***УДК 616.895***

***Ковальков А.В.,***
***студент***
***5 курс, факультет «Лечебное дело»***
***РНИМУ им. Пирогова***
***Россия, г. Москва***
***Морозова В.Н.,***
***студент***
***5 курс, факультет «Лечебное дело»***
***РНИМУ им. Пирогова***
***Россия, г. Москва***

# ТРАВМА И ВОСПОМИНАНИЯ: ОТ НЕЙРОННЫХ ЦЕПЕЙ ДО МОЛЕКУЛ

***Аннотация:*** *Люди с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) испытывают навязчивые яркие травматические воспоминания, повышенную возбудимость и демонстрируют поведение избегания. Также часто встречаются расстройства идентичности, регуляции эмоций и межличностных отношений. В данном обзоре мы описываем клинические характеристики ПТСР, его многогранную нейроанатомию и молекулярные пути, которые регулируют дестабилизацию и реконсолидацию памяти. Мы предполагаем, что психоделики, действуя посредством серотонин-глутаматных взаимодействий, дестабилизируют связанные с травмой энграммы и открывают возможность их изменения в ходе психотерапии.*

***Ключевые слова:*** *травма, память, обучение, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), миндалина, энграмма, MDMA, психоделики*

***Annotation:*** *Individuals with posttraumatic stress disorder (PTSD) experience intrusions of vivid traumatic memories, heightened arousal, and display avoidance behavior. Disorders in identity, emotion regulation, and interpersonal relationships are also common. In this narrative review, we outline the clinical characteristics of PTSD, its multifaceted neuroanatomy, and the molecular pathways that regulate memory destabilization and reconsolidation. We propose that psychedelics, acting by serotonin-glutamate interactions, destabilize trauma-related engrams and open the door to change them during psychotherapy.*

***Key words:*** *trauma, memory, learning, posttraumatic stress disorder (PTSD), amygdala, engram, MDMA, psychedelics*

**Введение**

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является одной из наиболее изученных и противоречивых тем в современной психиатрии. У значительной части людей с повторными и тяжелыми травмами появляются преходящие или субклинические симптомы, похожие на ПТСР, но полный синдром диагностируется у относительно небольшой части пострадавшего населения [1]. Примечательно, что более половины пациентов с ПТСР также имеют тяжелые сопутствующие заболевания, такие как зависимости или основные соматические заболевания [2,3]. Учитывая ограниченную эффективность терапевтических методов, понимание патофизиологических основ ПТСР является крайне важным.

В данном описательном обзоре мы рассматриваем изменения памяти, связанные с ПТСР. Основная концепция статьи заключается в том, что ПТСР - это расстройство обучения, памяти и запоминания. Затем мы рассмотрим нейронную основу и молекулярные механизмы, регулирующие дестабилизацию и консолидацию энграммы (динамического следа памяти). Мы утверждаем, что ключевой эффект психоделической психотерапии,

которой уделяется все больше внимания при лечении ПТСР, заключается в трансформации энграмм и реорганизации автобиографической памяти.

**Клиническое проявление**

Согласно DSM-5, люди с ПТСР непосредственно переживают или становятся свидетелями реальной или угрожающей смерти, серьезной травмы или сексуального насилия [4]. Позже они вновь переживают травматическое событие в форме навязчивых, чувственных и эмоциональных воспоминаний, флешбэков и кошмаров, наполненных страхом, ужасом и интенсивными вегетативными реакциями (например, сердцебиением, потоотделением и одышкой). Эти навязчивые переживания приводят к многочисленным формам активного и пассивного избегания, включая подавление мыслей и воспоминаний и избегание мест и действий, которые могут напомнить пациенту о травмирующем событии. Третьим классическим симптомом ПТСР является повышенная возбудимость (повышенная бдительность, нарушение сна и усиленная реакция испуга) [4].

DSM-5 отдельно подчеркивает важность негативных когниций и настроения, которые включают общие признаки и симптомы слабого формирования памяти, негативные убеждения и ожидания, когнитивные искажения, ведущие к ненормальному обвинению и чувству угрозы, и негативную эмоциональность (страх, гнев, стыд, чувство вины, снижение интереса и отсутствие позитивных чувств) [4,5]. Кроме того, DSM-5 предлагает дополнительные уточнения относительно диссоциативных симптомов. Пациент может испытывать деперсонализацию (ощущение отстраненности от своих психических процессов) и дереализацию (ощущение нереальности окружающей обстановки) [4].

