

УДК 612.82

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ПУТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

© 2021 г. К. А. Торопова^{1,2,3,4,*}, О. И. Ивашкина^{1,2,4}, К. В. Анохин^{2,3,4}

¹ Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

² Институт перспективных исследований мозга,

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия

*e-mail: xen.alexander@gmail.com

Поступила в редакцию 02.12.2020 г.

После доработки 22.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) согласно международной классификации является нарушением эмоционального статуса человека и реакций на стрессорные ситуации. Симптомы ПТСР включают тревожные и навязчивые воспоминания о травмирующем событии, ночные кошмары, раздражительность, повышенную настороженность к опасности или озабоченность потенциальной опасностью, нарушения внимания, эмоциональную тупость. Причиной развития ПТСР является острая психологическая травма, вызванная сильным стрессорным воздействием, таким как участие в военных действиях или пребывание на территории военных действий; террористические акты; природные или техногенные катастрофы; семейное или сексуальное насилие, а также внезапная смерть близкого человека или даже проблемы со здоровьем. Механизмы ПТСР в последние годы привлекают все большее внимание исследователей. При этом, несмотря на большие успехи в изучении ПТСР как на поведенческом и психологическом, так и на физиологическом уровне у людей, а также на большое количество моделей ПТСР на лабораторных животных, в теоретическом плане феномен посттравматического синдрома остается в большой степени непонятным. Данная статья посвящена обзору современных представлений о механизмах развития ПТСР, теоретических подходах к пониманию этого расстройства и полученных в их подтверждение экспериментальных данных.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, травматический опыт, модели на животных, симптомы, теоретические подходы, нейрональные механизмы, тревожность, электрокожное раздражение, хищник, однократный продолжительный стресс

DOI: 10.31857/S0044467721060113

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в изучении патологии функций нервной системы все увеличивающуюся роль начинают играть исследования механизмов посттравматического стрессового расстройства (Risbrough, Stein, 2012; Mahan, Ressler, 2012; Aliev et al., 2020). Согласно Международной классификации болезней (ICD-10, рубрика F44.88) посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является нарушением эмоционального статуса человека и

его реакций на стрессорные ситуации. Причиной развития ПТСР является острая психологическая травма, вызванная сильным стрессорным воздействием, таким как пребывание на территории военных действий, террористический акт, природная или техногенная катастрофа, а также семейное или сексуальное насилие (Kulka et al., 1990; Davidson et al., 1991; Breslau et al., 1998; Germain et al., 2008).

Существует большое количество исследований, посвященных изучению физиологических коррелятов различных проявлений данного расстройства, динамике его развития, симптоматике и методам терапии ПТСР у человека (Pitman, 1997; Stam, 2007). Тем не менее физиологические механизмы, лежащие в основе развития посттравматического расстройства, все еще остаются неизвестными (Jovanovic, Ressler, 2010; Malikowska-Racia, Salat, 2019). Более того, существует несколько различных теоретических подходов, по-разному интерпретирующих симптомы ПТСР и расходящихся в том, какие физиологические изменения являются причинами, а какие — следствиями в развитии ПТСР. Это делает особенно актуальным моделирование и исследование ПТСР в экспериментах на животных (Cohen et al., 2012; Flandreau, Toth, 2018; Deslauriers et al., 2018; Richter-Levin et al., 2019).

На данный момент было предложено более десятка различных моделей, в той или иной степени воспроизводящих спектр симптомов ПТСР на крысах или мышах (Liberzon et al., 2005; Adamec et al., 2007; Siegmund, Wotjak, 2007; Ursano et al., 2008; Cohen et al., 2012; Aspesi, Pinna, 2019; Zhang et al., 2019). Общим для этих моделей является то, что все они базируются на воспроизведении долговременных следовых явлений от травмирующей ситуации. Поэтому в последнее время исследователи ПТСР стали уделять большое внимание данным, полученным в области нервных механизмов формирования сильной однократной травмирующей памяти (Adamec et al., 2006; Mahan, Ressler, 2012; Careaga et al., 2016). В связи с этим все большее распространение получают исследования ПТСР на животных в моделях, основанных на нанесении электрокожного раздражения (ЭКР) в качестве стрессорного травмирующего стимула (Siegmund, Wotjak, 2006, 2007; Rasmussen et al., 2008; Kung et al., 2010; Careaga et al., 2016). Модели ПТСР, использующие в качестве стрессорного стимула однократное нанесение ЭКР, хотя и не обладают достаточной экологической правдоподобностью, но позволяют воспроизвести некоторые важные особенности травмирующей ситуации, приводящей к ПТСР у человека: непредсказуемость и неконтролируемость этой ситуации, а также варьирование степени стрессорности эпизода в широких пределах (Foa et al., 1992). Эти модели также воспроизводят многие ас-

