

# Фізіологічні механізми стресу та посттравматичний стресовий розлад

В.А. Горбаченко, В.В. Олянін, О.О. Лук'янець

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: gva@biph.kiev.ua

*Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є складним психічним станом, що розвивається після сильних травматичних подій і характеризується такими симптомами, як повторне переживання травми, підвищена тривожність та гіперзбудливість. Останні дослідження показують, що патофізіологія ПТСР значною мірою зумовлена дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі (НРА) та порушенням нейромедіаторної регуляції, що впливає на ключові мозкові структури, такі як мигдалина, гіпокамп та префронтальна кора. Мигдалина відіграє центральну роль у формуванні та зберіганні страху, посилюючи емоційні реакції на травматичні стимули. Гормони стресу, такі як кортизол, адреналін та норадреналін, у поєднанні з нейромедіаторами (серотонін, дофамін, глутамат) модулюють активність мигдалини, що впливає на розвиток ПТСР. Огляд підкреслює значення вивчення біомаркерів для ранньої діагностики ПТСР, а також перспективи нових терапевтичних стратегій, які зосереджені на корекції НРА-осі та відновленні нейромедіаторного балансу для полегшення симптомів ПТСР.*

*Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; нейробіологія; мигдалина; префронтальна кора; гіпокамп; ендокринна система; кортизол; стресові гормони; страх; пам'ять; біомаркера; нейронні зв'язки.*

## ВСТУП

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це складний психічний стан, що виникає у відповідь на важкі травматичні події та супроводжується інтенсивними симптомами, такими як повторне переживання події, емоційне оніміння та гіперзбудливість [1]. Протягом останніх десятиліть значна кількість досліджень була присвячена вивченню нейробіологічних аспектів ПТСР, що дало змогу виявити ключові мозкові структури, включаючи мигдалину, префронтальну кору та гіпокамп, які мають значний вплив на патофізіологію цього розладу.

Дослідження, що зосереджуються на психофізіологічних, ендокринних та генетичних аспектах ПТСР, виявили важливу роль гормонів стресу, таких як кортизол, які змінюють реакцію організму на загрози

та впливають на функціонування мозкових структур, пов'язаних зі страхом та пам'яттю [1, 2]. Більш новітні генетичні дослідження підкреслюють значення певних генетичних варіантів і гаплотипів у розвитку ПТСР, пропонуючи потенційні біомаркери для визначення схильності до цього розладу та розробки профілактичних заходів [3].

Хвороба Альцгеймера є наслідком довго-тривалого стресу, може сприяти розвитку дегенеративних захворювань через кілька біологічних механізмів, що впливають на мозок. Одним із ключових факторів є хронічна активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (НРА) осі, яка призводить до стійкого підвищення вмісту кортизолу – головного гормону стресу. Це впливає на структури мозку, зокрема гіпокамп, який є важливим для процесів пам'яті та

навчання. Довготривала дія кортизолу може пошкоджувати нейрони гіпокампа, знижуючи його об'єм і спричиняючи когнітивні порушення [4, 5].

Інший механізм пов'язаний із накопиченням  $\beta$ -амілоїдних білків, характерних для хвороби Альцгеймера. Дослідження показують, що тривалий стрес може підсилювати процеси, що призводять до скупчення  $\beta$ -амілоїдних бляшок і утворення  $\tau$ -білків. Це зменшує пластичність нейронів та погіршує зв'язки між ними, що негативно впливає на когнітивні функції [4, 5].

Також важливою є роль запалення: хронічний стрес активує запальні процеси в організмі та мозку, що може посилити прогресування нейродегенеративних змін, характерних для хвороби Альцгеймера [6].

Останні дані також свідчать про ефективність альтернативних підходів до лікування: методики на основі усвідомленості (mindfulness-based therapy), які можуть сприяти відновленню нейронних зв'язків і підвищувати стійкість до симптомів ПТСР. Попри значний прогрес у дослідженнях, ефективність існуючих терапевтичних підходів залишається обмеженою, що підкреслює необхідність глибшого розуміння біологічних механізмів ПТСР і подальшого розвитку нових терапій та профілактичних заходів [7, 8].

### Визначення та актуальність досліджень стресу та ПТСР

Стрес є комплексною реакцією організму на подразники зовнішнього або внутрішнього середовища, що має широкий спектр фізіологічних та психологічних проявів. Він виникає внаслідок загрози або необхідності адаптації до умов, що змінюються, і активує різні біологічні системи, зокрема, нервову, ендокринну та імунну [9, 10]. Короткотривалому стресу властива адаптивна функція, допомагаючи організму швидко реагувати на виклики. Однак тривалий або надмірний стрес може призводити до порушень у регуляторних системах, сприяючи розвитку

хронічних захворювань, депресії, тривожних розладів і ПТСР [3, 9].

ПТСР є складним психічним станом, що розвивається внаслідок переживання травматичних подій, таких як війна, катастрофи, насилля або інші події, що загрожують життю та здоров'ю. Він супроводжується різноманітними симптомами, включаючи повторне переживання травми, емоційне оніміння, підвищену збудливість та уникнення ситуацій, пов'язаних із травмою [2, 11]. З огляду на високий рівень соціальної та психологічної дезадаптації пацієнтів з ПТСР, цей розлад стає важливою проблемою громадського здоров'я [2].