При комплексном ПТСР, исключительном диагнозе по МКБ-11, люди переживают частые ранние, постоянные и тяжелые травмы. В дополнение к классическим явлениям ПТСР, в комплексном ПТСР также присутствуют дополнительные симптомы нарушения Я-концепции (например, низкая

самооценка, принятие и приверженность), нарушения аффективной регуляции (эмоциональное онемение или чрезмерная реактивность) и проблемы с межличностными отношениями. По последним данным, комплексное ПТСР наблюдается у 1-8% населения, а в психиатрических учреждениях этот диагноз может быть поставлен даже 50% пациентов [5].

**Обучение и память при ПТСР: от переживаний к нейронным цепям**

С нашей точки зрения, очень важно, как пациенты с ПТСР учатся и запоминают. Огромное количество исследований показывает, что люди с ПТСР подвержены обучению страху (аверсивное ассоциативное обусловливание), чрезмерной генерализации воспоминаний о страхе на нейтральные контексты (например, ожидание взрыва бомбы в мирной деревне) и ослаблению угасания (ослабление аверсивных воспоминаний при повторении в течение долгого времени без негативных последствий) [6,7,8].

По определению, пациенты с ПТСР испытывают яркие, эмоциональные и навязчивые воспоминания о травме [4]. Однако они часто отмечают ослабленное внимание, неспособность вспомнить конкретные детали событий (диссоциативная амнезия) и неэффективное обучение, связанное с латентным избеганием [9,10]. Борьба с навязчивыми воспоминаниями, руминацией, внутренним избеганием и ухудшением контроля внимания приводит к снижению специфичности автобиографической памяти: уменьшается дискретность времени, места и отличительных эмоциональных/социальных характеристик внутренних репрезентаций мест, людей и событий [10]. Снижению специфичности автобиографической памяти может способствовать множество механизмов, включая руминацию, функциональное избегание и исполнительные дисфункции. Ухудшение автобиографической памяти оказывает определенное влияние на социальное функционирование, планирование, решение проблем (проспективная память), регуляцию эмоций и качество жизни [11].

Интересно, что существует определенное совпадение между нейронным представлением специфики автобиографической памяти и ПТСР [11]. Гиппокампальная формация и ее основные ворота в кору (клиновидная, предклиновидная, задний поясок) регулируют саморелевантные физические и социальные детали событий в соответствующем пространственно-временном контексте путем выделения отдельных энграмм (разделение паттернов). Медиальная префронтальная кора имеет решающее значение для самореферентной обработки и регулирования эмоциональной значимости.

Наконец, дорсальная префронтальная кора выполняет исполнительные функции, восстановление памяти и реконструкцию энграмм [11] (рис. 1).