пекты симптоматики ПТСР у человека: признаки эмоциональной тупости (Kung et al., 2010) и социальной замкнутости (Louvart et al., 2005); гиперреактивность по отношению к новым стимулам и повышение общего уровня тревожности (Pynoos et al., 1996; Li et al., 2006; Kung et al., 2010). Кроме того, в случае применения ЭКР стрессорный стимул четко ограничен во времени, что существенно облегчает анализ дальнейших нейрохимических, нейрофизиологических и поведенческих эффектов.

Вместе с тем эти новые модели ПТСР, в частности экспериментальная модель Siegmund и Wotjak (2007), основанная на использовании ЭКР в качестве травматического стрессорного стимула, с последующим разделным тестированием ассоциативных и неассоциативных следовых явлений, не являются еще достаточно охарактеризованными в широком диапазоне условий (Richter-Levin et al., 2019).

Кроме того, модели ПТСР на основе нанесения ЭКР не были изучены с точки зрения зависимости развивающихся травматических последствий от классических механизмов долговременной фиксации следовых явлений, в частности экспрессии генов и *de novo* синтеза белка в нервной системе (Анохин, 1997; Gold, 2008). Согласно данным, полученным на другой перспективной экспериментальной модели ПТСР у грызунов, где стрессорной ситуацией является столкновение с хищником, синтез белков в мозге в момент травмирующего воздействия является критическим условием для последующего развития ПТСР (Adamec et al., 2006; Cohen et al., 2006).

Посттравматическое стрессовое расстройство у человека

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) согласно Международной классификации болезней (ICD-11, код 6B40) и Руководству по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-5) является нарушением эмоционального статуса человека и реакций на стрессорные ситуации. Причиной развития ПТСР является острая психологическая травма, вызванная сильным стрессорным воздействием, таким как участие в военных действиях или пребывание на территории военных действий, террористические акты, природные или техногенные ка-

тастрофы, семейное или сексуальное насилие, а также внезапная смерть близкого человека (Kulka et al., 1990; Davidson et al., 1991; Breslau et al., 1998; Germain et al., 2008; Шамрей, 2010). Ключевым свойством такого травматического опыта является способность вызывать ужас, беспомощность и страх смерти (или серьезной угрозы здоровью).

ПТСР развивается только у небольшого процента людей, подвергшихся подобным стрессорным воздействиям. Так, по данным Kessler и соавт. (1995), 60% мужчин и 50% женщин из развитых благополучных стран хотя бы раз в своей жизни сталкивались с ситуацией, имеющей психотравматический характер и потенциально способной привести к развитию посттравматического расстройства. Однако только у 20–30% людей из данной группы риска (т.е., по различным оценкам, от 1 до 10% людей из общей популяции) действительно развиваются ПТСР (Malloy et al., 1983; Helzer et al., 1987; Kulka et al., 1990; Breslau et al., 1999). Эпидемиологические исследования показывают, что ПТСР довольно распространено, при этом оценки колеблются от 1.3 до 12.2% в зависимости от изучаемой популяции (Shalev et al., 2017). ПТСР также ведет к существенным экономическим затратам из-за высокой стоимости лечения и длительной потери работоспособности у пациентов (Kessler, 2000). Кроме того, у ПТСР отмечается чрезвычайно высокая коморбидность с депрессивными и другими тревожными расстройствами, токсикоманией, наркоманией и алкоголизмом, что приводит к частым суицидам среди больных ПТСР. Женщины подвержены существенно большему риску развития ПТСР, чем мужчины, и страдают от более изнурительных симптомов после травмы (Holbrook et al., 2002). Эти данные говорят о наличии генетических и/или средовых факторов, приводящих к различиям в устойчивости людей к стрессу и склонности формировать ПТСР. Кроме того, относительно небольшой процент людей, страдающих ПТСР после столкновения с травматической ситуацией, говорит о том, что ПТСР является аномальной реакцией на стресс, а не адаптивным приспособительным ответом.