Актуальність вивчення біологічних механізмів стресу та ПТСР зумовлена необхідністю розуміння основних фізіологічних шляхів, залучених до розвитку цих станів. НРА-вісь та нейромедіатори: кортизол, адреналін і норадреналін відіграють ключову роль у регуляції відповіді на стрес та в патогенезі ПТСР [7, 8]. Вивчення цих механізмів може сприяти вдосконаленню діагностичних та терапевтичних підходів, які враховуватимуть індивідуальні особливості нейромедіаторної регуляції та функціонування НРА-осі.

**НРА: її роль у розвитку стресу та ПТСР**  
**Механізми НРА-осі: огляд активації, взаємодії гіпоталамуса, гіпофіза та надниркових залоз.** НРА є центральною системою, що координує фізіологічні реакції організму на стрес [8, 10, 12]. Під дією стресового стимулу гіпоталамус виділяє кортикотропін-релізінг-гормон (CRH), який стимулює передню частку гіпофіза до секреції адренкортикотропного гормону (АСТН). Останній, потрапляючи у кровообіг, досягає надниркових залоз, де активує синтез кортизолу – основного гормону стресу, що забезпечує фізіологічну мобілізацію ресурсів для відповіді на загрозу (рис. 1).

Кортизол впливає на метаболізм, підвищуючи вміст глюкози для забезпечення енергії, зменшує активність імунної системи,

що тимчасово знижує ризик запалень, і підвищує кров'яний тиск для покращення кровопостачання до органів. За нормальних умов цей механізм дає змогу організму адаптуватися до стресу. Проте при надмірній активації НРА-осі через повторюваний або хронічний стрес, ця адаптаційна система може виснажуватись, що призводить до різноманітних порушень [14–16].

**Вплив на розвиток стресових реакцій: роль НРА-осі в фізіологічних і поведінкових реакціях на стрес**

Активация НРА-осі викликає різноманітні фізіологічні зміни, спрямовані на швидку мобілізацію енергетичних і фізичних ресурсів. Кортизол та інші гормони стресу діють на органи й тканини, підвищуючи їхню

здатність відповідати на загрозу. Це включає підвищення глікоконезу в печінці, який збільшує вміст глюкози, необхідної для енергії, зниження функції імунної системи та підвищення артеріального тиску для забезпечення ефективної циркуляції крові [8, 17, 18].

Короткотривала активация НРА-осі забезпечує захисну функцію, але тривалий стрес з надмірним вмістом кортизолу може викликати патологічні зміни. Наприклад, хронічний стрес посилює запальні процеси і сприяє розвитку психопатологічних станів, таких як депресія та тривожні розлади. Це пояснюється надмірним тиском на систему НРА та впливом кортизолу на мозкові структури, мигдалину і гіпокамп, що беруть участь у регуляції емоцій та пам'яті [12, 15].

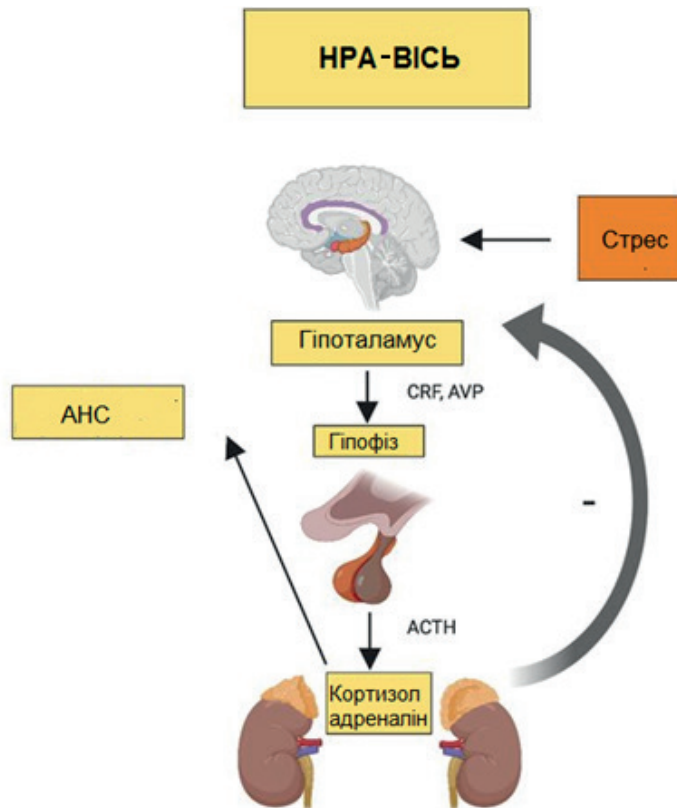


Рис. 1. Вплив стресу на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову (НРА) вісь. Активация НРА стимулює гіпофіз. Вивільнення адренокортикотропного гормону (АКТГ) призводить до підвищення вмісту кортизолу з надниркових залоз, що впливає на вегетативну нервову систему (ВНС). AVP – аргінін-вазопресин; CRF – кортикотропін-релізінг фактор; NA – норадреналін. Модифіковано з [13]

### **НРА-вісь і ПТСР: дисрегуляція НРА-осі у пацієнтів з ПТСР, біологічні маркери та довготривалі ефекти**

У пацієнтів з ПТСР часто спостерігається порушення функціонування НРА-осі. Це може проявлятися як у зниженні базового вмісту кортизолу, так і в надмірній реактивності НРА-осі на стресові стимули. Зокрема, деякі дослідження показують, що пацієнти з ПТСР можуть мати знижений вміст кортизолу в спокої, але при цьому демонструють надмірну реакцію на нові стресові фактори, що підсилює тривожність та емоційну нестабільність [16, 19, 20].