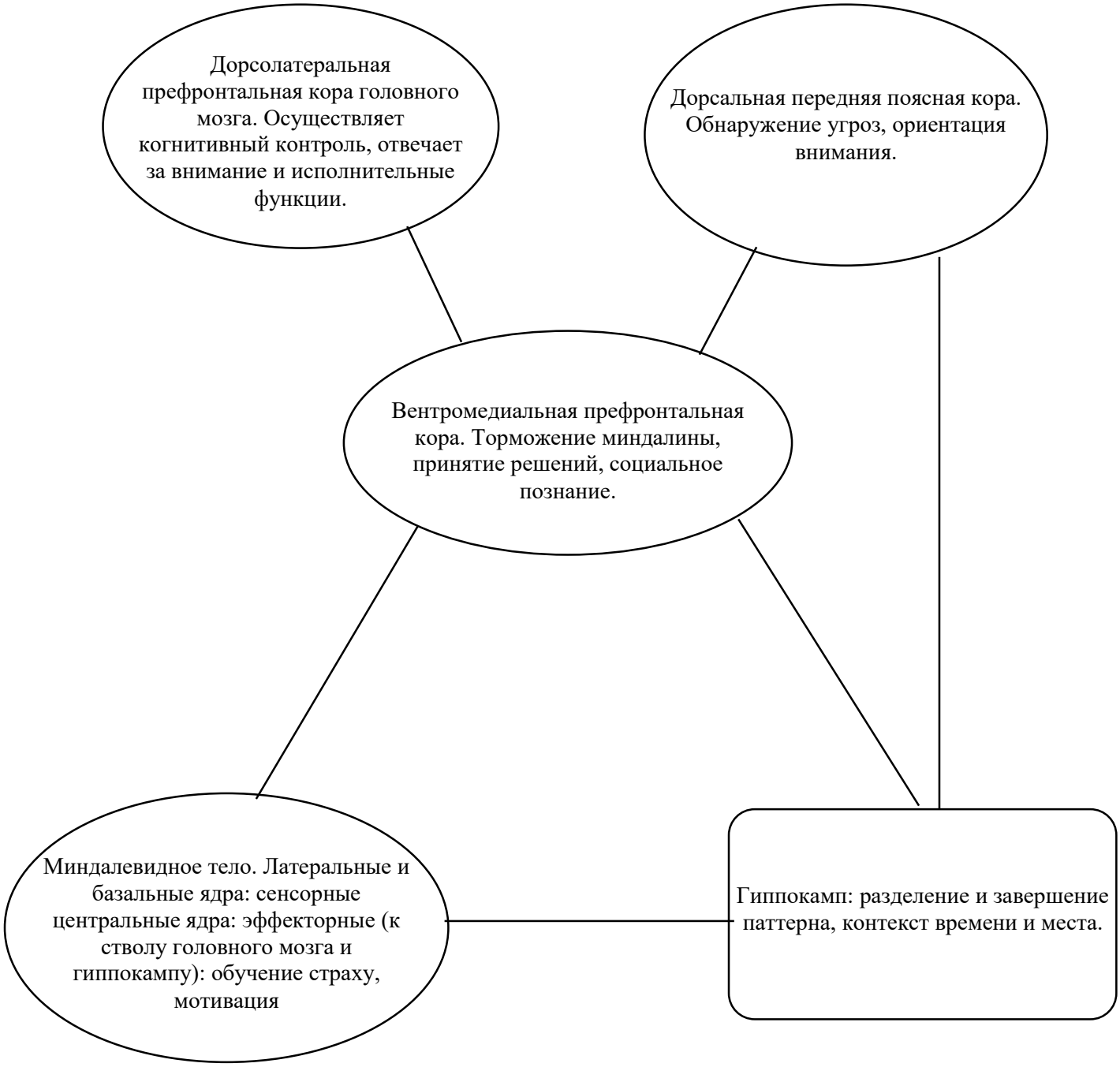


***Рисунок 1. Нейронные связи при ПТСР***

**Крупномасштабные нейронные сети при ПТСР**

Важно подчеркнуть, что за изменения обучения и памяти при ПТСР отвечает обширная нейронная сеть, выходящая далеко за рамки классической схемы обучения страху [12,13,14,15] (рис. 1). Сенсорный вход, кодирующий безусловные и условные стимулы (т.е. травматическое событие и связанные с ним сигналы окружающей среды), достигает латеральной и базальной частей миндалины до обработки корой [14,15]. Однако активность нейронов в этих областях относительно невелика, и для поддержания обработки информации, связанной с угрозой, необходим вход из дорсальной передней поясной коры. Дорсальная передняя поясная кора также активирует стриатум в базальных ганглиях, способствуя поведенческим действиям, связанным с угрозой [4]. С другой стороны, центральное ядро миндалины, получая информацию от базолатеральных отделов миндалины, участвующих в ассоциативном обусловливании аверсивных и нейтральных стимулов, посылает волокна в ствол мозга (например, в периакведуктальное серое вещество) и гипоталамические центры, вызывая физиологические реакции, связанные с травмой и стрессом [6].

Как мозг может регулировать систему страха поясной миндалины? Три важнейшие сети поддерживают баланс и регулируют реакции, связанные со стрессом. Во-первых, вентромедиальная префронтальная кора подавляет миндалину и дорсальную переднюю поясную кору [7,8]. Это необходимо для угасания, которое не является простым забыванием, поскольку требует возникновения новых энграмм памяти безопасности. Затем память о безопасности подавляет энграммы памяти об угрозе [9].

Во-вторых, гиппокампальная формация необходима для создания и поддержания соответствующего контекста времени и места для воспоминаний [10] (рис. 1). Например, травматическое событие, произошедшее несколько месяцев назад в далеком городе, связано с этим контекстом и, следовательно, не может быть пережито как происходящее здесь и сейчас. Неспособность

гиппокампа кодировать пространственно-временной контекст является возможным механизмом навязчивого повторного переживания травматических эпизодов при ПТСР, наряду с неспособностью эффективно кодировать новые события [11].

Общие модели гиппокамп-зависимого ассоциативного обучения сосредоточены на связях "подсказка-контекст". В этих моделях основная роль гиппокампа в ассоциативном обучении заключается в установлении связей между сигналами переднего плана и фоновым контекстом для получения нюансированного представления о событии. Многие аспекты изменений памяти при ПТСР можно объяснить нарушением интеграции подсказок (например, раненые люди) и контекста (например, городской пейзаж), что приводит к неадекватному представлению того, что, где и когда произошло [12].

Гиппокампальная формация является центром крупномасштабных нейронных сетей. Она отвечает за самореферентную обработку и атрибуцию значимости через привлечение автобиографических воспоминаний и их эмоционального содержания, включающего сложную архитектуру подсказок и контекстов [13]. В дополнение к уменьшению объема гиппокампа, пациенты с ПТСР часто демонстрируют низкую производительность и ослабленную активность гиппокампа во время задач на возобновление и угасание страха [14]. Более того, функциональная интеграция гиппокампа в сети режима по умолчанию и сети внимания также нарушена, что способствует социальным дисфункциям более высокого уровня при ПТСР [15].