ПТСР включает в себя ряд симптомов, как психологических, так и физиологических. К симптомам, указывающим на развитие ПТСР, относятся: (1) мысленное возвращение к стрессорной ситуации (навязчивые, повторяющиеся, болезненные воспоминания о

травме; ночные кошмары на тему травмирующей ситуации; флэшбэки); (2) избегание мыслей, переживаний и ситуаций, напоминающих о травмирующем событии (и соответствующая физиологическая гиперреактивность в случае предъявления напоминающих стимулов); (3) нарушения памяти, такие как гипермнезия относительно одних аспектов травмирующего события и амнезия относительно других, а также усиление способности формировать отрицательные воспоминания при общем ухудшении памяти; (4) эмоциональная тупость, проявляющаяся в сокращении диапазона демонстрируемых эмоций и обеднении аффективной сферы; (5) избегание социальных контактов; (6) перевозбуждение (“hyperarousal”), проявляющееся в бессоннице, приступах неконтролируемой агрессии, повышенной бдительности и чрезмерной выраженности стартл-реакции (испуга, выражающегося во вздрагивании при предъявлении резкого неожиданного звука) (Кекелидзе, Портнова, 2009). Чаще всего из каждой группы симптомов (повторное переживание травмы, избегание, перевозбуждение) у одного пациента диагностируют только часть перечисленных признаков ПТСР (Pitman, Orr, 1993). Согласно DSM-5 диагноз ПТСР может быть поставлен в случае, если состояние соответствует ключевым критериям: человек должен был быть подвергнут смерти, угрозе смерти, фактическому и серьезному увечью или угрозе увечьем, фактическому сексуальному насилию или угрозе насилия (критерий А), и за этим должны последовать постоянные симптомы навязчивых повторных переживаний – интрузий (критерий В, требуется хотя бы один такой симптом), избегания (критерий С, требуется хотя бы один такой симптом), негативное состояние сознания и настроение (критерий D, требуется хотя бы два таких симптома) и возбуждение и реактивность (критерий Е, требуется хотя бы два таких симптома), которые привели к функциональным нарушениям и не были вызваны другими медицинскими или психическими заболеваниями. Для постановки диагноза данное состояние должно быть стабильным и длиться не менее месяца (Pitman, 1997). Симптомы ПТСР могут проявиться сразу же после травмы или быть отложенными на месяцы и даже годы, что говорит о важности инкубационного периода для развития расстройства; симптомы также могут быть острыми или хроническими (Gurvits et al.,

1993; Колов, 2010). Последние данные свидетельствуют о том, что существует значительная гетерогенность внутри синдрома и что проявление конкретных симптомов зависит от ряда факторов, включая время травмирующего события (например, в детстве или в зрелом возрасте) и тип воздействия. Например, ранняя хроническая межличностная травма и сексуальные посягательства у взрослых связаны с более серьезными симптомами ПТСР и более сильной эмоциональной дисрегуляцией, чем ранние или одиночные травмы (Kelley et al., 2009; Ehrling, Quack, 2010). Свидетельства нейробиологических исследований в пользу диссоциативного подтипа ПТСР и его последующее добавление в DSM-5 подтверждают, что значительная гетерогенность остается внутри синдрома (Wolf et al., 2012).

К физиологическим проявлениям ПТСР у человека относится усиленный ответ автономной нервной системы при осуществлении стартл-реакции, проявляющийся в повышении сердечной деятельности и кожно-гальванической реакции (Davidson et al., 1991; Orr et al., 1995). С данным ответом тесно связано понятие сенситизации (повышенной реактивности) защитных и стрессорных физиологических систем у пациентов с ПТСР. Считается, что физиологическая сенситизация проявляется поведенческой сенситизацией и симптомами повышенной возбудимости. Наиболее подробно охарактеризованным изменением, возникающим в нейроэндокринной системе при развитии ПТСР, является измененная реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Показано, что разнообразные стрессорные стимулы могут вызывать быструю активацию ГГНС, необходимую для адаптации организма к стрессу (Herman et al., 1997). Быстрая деактивация ГГНС достигается благодаря наличию отрицательной обратной связи, включающей стимуляцию кортизолом глюкокортикоидных рецепторов гипоталамуса, гипофиза и гиппокампа (Mason et al., 2002). Было показано, что у пациентов, страдающих ПТСР, среднесуточный уровень кортизона в крови понижен, а функционирование отрицательной обратной связи в ГГНС нарушено: введение малых доз агониста глюкокортикоидных рецепторов дексаметазона приводило к более слабому понижению уровня кортизона в крови, чем у здоровых людей (Yehuda et al., 1993; Gonenjian et al., 1996). Кроме того, о нарушении

работы отрицательной обратной связи в ГГНС свидетельствует повышенная плотность глюкокортикоидных рецепторов в тканях пациентов, страдающих ПТСР (Yehuda et al., 1995). Помимо этого, нарушения в нормальной работе ГГНС могут также приводить и к развитию нейровоспалительных реакций, и впоследствии — к повреждению клеток гиппокампа и его функций в адаптации к стрессу и регуляции поведения (Gulyaeva, 2019).

