

1. Бонь Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы // Вестник Новгородского государственного университета, 2021. № 1 (122). С. 6-14. [Bon' E.I. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Novgorod State University, 2021, no. 1 (122), pp. 6-14.* (In Russ.)]

2. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты // Педиатрическая фармакология, 2020. Т. 17, № 1. С. 18-24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology, 2020, Vol. 17, no. 1, pp. 18-24.* (In Russ.)]

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. [Pashnin S.L., Davydova E.V., Altman D.Sh. Neurocytokine blood profile of veterans of modern combat conflicts with post-traumatic stress disorder. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 343-350.* (In Russ.)] 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 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2016. № 3. С. 32-39. [Terentev A.A., Lychkova A.E., Kazimirsky A.N., Puzikov A.M. Serotonergic regulation of immunity. Part I. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology, 2016, no. 3, pp. 32-39.* (In Russ.)]

5. Умрюхин А.Е. Нейромедиаторные гиппокампальные механизмы стрессорного поведения и реакций избегания // Вестник новых медицинских технологий, 2013. № 1.[Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/neyromediatornye-gippokampalnye-mehanizmy-stressornogo-povedeniya-i-reaktsiy-izbeganiya. [Umryukhin A.E. Neurotransmitter hippocampal mechanisms of stress behavior and avoidance reactions. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies. Electronic Publication. 2013, no. 1.* [Electronic resource]. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/neyromediatornye-gippokampalnye-mehanizmy-stressornogo-povedeniya-i-reaktsiy-izbeganiya. (In Russ.)]

6. Gusev E.Yu., Zotova N.V.Cellular stress and general pathological processes. *Curr. Pharmac. Design, 2019, Vol. 25, pp. 251-297.*

7. Iqbal J., Huang G.D., Xue Y.X., Yang M., Jia X.J. The neural circuits and molecular mechanisms underlying fear dysregulation in posttraumatic stress disorder. *Front. Neurosci., 2023, Vol. 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, Vol. 1186, pp. 190-222.*

9. O'Farrell K., Harkin A. Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders. *Neuropharmacology, 2017, Vol. 112, Pt B, pp. 307-323.*

10. Vogt N. Sensing neurotransmitters. *Nat. Methods. 2019, Vol. 16, no. 1, 17.* doi: 10.1038/s41592-018-0268-8.

Авторы:

Пашнин С.Л. *— врач-нейрохирург, заслуженный врач РФ, заведующий отделением нейрохирургии 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*

Authors:

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

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

Поступила 29.03.2025
Отправлена на доработку 17.04.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 29.03.2025
Revision received 17.04.2025
Accepted 25.05.2025