Убеждения и ожидания пациентов также связаны с функционированием гиппокампа [12]. Сочетание вычислительного моделирования и функциональной нейровизуализации позволяет предположить, что пациенты с ПТСР полагаются на свои убеждения для контроля активности гиппокампа во время подавления памяти [12]. Более того, сигналы об ошибках между ожиданиями/убеждениями и реальными событиями (ошибки предсказания)

были связаны с появлением нежелательных навязчивых идей и поведением избегания [13].

Третьей центральной системой, связанной с ПТСР, является дорсолатеральная префронтальная исполнительная сеть, которая опосредует когнитивный контроль для перенаправления внимания с сигналов и мыслей, связанных с угрозой, на другие позитивные и значимые события [14] (Рисунок 1). Нейрохимические и синаптические изменения противоположны в префронтальных и лимбических областях: в префронтальной коре глутаматергические изменения приводят к снижению синаптической связи, тогда как в миндалине моноаминергические механизмы вызывают синаптическую гиперпластичность и гиперсвязь [15]. С точки зрения крупномасштабной нейронной сети, снижение активности и связности было обнаружено в центральной исполнительной сети (регуляция внимания, когнитивные нарушения) и сети режима по умолчанию (диссоциация, избегание и навязчивые мысли). Напротив, в сети салиенс наблюдается повышенная активность и связанность (повышенное обнаружение угрозы и нарушение регуляции центрального исполнительного аппарата и сети режима по умолчанию) [8,9,10].

Последние данные свидетельствуют об интригующем эпигенетическом изменении в цепи префронтальная миндалина - миндалина, которое приводит к чрезмерному закреплению воспоминаний о страхе при ПТСР [10]. В частности, снижение регуляции гистоновой метилтрансферазы в префронтальной коре способствует выражению страха, усиливая консолидацию памяти. Гены, участвующие в синаптогенезе, показали повышенную экспрессию в цепи префронтальная-базолатеральная миндалина после эпигенетических изменений, что может быть критическим клеточным фактором в измененном обучении и памяти [14].

Исследования геномной ассоциации также показали, что экспрессия генов изменена в передней поясно-префронтальной системе, поведенчески

связанной с общим фактором настроения-тревоги-невротизма при ПТСР [15]. Генетически регулируемые транскриптомные изменения показали два гена, которые последовательно демонстрировали измененную экспрессию в префронтальной, поясной, корковой и лимбической областях: DND1P1 и ARL17A. Ген DND1P1 кодирует белок, связывающийся с микроРНК-мишенями мРНК и ингибирующий микроРНК-опосредованную репрессию трансляции. Этот механизм может быть задействован в регуляции генов, участвующих в синаптической пластичности. ARL17A (ADP Ribosylation Factor Like GTPase 17A) кодирует GTP-связывающий белок, который регулирует функционирование нескольких рецепторов нейротрансмиттеров и клеточный трафик [7].

В целом, травматическое запоминание включает в себя множество факторов и механизмов: усиленное ассоциативное обучение сигналам, связанным со страхом, нарушение кодирования пространственно-временного контекста, чрезмерная генерализация и усиленная консолидация воспоминаний о страхе, а также слабое угасание. В дополнение к травматическому событию, генетические и эпигенетические изменения способствуют аномальному формированию воспоминаний о страхе.

**Реконсолидация воспоминаний о страхе: потенциальный механизм действия психоделических веществ при ПТСР**

После большого количества анекдотических сообщений об использовании психоделиков в лечении ПТСР [8], Митчелл и др. (2021) продемонстрировали эффективность этого лечения в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 [9]. Они исследовали 90 пациентов с тяжелым ПТСР с целью изучения эффективности и безопасности психотерапии с использованием 3,4-метилендиоксиметамфетамина (MDMA, экстази). Они обнаружили значительное снижение симптомов ПТСР в группе МДМА по сравнению с группой плацебо, с огромным, клинически необычным размером эффекта (d =

0,91) [10]. Митчелл и др. (2021) пришли к выводу, что терапия с использованием МДМА является потенциальным прорывным методом лечения тяжелого ПТСР с многочисленными сопутствующими заболеваниями. Однако механизм мощного терапевтического эффекта психоделиков точно не известен [11]. Одно из возможных решений заключается в реконсолидации извлеченных энграмм, которые представляют собой динамические ансамбли нейронных сетей, обслуживающих следы памяти [12,13].