Ця дисрегуляція НРА-осі впливає на такі структури мозку, як мигдалина, гіпокамп та префронтальна кора, котрі пов'язані з регуляцією пам'яті та страху. Наприклад, було показано, що порушення в роботі мигдалини й гіпокампа сприятиме появі симптомів ПТСР через підвищену тривожність та негативні спогади, що є ознакою дисбалансу у процесах зберігання й обробки емоційної інформації [10, 15]. Вивчення цих змін у функціонуванні НРА-осі та мозкових структур (мигдалини) допомагає в розробці нових методів діагностики та лікування ПТСР. Вміст кортизолу або зміни в структурі мигдалини можуть слугувати біомаркерами для визначення схильності до цього розладу та підвищеного ризику тривалої когнітивної та емоційної дисфункції [7, 17].

### **Роль нейромедіаторів у відповідях організму на стрес**

Кортизол: механізм дії кортизолу як головного гормону стресу, його вплив на тканини та органи. Кортизол, що є головним гормоном стресу, відіграє ключову роль у регуляції реакції організму на стресові ситуації. Він виділяється наднирковими залозами після активації НРА-осі і відіграє багатофункціональну роль у підтримці гомеостазу. Кортизол діє на різні органи та тканини, забезпечуючи організм необхідною енергією за допомогою стимуляції глюконео-

генезу та мобілізації жирних кислот з жирових депо, що підвищує вміст глюкози у крові для негайного використання енергії м'язами і мозком. Цей процес є необхідний для швидкої реакції на загрозу [8, 10].

Кортизол також діє на імунну систему, пригнічуючи запальні процеси, що забезпечує тимчасове послаблення імунної відповіді. Це знижує ризик запальних реакцій в організмі під час стресових ситуацій, коли потрібна швидка мобілізація енергетичних ресурсів. Проте при хронічній дії кортизолу така імуносупресія може призводити до підвищеної схильності до інфекцій та зниження здатності організму боротися із захворюваннями [12, 14].

**Адреналін і норадреналін: реакція симпатичної нервової системи на стрес, взаємодія з НРА-віссю.** Адреналін та норадреналін є основними нейромедіаторами симпатичної нервової системи, які активно залучаються до стресової відповіді, доповнюючи дію НРА-осі. При впливі стресора ці нейромедіатори швидко вивільняються з надниркових залоз і нервових закінчень, підвищуючи частоту серцевих скорочень, збільшуючи кров'яний тиск і розширюючи дихальні шляхи. Адреналін та норадреналін готують тіло до реакції «бий або біжи», забезпечуючи швидке постачання кисню та поживних речовин до життєво важливих органів [8, 15].

Норадреналін також взаємодіє з НРА-віссю, підвищуючи виділення кортизолу, що підтримує реакцію організму на тривалий стрес. Взаємодія адреналіну та норадреналіну з кортизолом забезпечує швидку і подовжену відповідь на стрес: адреналін і норадреналін відповідають за короткочасні ефекти, такі як підвищена активність серця і мобілізація енергії, тоді як кортизол забезпечує довготривалі адаптаційні процеси [14, 16].

**Інші медіатори стресу: залучення дофаміну, серотоніну та інших нейромедіаторів у відповіді на стрес**

Дофамін і серотонін, інші важливі нейромедіатори, також беруть участь у регуляції стресових відповідей. Дофамін, що виділяється у відповідь на стресові стимули, відіграє ключову роль у мотивації та поведінковій адаптації, посилюючи прагнення до подолання загроз і оптимізуючи поведінкові реакції. Стресові ситуації можуть збільшити вміст дофаміну у мозкових структурах, таких як мигдалини і префронтальній корі, що відповідає за реакції на загрозу та прийняття рішень [16, 21].

Серотонін також залучається до регуляції настрою та емоційного стану, знижуючи рівень тривожності та стресу. Під впливом стресу вміст серотоніну може знижуватися, що сприяє появі симптомів тривоги та депресії. Це пояснює, чому порушення серотонінергічної системи часто асоціюється з тривожними та депресивними розладами, які можуть виникати у відповідь на хронічний стрес [8, 12].

Таким чином, різні нейромедіатори відіграють взаємопов'язані ролі у відповідях організму на стрес, забезпечуючи як негайні реакції, так і тривалі адаптаційні процеси.

### **Дисфункція системи регуляції стресу у пацієнтів з ПТСР**

Гіперактивність чи гіпоактивність НРА-осі: дослідження щодо зниженого або підвищеного вмісту кортизолу. У пацієнтів з ПТСР спостерігається порушення в роботі НРА. Дослідження показують, що реакція НРА-осі на стрес у цих пацієнтів може відрізнятись, проявляючись як гіперактивністю, так і гіпоактивністю. Наприклад, деякі дослідження відзначають знижений вміст кортизолу у спокої у пацієнтів з ПТСР, що може бути наслідком хронічної активації НРА-осі та її виснаження, коли надмірний стрес призводить до зниження реактивності цієї осі на нові стресові стимули [12, 21].

Зниження базового вмісту кортизолу може відображати адаптацію до тривалого стресу, але може і ускладнювати адекватну відповідь

на гострі стресові ситуації, залишаючи організм у стані недостатньої активації для захисту. З іншого боку, у деяких пацієнтів з ПТСР спостерігається підвищена реакція кортизолу на певні стимули, що свідчить про гіперактивність НРА-осі в певних умовах. Така варіативність у реакціях НРА-осі може залежати від індивідуальних характеристик, виду травматичного досвіду і рівня тяжкості ПТСР [8, 14].

### **Нейромедіаторний дисбаланс: вплив на поведінкові та когнітивні симптоми ПТСР**

Одним із ключових факторів у патофізіології ПТСР є зміна вмісту нейромедіаторів, які впливають на когнітивні та емоційні симптоми. Норадреналін та адреналін відіграють головну роль у реакції «бий або біжи», що сприяє переживанню симптомів підвищеної тривожності та гіперзбудженості у пацієнтів з ПТСР. Підвищений вміст норадреналіну в мозку може посилювати когнітивну упередженість щодо травматичних спогадів, що призводить до повторного переживання та уникання [15, 21].

Серотонін та дофамін також мають важливе значення у симптомах ПТСР. Зниження вмісту серотоніну може призводити до депресивних симптомів та підвищеної тривожності, тоді як дисбаланс дофаміну пов'язаний з труднощами в регуляції емоцій та реакцій на стрес. Такий нейромедіаторний дисбаланс може посилювати ще емоційну нестабільність та сприятимуть розвитку патологічних змін у поведінці, таких як надмірна дратівливість і уникання, що є характерними для ПТСР [12, 16].

### **Генетичні та епігенетичні фактори: вплив на ризик розвитку ПТСР та можливі механізми**

Генетичні та епігенетичні механізми значною мірою впливають на індивідуальну схильність до розвитку ПТСР. Дослідження показують, що певні генетичні варіанти, наприклад, гени, які регулюють роботу НРА-осі та вміст кортизолу, можуть підвищувати ризик роз-

витку ПТСР у відповідь на стрес. Наприклад, варіації в гені FKBP5, який впливає на чутливість рецепторів до кортизолу, пов'язані з підвищеною реактивністю до стресу, що збільшує ризик ПТСР [16, 21].

Такі епігенетичні зміни, як метилювання ДНК та модифікація гістонів, також можуть впливати на ризик ПТСР, змінюючи експресію генів, що беруть участь у регуляції реакцій на стрес. Наприклад, тривала активація НРА-осі у відповідь на стрес може спричинити стабільні зміни в генетичній експресії, що збільшує ризик ПТСР, зокрема через епігенетичні модифікації, які впливають на вміст кортизолу та інші аспекти стресової реакції [12, 15].

Таким чином, комбінація генетичних, епігенетичних факторів та нейромедіаторних порушень створює основу для розвитку ПТСР, а дисбаланс у роботі НРА-осі, норадреналін- і серотонінергічної систем є важливими біомаркерами цього розладу.

### **Провідна роль мигдалини в процесах стресу та ПТСР**

**Структура та функції мигдалини.** Мигдалина (amygdala) є важливим підкорковим центром у медіальній частині скроневої частки мозку, що бере участь у процесах емоційної обробки, зокрема страху та тривоги [21, 22]. Вона складається з кількох комплексів ядер, зокрема базолатерального та центромедіального, які виконують різні функції у реакції на емоційні стимули (рис. 2). Наприклад, базолатеральна мигдалина отримує сенсорну інформацію та сприяє формуванню емоційної компоненти спогадів через механізми пластичності синапсів [14, 23, 24].

**Мигдалина і формування страху.** Мигдалина є ключовим компонентом у формуванні та зберіганні страху. Через систему умовних рефлексів вона здатна асоціювати нейтральні стимули з загрозою, що є основою для формування та закріплення страху.

Після багаторазових асоціацій сигналу та небезпеки нейронні зв'язки в мигдалині зміцнюються, що зумовлює швидку емоційну відповідь навіть на мінімальні натяки на загрозу. Це відіграє важливу роль у розвитку таких патологій, як ПТСР, оскільки міцно закріплені страхові асоціації можуть активуватися навіть після припинення загрози, що призводить до нав'язливих спогадів і уникнення травматичних ситуацій [11, 22].

**Дисфункція мигдалини при ПТСР.** У пацієнтів з ПТСР спостерігається підвищена активність мигдалини, що призводить до гіперреакції на потенційні загрози, навіть якщо вони не є небезпечними. Така гіперактивність мигдалини зумовлює прояви гіперзбудливості, частіше спрямовані на подразники, що нагадують травматичну подію [21]. У пацієнтів з ПТСР часто спостерігаються структурні та біохімічні зміни у мигдалині, зокрема зменшення її об'єму, що може бути пов'язано із надмірною активацією під час постійних стресових ситуацій [26-32].

**Взаємодія мигдалини з іншими структурами мозку.** Мигдалина тісно пов'язана з префронтальною корою, яка допомагає регулювати емоційні реакції через когнітивні процеси. Однак при ПТСР регуляція з боку префронтальної кори може бути порушеною, що призводить до втрати контролю над емоційними реакціями, пов'язаними зі страхом [21]. Також важливими є зв'язки між мигдалиною та гіпокампом, який бере участь у формуванні контекстуальних спогадів. У пацієнтів з ПТСР такі спогади можуть спричинити неконтрольовані реакції на подразники, що асоціюються з травматичними спогадами [28, 33, 34].