При обучении страху новая программа, состоящая из вызывающего страх безусловного стимула (например, взрыва) и обусловленного контекста (например, места, где это произошло, и людей, окружавших взрыв), формирует новую активную программу, которая консолидируется в выделенную неактивную программу посредством амигдало-гиппокампально-кортикальных взаимодействий [13,14]. Во время извлечения энграмма дестабилизируется, и появляется возможность изменить ее, например, путем угасания или реконструкции содержания [13,14,15]. Фундаментальный принцип гипотезы реконсолидации заключается в том, что во время запоминания энграммы переходят в дестабилизированное состояние. Поэтому с помощью психологической и фармакологической модуляции энграмма может быть изменена. Затем это измененное содержание реконсолидируется в измененную энграмму, служащую адаптивному поведению вместо страха, навязчивого повторного переживания и избегания [4]. В популярных терминах журналисты часто пишут о "стирании" и "создании" воспоминаний.

На животной модели Хейк и др. (2019) продемонстрировали, что MDMA, введенный специально во время фазы реконсолидации, уменьшает условный страх [1]. Однако МДМА не влиял на угасание. Авторы пришли к выводу, что MDMA дополняет психотерапию, изменяя реконсолидацию воспоминаний о страхе при ПТСР [3]. Интересно, что тот же эффект был

обнаружен для другого психоделика, N,N-диметилтриптамина (ДМТ, аяхуаска) [6], но не для псилоцибина [9].

MDMA и другие психоделические препараты имеют множество механизмов, которые могут противодействовать связанным с ПТСР патофизиологическим изменениям и оказывать глубокое влияние на реконсолидацию памяти [7]. MDMA, псилоцибин и кетамин обладают иммуносупрессивным и противовоспалительным действием, снижая секрецию цитокинов и активацию иммунных клеток, что может влиять на формирование памяти, реконсолидацию и специфику автобиографических воспоминаний [7,8,10]. Усиленное периферическое воспаление и измененные иммунные реакции являются основными признаками ПТСР как общей эволюционной реакции на угрозу и опасность [1,5,7]. Данные исследований на животных показывают, что введение фактора некроза опухоли-α (TNFα), цитокина первой линии, секретируемого макрофагами, в дорсальный гиппокамп нарушает восстановление контекстуальной памяти страха, снижает реакции замораживания и нарушает восстановление и закрепление пространственной памяти [14]. Кроме того, введение TNFα в гиппокамп перед извлечением информации прекращало экспрессию раннего промежуточного гена c-fos. Таким образом, TNFα подавляет реконсолидацию энграмм в гиппокампальной формации [7].

Во-вторых, MDMA вызывает быстрое выделение кортизола и других гормонов (например, окситоцина) и может способствовать снижению чувствительности рецепторов к кортизолу [12]. Ингибирование синтеза кортизола во время раннего утреннего сна улучшает реактивацию воспоминаний, что указывает на то, что усиление глюкокортикоидных сигналов нарушает реконсолидацию [13]. Широко распространено мнение, что гиперчувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA) является важнейшей особенностью ПТСР [14]. Нормализация гиперактивности рецепторов кортизола может также способствовать

изменениям в реконсолидации памяти, улучшению контекстной обработки и объемным изменениям в гиппокампальной формации. Астил Райт и другие (2021) пришли к выводу, что гидрокортизон, терапия реконсолидации травматических воспоминаний и интерференция когнитивных задач во время реактивации интрузивного содержания в памяти были эффективны в лечении ПТСР [15]. Это позволяет предположить, что нестабильные энграммы могут быть аналогичным образом изменены когнитивными вмешательствами (отвлечение внимания и сенсорная интерференция) и стимуляцией

**Реконсолидация энграмм и клеточный механизм действия психоделиков**

С теоретической и клинической точки зрения необходимо понять, как психоделики и другие подобные вещества изменяют реконсолидацию энграмм на внутриклеточном уровне [10]. МДМА является мощным ингибитором обратного захвата моноаминов. Помимо блокирования транспортеров серотонина, норадреналина и дофамина в пресинаптической терминале, МДМА также ингибирует везикулярный транспортер моноаминов второго типа (VMAT-2), что приводит к значительному увеличению концентрации моноаминов в синаптической щели. В постсинаптической мембране MDMA активирует серотониновые рецепторы типа 1A и 2A (5-HT1A, 5-HT2A) [8,9]. Агонизм 5-HT2A является общим механизмом действия серотонинергических психоделиков, включая псилоцибин ("волшебный гриб", 4-фосфорилокси-N,N-диметилтриптамин) и аяхуаску (N,N-диметилтриптамин, DMT) [10]. Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) является лишь частичным агонистом 5-HT2A, способствуя активации бета-аррестина и медленной десенситизации рецепторов, но полным агонистом 5-HT1A и нескольких допаминовых рецепторов (D1, D2 и D4) [11,12].