Вивчення ролі мигдалини у розвитку ПТСР відкриває нові можливості для розробки методів нейромодуляції, спрямованих на зниження гіперактивності мигдалини. Наприклад, нейробіологічні підходи, такі як нейрофідбек, дають змогу пацієнтам вчитися

контролювати рівень активації мигдалини, що може знижувати інтенсивність симптомів ПТСР. Ці методи можна поєднувати з когнітивно-поведінковими терапіями для досягнення тривалого позитивного ефекту [35, 36].

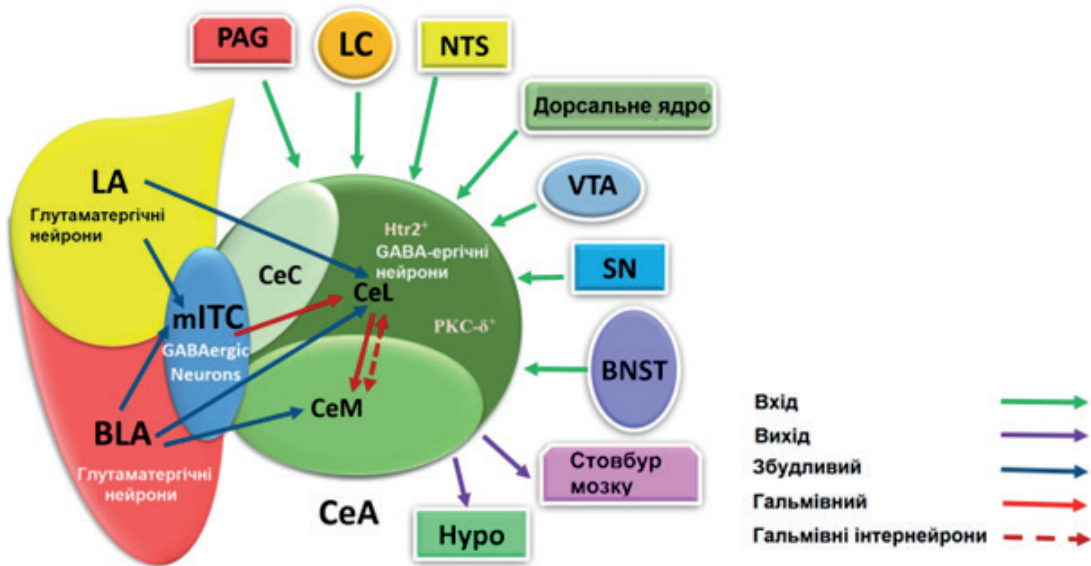
### Вплив гормонів і нейромедіаторів на активність мигдалини у процесах стресу та ПТСР

Мигдалина є ключовою структурою у формуванні страху та регуляції емоційних реакцій, її активність сильно залежить від вмісту різних гормонів і нейромедіаторів. Ці речовини модулюють здатність мигдалини швидко реагувати на загрози, а їхній дисбаланс може сприяти розвитку патологічних станів, таких як ПТСР.

**Кортизол: головний гормон стресу.** Кортизол є основним гормоном, що вивіль-

няється під час активації НРА-осі у відповідь на стресові стимули. Він підвищує активність мигдалини, стимулюючи її відповідь на емоційні стимули, зокрема страх. Цей гормон посилює синаптичні зв'язки в нейронних мережах мигдалини, що може підвищувати реакцію на потенційні загрози [11, 37, 38].

При тривалому стресі високий вміст кортизолу може призводити до гіперактивності мигдалини, що сприяє формуванню надмірної тривожності та гіперзбудливості. Однак у пацієнтів з ПТСР спостерігаються як підвищені, так і знижені концентрації кортизолу, що вказує на можливість виснаження НРА-осі після хронічного впливу стресу. Це виснаження може обмежувати здатність організму регулювати відповідь на нові стресові стимули, збільшуючи ризик повторного переживання травматичних сподвигів [33, 39, 40].



**Рис. 2.** Схематичне зображення внутрішніх і зовнішніх вхідних/вихідних зв'язків центральної мигдалини (CeA). Латеральна мигдалина (LA) і базолатеральна мигдалина (BLA) впливають на медіальні інтеркальовані клітини (mITC) (які з'єднані з CeA) через свої глутаматергічні нейрони. CeA складається з медіальної частини (CeM), капсулярної частини (CeC) і латеральної частини (CeL), переважно з ГАМК-ергічними нейронами. LA і BLA збуджують CeL і CeL/M відповідно, через глутаматергічні проєкції. CeA отримує внутрішні вхідні сигнали від LA і BLA в амігдаларних контурах. Крім того, вона отримує інформацію з кількох регіонів, таких як періакведуктальна сіра речовина (PAG), блакитне ядро (LC), ядро одиночного шляху (NTS), дорсальне ядро шва, вентральна тегментальна зона (VTA), чорна речовина (SN) і ядро ложі термінальної смуги (BNST). Також CeA, і здебільшого CeM, посилюють вихідні сигнали до стовбура мозку та гіпоталамуса. PKC- $\delta^+$ , протеїнкіназа C- $\Delta^+$ ; Htr2 $^+$ , серотоніновий рецептор 2a $^+$ ; PSTN, парасубталамічне ядро; DMC, дорсальний моторний комплекс; Гипо: гіпоталамус. Модифіковано з [25]

**Адреналін і норадреналін: медіатори швидкої відповіді на загрозу.** Адреналін та норадреналін відіграють важливу роль у миттєвій реакції на стрес. Вони виділяються наднирковими залозами внаслідок активації симпатичної нервової системи та впливають на мигдалину, підвищуючи її чутливість до загроз. Ці нейромедіатори посилюють стан гіперзбудженості та підвищують увагу до загрозових сигналів, що забезпечує швидку реакцію «бий або біжи» [24, 41].

Норадреналін також взаємодіє з префронтальною корою, допомагаючи зосередити увагу на важливих емоційних сигналах і стимулюючи вибіркочну увагу. Однак при ПТСР ця взаємодія може порушитися, що призведе до надмірної уваги на травматичних спогадах і посилить відчуття тривожності. Наявність високих концентрацій норадреналіну асоціюється з нав'язливими спогадами про травму, оскільки цей медіатор сприяє закріпленню емоційних аспектів спогадів, зберігаючи їх у мигдалині [11, 26, 32, 42, 43].

**Серотонін: модулятор емоційної стабільності.** Серотонін, нейромедіатор, що бере участь у регуляції настрою та тривожності, також впливає на активність мигдалини. Він діє як «гальмівний» медіатор, допомагаючи знизити емоційну реактивність. Знижений вміст серотоніну в мигдалині асоціюється з підвищеною тривожністю і схильністю до агресивної поведінки. Під час стресу він допомагає регулювати емоційні реакції, але при ПТСР його дефіцит може призводити до неконтрольованих емоційних реакцій [22, 44, 45].

У терапії ПТСР використовують інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), що підвищують його вміст, допомагаючи знизити активність мигдалини і тривожність, пов'язану з травматичними спогадами. Це дає змогу пацієнтам більш ефективно контролювати свої емоції, зменшуючи ризик розвитку гіперзбудливості [33, 45, 46].

**Дофамін: роль у мотивації та емоційній реакції.** Дофамін впливає на мотивацію, задоволення та активність мигдалини, беручи участь у формуванні емоційної реакції на стресові стимули. У мигдалині дофамінові рецептори допомагають посилювати емоційні асоціації, що сприяє закріпленню травматичних спогадів. Під час травматичних подій активність дофаміну в мигдалині може сприяти формуванню стійких страхових асоціацій, особливо коли травматичний досвід супроводжується сильними емоційними реакціями [47-49].

Дефіцит дофаміну може знижувати здатність до адаптації, тоді як його надлишок сприяє надмірній емоційній реактивності та ризику розвитку нав'язливих спогадів. Це пояснює, чому порушення в системі дофаміну також можуть бути пов'язані з ПТСР та тривожними розладами [11, 26].

**Глутамат і ГАМК: баланс між збудженням та гальмуванням.** Глутамат та  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК) є основними нейромедіаторами, що регулюють збудження та гальмування в мигдалині. Глутамат сприяє активації нейронів мигдалини, посилюючи реакцію на загрози, тоді як ГАМК діє як гальмівний медіатор, знижуючи надмірну збудливість. У нормальних умовах баланс між глутаматом і ГАМК дає змогу ефективно регулювати емоційні реакції, але при ПТСР цей баланс порушується, що сприяє гіперзбудженості та тривожності [21, 24, 41].

У пацієнтів з ПТСР часто спостерігається підвищена активність глутамату в мигдалині, що призводить до патологічного посилення емоційних реакцій. Використання медикаментів, що знижують вміст глутамату або підвищують вміст ГАМК, може зменшувати активність мигдалини, знижуючи симптоми ПТСР [22].

**Взаємодія з іншими структурами мозку.** Мигдалина функціонує у взаємодії з



префронтальною корою та гіпокампом, що забезпечує когнітивний контроль над емоціями. Префронтальна кора, особливо її медіальна частина, допомагає приглушувати активність мигдалини, заспокоюючи емоційні реакції на потенційно небезпечні стимули. Однак у пацієнтів з ПТСР префронтальна кора часто неефективно контролює мигдалину, що ускладнює приглушення страху та тривоги. Гіпокамп, який відповідає за контекстуальну пам'ять, також модулює активність мигдалини, допомагаючи ідентифікувати ситуації, коли емоційна реакція не є доцільною, але порушення у його роботі сприяють виникненню неконтрольованих страхових реакцій [7, 46].

Таким чином, гормони та нейромедіатори здійснюють складний, багаторівневий контроль над мигдалиною, що впливає на формування стресових реакцій та розвиток ПТСР.

### **Перспективи та напрями майбутніх досліджень**

**Необхідність подальшого вивчення біологічних маркерів ПТСР.** Визначення біологічних маркерів для ПТСР є важливим кроком у розробці точних методів діагностики та прогнозування розвитку розладу. Дослідження НРА-осі та нейромедіаторів, таких як норадреналін, серотонін і кортизол, показали, що ці системи відіграють ключову роль у патофізіології ПТСР. Однак, щоб досягти практичних результатів, слід уточнити, які саме зміни в концентраціях або функціях цих речовин можуть бути надійними біомаркерами, здатними передбачити схильність до ПТСР, його виникнення та важкість перебігу [8, 12].

Новітні дослідження використовують нейровізуалізаційні та молекулярні методи для вивчення структурних і функціональних змін у мозку, а саме: об'єми мигдалини, гіпокампа та префронтальної кори, які пов'язані з процесами пам'яті та страху. Впровадження методів, що дають змогу

вимірювати рівні кортизолу та норадреналіну, а також генетичних варіантів і епігенетичних модифікацій у пацієнтів з ПТСР, є перспективним напрямом для дослідження та допомагає ідентифікувати вразливі групи людей з високим ризиком розвитку розладу [14, 16].