Хотя кетамин, антагонист N-метил-D-аспартатных (NMDA) глутаматных рецепторов и непрямой стимулятор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) глутаматных рецепторов,

имеет другой механизм действия, сигма-рецептор может образовывать мост с серотонинергическими психоделиками [13,15]. Сигма-рецепторы, которые ранее считались опиоидными рецепторами, являются многочисленными белками клеточной поверхности с множественным действием на функции нейронов и периферических тканей [12]. Рецепторы сигма-1 модулируют NMDA-опосредованную синаптическую пластичность через кальций-зависимый калиевый канал при стимуляции ДМТ, связанным с серотонином [13]. Активация ДМТ-сигма 1 блокирует вольтаж-сопряженные натриевые токи в нейронах, вызывает гипермобильность у мышей и может способствовать плейотропным эффектам, включая защиту нейронов, пластичность, модуляцию воспаления и иммунитета. Удивительно, но MDMA также активирует сигма-1 рецепторы, оказывая поведенческий эффект, сходный с DMT в животных моделях [9]. В заключение, серотонинергические и диссоциативные (NMDA-антагонист) психоделики действуют совместно на клеточном уровне [11]. Эти механизмы весьма актуальны при ПТСР.

Как эти молекулярные механизмы связаны с модуляцией памяти? Существует два основных внутриклеточных пути: Первый - реконсолидация памяти, включающая синтез новых белков и структурную синаптическую пластичность. Второй путь - дестабилизация памяти во время извлечения, с участием протеасом, при которой происходит деградация строительных белков [13]. Маршрут реконсолидации памяти в основном активируется внутриклеточным путем PI3K (фосфоинозитид-3-киназы)-mTOR (мишень рапамицина) -p70S6K (рибосомальный протеин S6 киназа бета-1) вместе с системой Wnt/бета-катенин [10,12]. Кроме того, метаботропные глутаматные и 5-HT2A рецепторы активируют PI3K [12].

Более того, 5-HT2A рецепторы образуют димеры с метаботропными глутаматными рецепторами 2 типа (mGlu2), а также с другими рецепторами, связанными с G-белками [13] (Рисунок 2). Серотонин-глутаматный рецепторный комплекс вызывает фосфорилирование рецептора mGlu2 по

остатку серина (Ser843), когда 5-HT2A стимулируется психоделиками [14]. Это перекрестное взаимодействие рецепторов представляет собой прямое взаимодействие между серотониновой и глутаматной системами, которое стимулирует синтез новых белков в синапсах и усиливает реконсолидацию памяти.

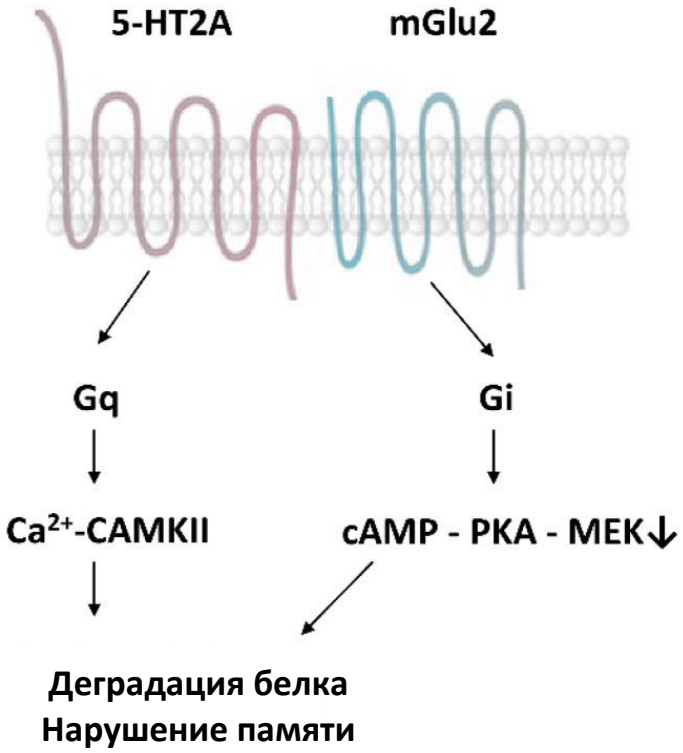


***Рисунок 2. Гетеродимеры серотониновых (5-HT2A) и глутаматных (mGlu2) рецепторов***

P70S6K является одним из терминальных факторов активации рибосом, на которых синтезируются новые белки во время синаптической пластичности [15]. Интересно, что у лиц с ПТСР мы обнаружили глубоко сниженную экспрессию гена S6 киназы, которая взаимодействовала с влиянием гиперактивных рецепторов кортизола (регуляция FKBP5) на память, структуру гиппокампа и ответ на когнитивно-поведенческую терапию [14,15]. Более того, повышенная чувствительность рецепторов кортизола имела

тенденцию к нормализации в процессе лечения, в то время как экспрессия p70S6K не претерпевала значительных изменений [4,5].