### **Впровадження нових підходів для лікування та профілактики ПТСР з урахуванням нейромедіаторної дисфункції**

Розвиток нових підходів до терапії ПТСР потребує врахування дисбалансу нейромедіаторів, який є характерним для цього розладу. Оскільки порушення вмісту серотоніну, дофаміну та норадреналіну значно впливає на емоційні та когнітивні симптоми ПТСР, перспективним напрямом є розробка фармакологічних і нефармакологічних методів, спрямованих на відновлення їхнього балансу. Наприклад, серотонінергічні антидепресанти, а також препарати, що впливають на норадреналін і дофамін, можуть зменшувати тривожні симптоми та підвищувати стабільність настрою, але їхня ефективність і механізми дії потребують подальшого вивчення [8, 16].

Нові підходи до лікування також включають нефармакологічні методи, такі як терапії, що базуються на усвідомленості та когнітивно-поведінкових техніках, які довели свою ефективність у корекції негативних поведінкових моделей. Впровадження комбінованих підходів, що поєднують фармакологічне лікування з психотерапією, може мати синергічний ефект, сприяючи більш глибокому та тривалому відновленню пацієнтів з ПТСР [15].

### **Можливості корекції НРА-осі та нейромедіаторного балансу**

НРА-вісь є центральною ланкою відповіді організму на стрес, тому її корекція може бути перспективним напрямом у терапії ПТСР. Наприклад, регуляція вмісту кортизолу за допомогою глюкокортикоїдних антагоністів чи інших медикаментів допо-

могає зменшити симптоми ПТСР у пацієнтів із гіперактивністю НРА-осі. З іншого боку, при гіпоактивності осі можливе застосування засобів, що стимулюють вироблення кортизолу в потрібних для адаптації дозах [15, 17].

Дослідження також фокусуються на можливості використання генетичних і епігенетичних методів для впливу на експресію генів, що регулюють НРА-вісь. Наприклад, вплив на такі епігенетичні механізми як метилювання генів НРА-осі, може забезпечити нові шляхи корекції дисфункції осі у пацієнтів з ПТСР. Це відкриває можливість індивідуалізованого підходу до лікування, враховуючи унікальні генетичні та епігенетичні особливості кожного пацієнта, що підвищуватиме ефективність терапії та зменшить ризик рецидивів [12, 16].

Загалом, майбутні дослідження зосереджуватимуться на покращенні розуміння механізмів НРА-осі, мигдалини та нейро-медіаторної регуляції для розробки нових методів діагностики і лікування ПТСР, що сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів та ефективності наданої допомоги.

*Подяка. Ця робота була підтримана грантом Національного фонду досліджень України № 2023.05/0023.*

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**V.A. Gorbachenko, V.V. Olianin, O.O. Lukyanets**

## **PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF STRESS AND POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER**

*Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv; e-mail: gva@biph.kiev.ua*

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a complex mental disorder that develops following exposure to severe traumatic events and is characterized by symptoms such

as re-experiencing the trauma, heightened anxiety, and hyperarousal. Recent studies indicate that the pathophysiology of PTSD is largely influenced by dysfunction in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and disruptions in neurotransmitter regulation, which affect key brain structures, including the amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex. The amygdala plays a central role in the formation and retention of fear, amplifying emotional responses to traumatic stimuli. Stress hormones, such as cortisol, adrenaline, and noradrenaline, in combination with neurotransmitters (serotonin, dopamine, glutamate), modulate amygdala activity, influencing the development of PTSD. This review highlights the importance of investigating biomarkers for early PTSD diagnosis and explores promising therapeutic strategies focused on correcting HPA axis dysfunction and restoring neurotransmitter balance to alleviate PTSD symptoms.

*Key words: post-traumatic stress disorder; traumatic events; neurobiology; amygdala; prefrontal cortex; hippocampus; endocrine system; cortisol; stress hormones; fear; memory; biomarkers; neural connections.*

## **REFERENCES**

1. Kuznetsov O, Kokorev D, Sustretov O, Kozlov A, Lyamin A, Sheyfer M, et al. Genetic factors of PTSD: The role of single nucleotide variants, gene interactions, and haplotypes in developing preventive measures for PTSD. *Psychiatr Danubina*. 2023;35(Suppl 2):141-9.
2. Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*. 2007;56(1):19-32.
3. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Rev Neurosci*. 2012;13(11):769-87.
4. Tyshchenko Yu N, Lukyanetz EA. The role of beta-amyloid in norm and at Alzheimer's disease. *Fiziol Zh*. 2020;66(06):88-96.
5. Ganzha vv, lukyanetz ea. Role of mitochondrial dysfunction in the development of Alzheimer's disease. *Fiziol Zh*. 2021;67(1):57-66.
6. Kang JE, Cirrito JR, Dong H, Csernansky JG, Holtzman DM. Acute stress increases interstitial fluid amyloid-beta via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(25):10673-8.
7. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):169-91.
8. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Rev Neurosci*. 2009;10(6):423-33.
9. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):174-85.
10. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Rev Neurosci*.

- 2009;10(6):397-409.
11. Brewin CR, Gregory JD, Lipton M, Burgess N. Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychol Rev*. 2010;117(1):210-32.
  12. Gallagher M, Chiba AA. The amygdala and emotion. *Current Opin Neurobiol*. 1996;6(2):221-7.
  13. Ball J, Darby I. Mental health and periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology* 2000. 2022;90(1):106-24.
  14. Krabbe S, Gründemann J, Lüthi A. Amygdala inhibitory circuits regulate associative fear conditioning. *Biol Psychiatr*. 2018;83(10):800-9.
  15. Bath KG, Schilit A, Lee FS. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. *Neuroscience*. 2013;239:149-56.
  16. Young EA, Korszun A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders. *Endocrinol Metab Clin North America*. 2002;31(1):63-78.
  17. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehen Physiol*. 2016;6(2):603-21.
  18. Nosenko ND, Tarasenko LV, Sinitsyn PV, Sachyns'ka OV, Hanzhy I, Reznikov OH. The dynamics of hormonal changes in female rats exposed to chronic stress and androgen excess during pubescence. *Fiziol Zh*. 2012;58(3):3-8.
  19. Davis LL, Hamner MB. Post-traumatic stress disorder: the role of the amygdala and potential therapeutic interventions - a review. *Front Psychiatr*. 2024;15:1356563.
  20. Joseph L. The amygdala and emotion: a view through fear. *Amygdala*. 2000:289-310.
  21. Harnett NG, Goodman AM, Knight DC. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Exp Neurol*. 2020;330:113331.
  22. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*. 2003;83(3):803-34.
  23. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):24-35.
  24. Toyoda H, Li XY, Wu LJ, Zhao MG, Descalzi G, Chen T, et al. Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear. *Neural Plastic*. 2011;2011:813749.
  25. Izadi MS, Radahmadi M. Overview of the central amygdala role in feeding behaviour. *Br J Nutrit*. 2021;127(6):953-60.
  26. Nutt DJ, Malizia AL. Structural and functional brain changes in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatr*. 2004;65 Suppl 1:11-7.
  27. Zilcha-Mano S, Zhu X, Lazarov A, Suarez-Jimenez B, Helpman L, Kim Y, et al. Structural brain features signaling trauma, PTSD, or resilience? A systematic exploration. *Depress Anxiety*. 2022;39(10-11):695-705.
  28. Bremner JD, Southwick SM, Johnson DR, Yehuda R, Charney DS. Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatr*. 1993;150(2):235-9.
  29. Davis LL, Hamner MB. Post-traumatic stress disorder: the role of the amygdala and potential therapeutic interventions – a review. *Front Psychiatr*. 2024;15.
  30. Holzel B, Carmody J, Evans K, Hoge EA, Dusek J, Morgan L, et al. Stress reduction correlates with structural changes in the amygdale. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009;5:11-7.
  31. Yang L, Li H, Meng Y, Shi Y, Ge A, Zhang G, et al. Dynamic changes in brain structure in patients with post-traumatic stress disorder after motor vehicle accident: A voxel-based morphometry-based follow-up study. *Front Psychol*. 2022;13.
  32. Morey RA, Gold AL, LaBar KS, Beall SK, Brown VM, Haswell CC, et al. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatr*. 2012;69(11):1169-78.
  33. Bremner JD, Wittbrodt MT. Stress, the brain, and trauma spectrum disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2020;152:1-22.
  34. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann New York Acad Scie*. 2006;1071:67-79.
  35. Goldway N, Jalon I, Keynan JN, Hellrung L, Horstmann A, Paret C, et al. Feasibility and utility of amygdala neurofeedback. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;138:104694.
  36. Williams LM. Amygdala-guided neurofeedback for major depression. *Am J Psychiatr*. 2017;174(8):717-8.
  37. Vaisvaser S, Lin T, Admon R, Podlipsky I, Greenman Y, Stern N, et al. Neural traces of stress: cortisol related sustained enhancement of amygdala-hippocampal functional connectivity. *Front Human Neurosci*. 2013;7:313.
  38. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialog Clin Neurosci*. 2011;13(3):263-78.
  39. Bremner JD. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialog Clin Neurosci*. 2006;8(4):445-61.
  40. Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Progr Brain Res*. 2008;167:171-86.
  41. Bocchio M, Nabavi S, Capogna M. Synaptic plasticity, engrams, and network oscillations in amygdala circuits for storage and retrieval of emotional memories. *Neuron*. 2017;94(4):731-43.
  42. Ben-Zion Z, Korem N, Fine NB, Katz S, Siddhanta M, Funaro MC, et al. Structural neuroimaging of hippocampus and amygdala subregions in posttraumatic stress disorder: A scoping review. *Biol Psychiatr Global Open Sci*. 2024;4(1):120-34.
  43. Morey RA, Gold AL, LaBar KS, Beall SK, Brown VM, Haswell CC, et al. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatr*. 2012;69(11):1169-78.
  44. Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology

- of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggress Violent Behav.* 2008;13(5):383-95.
45. Quah SKL, McIver L, Roberts AC, Santangelo AM. Trait anxiety mediated by amygdala serotonin transporter in the common marmoset. *J Neurosci.* 2020;40(24):4739-49.
46. Brierley B, Shaw P, David AS. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;39(1):84-105.
47. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, Mulc D, Španić E, Šagud M, et al. Understanding emotions: origins and roles of the amygdala. *Biomolecules.* 2021;11(6).
48. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialog Clin Neurosci.* 2002;4(3):231-49.
49. Tyng CM, Amin HU, Saad MNM, Malik AS. The influences of emotion on learning and memory. *Front Psychol.* 2017;8.

*Матеріал надійшов  
до редакції 25.10.2024*