Другим основным активирующим маршрутом молекулярного пути реконсолидации памяти является система cAMP-PKA (протеинкиназа A) и кальций-PKC (протеинкиназа C). Обе они сходятся в каскаде MEK (митоген-активируемая протеинкиназа)-ERK киназа (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа), что приводит к фосфорилированию и активации транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein) [7,9]. В результате экспрессия Zif268, белка с цинковым пальцем, является краеугольным камнем синтеза синаптического белка, долговременного потенцирования гиппокампа и формирования памяти [7]. Более того, Zif268 контролирует созревание и сборку нейронов гиппокампа в функциональные сети, обслуживающие энграммы памяти [8]. Недавно было показано, что гиппокампальный Zif268 необходим для реконсолидации памяти узнавания [9]. Психоделики активируют путь cAMP-PKA через 5-HT1A рецепторы, в то время как 5-HT2A рецепторы привлекают кальций-PKC совместно с NMDA рецепторами [53].

Второй, менее известный молекулярный каскад приводит к деградации белков строительных лесов и дестабилизации памяти (рис. 2). Основным внеклеточным активатором этого пути является медленно распадающаяся субъединица GluN2B рецептора NMDA, действующая отдельно от других подтипов рецепторов [12]. В этом пути убиквитин-протеосомная деградация синаптических строительных белков происходит в основном под действием кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CAMKII) [11]. Было показано, что активность протеасом повышается в миндалине после восстановления контекстуальной памяти страха, что указывает на деградацию синаптических белков и дестабилизацию энграммы. Ингибирование CAMKIII устраняет активацию протеасом [11]. По мнению Милтона и др. (2013), существует сложный молекулярный баланс между дестабилизацией и

рестабилизацией энграмм [12]. NMDA субъединица GluN2B регулирует дестабилизацию, в то время как субъединица GluN2A осуществляет рестабилизацию [12]. CAMKII напрямую связывается с субъединицей GluN2B и регулирует синаптическую пластичность [13].

Ранние исследования показали, что у крыс MDMA предотвращал повышенную экспрессию субъединицы GluN1 рецептора NMDA во время обучения, наряду со слабым наличием CAMKII в мембране [15]. Более того, на поведенческом уровне в той же модели животных уменьшалось пассивное избегание. В настоящее время существует множество доказательств того, что психоделики, действующие через агонизм 5-HT2A, влияют на CAMKII, который также образует мост с системой ERK-CREB, и усиливает широкую экспрессию генов пластичности нейронов в неокортексе и гиппокампе, так называемые "быстрые психопластогенные изменения" [15].

Мы предполагаем, что гетеродимеры серотонин-глутаматных рецепторов, особенно 5-HT2A- mGlu2, играют сложную роль в механизме действия психоделиков в отношении модуляции памяти. Эти димеры действуют через белки Gq и Gi. Активация 5-HT-глутамата усиливает CAMPKII через белки Gq, в то время как ингибирует cAMP-PKA через белки Gi [14,15]. Оба механизма способствуют активации деградации скаффолдинговых белков в протеасомах и последующей дестабилизации энграмм [13,14,15].

**Выводы**

Успех психотерапии с помощью MDMA в лечении ПТСР можно объяснить глубокой дестабилизацией восстановленных травматических энграмм и закреплением новых измененных энграмм с более позитивной эмоциональной валентностью. Этот эффект требует скоординированной активности серотонинергических и глутаматергических механизмов, сходящихся в сложной сети внутриклеточных молекулярных путей [13]. С анатомической точки зрения, эти процессы влияют на функциональную и

микроструктурную реорганизацию крупномасштабной нейронной сети, включающей различные ядра миндалины, вентромедиальную и дорсолатеральную префронтальную кору, переднюю поясную кору и гиппокампальную формацию. Кроме того, на нейрокогнитивном и аффективном уровне могут быть задействованы внимание к угрозе, ассоциативное аверсивное обусловливание, неявная и намеренная гибкость регуляции эмоций, а также модуляция контекста подсказки в памяти [4].

Фармакологическая корректировка динамики энграммы открывает возможности для получения, обработки и включения новой информации во время психотерапевтической сессии, усиливая связь и корректируя эмоционально-личностный опыт. Пациенты, получающие психоделик-ассоциированную терапию, часто отмечают повышенную открытость, повышенное доверие к терапевту, меньший страх и внутреннее избегание, а также лучшую способность к изживанию, рефреймингу и интеграции травматических воспоминаний [10].

Фармакологическая модуляция мозговых сетей, получающих информацию во время психотерапии, является серьезным вызовом для терапевтического сообщества. Адекватно контролируемое и квалифицированное психологическое вмешательство может достичь замечательного терапевтического эффекта, в то время как неадекватные терапевтические процессы увеличивают вероятность ятрогенных эффектов и повторной травматизации.

Мы должны помнить, что применение психоделиков не лишено опасности как на психологическом, так и на биологическом уровнях [7]. Во-первых, хотя MDMA и другие подобные вещества считаются энтактогенами и эмпатогенами, способствующими возникновению положительных социальных эмоций, негативные чувства также могут быть испытаны, а психическое состояние лиц с предыдущим психиатрическим анамнезом может ухудшиться [8]. Во-вторых, следует учитывать сильное воздействие на

эндокринную систему. Повышение уровня окситоцина может способствовать эффекту лечения за счет укрепления доверия и сотрудничества, но повышение уровня кортизола и тестостерона может способствовать стрессовой реакции и ослаблению контроля над импульсами [14]. Наконец, после приема МДМА, на этапе отскока и восстановления, пользователи могут испытывать депрессивные симптомы [15]. Однако в контролируемых клинических условиях эти негативные эффекты можно свести к минимуму. Основной вывод заключается в следующем: "Это подчеркивает важность того, чтобы клиницисты и терапевты придерживались самых высоких стандартов безопасности и этики. Крайне важно не проявлять чрезмерного рвения и обеспечить сбалансированное освещение в СМИ, чтобы избежать будущих разногласий и продолжить столь необходимые исследования" [15].

## Использованная литература

1. Koenen K.C., Ratanatharathorn A., Ng L., McLaughlin K.A., Bromet E.J., Stein D.J., Karam E.G., Meron Ruscio A., Benjet C., Scott K., et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol. Med.* 2017;47:2260–2274. doi: 10.1017/S0033291717000708.

2. Shalev A., Liberzon I., Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:2459–2469. doi: 10.1056/NEJMra1612499.

3. Gonda X., Dome P., Erdelyi-Hamza B., Krause S., Elek L.P., Sharma S.R., Tarazi F.I. Invisible wounds: Suturing the gap between the neurobiology, conventional and emerging therapies for posttraumatic stress disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022;61:17–29. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.05.010.

4. Birmes P.H.L., Brunet A., Schmitt L. Early historical literature for posttraumatic symptomatology. *Stress Health.* 2003;19:17–26. doi: 10.1002/smi.952.

5. Harnett N.G., Goodman A.M., Knight D.C. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Exp. Neurol.* 2020;330:113331. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113331.

6. Nichols C.D. Psychedelics as potent anti-inflammatory therapeutics. *Neuropharmacology.* 2022;219:109232. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109232.

7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3rd ed. American Psychiatric Press; Washington, DC, USA: 1980.

8. Galatzer-Levy I.R., Bryant R.A. 636,120 Ways to Have Posttraumatic Stress Disorder. *Perspect. Psychol. Sci.* 2013;8:651–662. doi: 10.1177/1745691613504115.

9. Maercker A., Cloitre M., Bachem R., Schlumpf Y.R., Khoury B., Hitchcock C., Bohus M. Complex posttraumatic stress disorder. *Lancet.* 2022;400:60–72. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00821-2.

10. Cathomas F., Murrough J.W., Nestler E.J., Han M.H., Russo S.J. Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body. *Biol. Psychiatry.* 2019;86:410–420. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.04.011.

11. Ressler K.J., Berretta S., Bolshakov V.Y., Rosso I.M., Meloni E.G., Rauch S.L., Carlezon W.A., Jr. Post-traumatic stress disorder: Clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat. Rev. Neurol.* 2022;18:273–288. doi: 10.1038/s41582-022-00635-8.

12. Ross D.A., Arbuckle M.R., Travis M.J., Dwyer J.B., van Schalkwyk G.I., Ressler K.J. An Integrated Neuroscience Perspective on Formulation and Treatment Planning for Posttraumatic Stress Disorder: An Educational Review. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:407–415. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3325.

13. Muniz Carvalho C., Wendt F.R., Maihofer A.X., Stein D.J., Stein M.B., Sumner J.A., Hemmings S.M.J., Nievergelt C.M., Koenen K.C., Gelernter J., et al. Dissecting the genetic association of C-reactive protein with PTSD, traumatic

events, and social support. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46:1071–1077. doi: 10.1038/s41386-020-0655-6.

14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. American Psychiatric Press; Washington, DC, USA: 2013.

15. Contractor A.A., Caldas S.V., Dolan M., Natesan P., Weiss N.H. Invariance of the Construct of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *J. Trauma Stress.* 2019;32:287–298. doi: 10.1002/jts.22389.