Пациенты с ПТСР демонстрируют повышенный ответ катехоламинэргической системы на связанные с травматической ситуацией стимулы (Blanchard et al., 1991; Murgburg et al., 1994; Liberzon et al., 1999b) и повышенный среднесуточный уровень норадреналина и адреналина в крови (Gazarini, 2014). Гиперактивность катехоламинэргической системы связывают с симптомами перевозбуждения и повышенной бдительности, так как введение антагониста альфа-2-рецепторов иохимбина провоцирует ПТСР-подобные симптомы у здоровых людей, а у пациентов, страдающих посттравматическим расстройством, вызывает резкое ухудшение симптоматики (Southpark et al., 1993, 1999; Morgan et al., 1995).

Критерии для создания валидных моделей ПТСР у животных

Большое количество исследований посвящено причинам формирования, динамике развития, симптоматике и методам терапии ПТСР у человека, а также изучению нейрональных коррелятов различных проявлений данного расстройства (Pitman, 1997; Stam, 2007). Тем не менее физиологические механизмы, лежащие в основе развития посттравматического расстройства, все еще остаются неизвестными (Jovanovic, Ressler, 2010). Более того, существует несколько различных теоретических подходов, по-разному интерпретирующих симптомы ПТСР и расходящихся в том, какие физиологические изменения являются причинами, а какие — следствиями в развитии ПТСР (см. подраздел “Теории и предполагаемые механизмы развития ПТСР”).

Решение обозначенных вопросов и вскрытие механизмов ПТСР у человека осложнено по нескольким причинам. Во-первых, экспериментальное формирование посттравматического расстройства у человека невозможно, поскольку стрессогенная ситуация не может быть контролируемой и детально

зафиксированной. При клиническом изучении ПТСР исследователи имеют дело с чрезвычайно гетерогенной выборкой пациентов, зачастую без возможности ее четкой систематизации. Также по этическим причинам невозможно применение и всего спектра фармакологических или поведенческих воздействий, а физиологические или биохимические исследования ограничены неинвазивными или посмертными методиками. Очевидно, что все эти ограничения могут быть преодолены в случае создания адекватной модели ПТСР на животных.

На основании фактического материала, накопленного при изучении ПТСР в клинике, а также изложенных выше соображений, несколькими группами исследователей в разное время были предложены критерии оценки валидности моделей ПТСР на животных (Yehuda, Antelman, 1993; Belzung, Griebel, 2001; Siegmund, Wotjak, 2006). Все эти критерии основаны на трех базовых принципах: (1) внешняя обоснованность (“face validity”) — сходство свойств стрессорного стимула, симптомов ПТСР и его течения у животных и у человека; (2) предсказательная сила модели — соответствие терапевтических эффектов в модельной системе и у человека; (3) контролируемость (Siegmund, Wotjak, 2007).

Таким образом, критерии оценки моделей ПТСР у животных могут быть суммированы следующим образом:

1. Модель должна позволять тестировать проявления как обусловленного, так и сенситизированного страха, вызванного столкновением с травмирующим стимулом.

2. Стрессорное воздействие, приводящее к ПТСР-подобным проявлениям, должно быть кратким и четко очерченным во времени.

3. В модели должна существовать возможность изменять интенсивность стрессорного воздействия, а выраженность проявлений ПТСР должна определяться силой стрессора.

4. ПТСР-подобные симптомы должны сохраняться или усиливаться в течение как минимум нескольких недель после травмирующего воздействия.

5. Животное должно демонстрировать признаки гиперреактивности: ярко выраженную реакцию страха в ответ на стимулы, связанные с травматической ситуацией, повышенную тревожность и бдительность в ответ на новые стимулы.

6. Кроме того, должны присутствовать признаки гипореактивности и избегания — эмоциональная тупость и уход от социальных контактов.

7. Животные, подвергнутые стрессорному воздействию, должны различаться по степени выраженности ПТСР-подобных симптомов, чтобы обеспечить возможность изучения причин устойчивости или склонности к ПТСР, а также влияния генетических и средовых факторов на развитие данного расстройства.

8. Хроническое применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина должно приводить к хотя бы частичному снятию симптомов ПТСР у животных, поскольку именно это лечение является на сегодняшний день наиболее эффективным и часто применяющимся на людях (Albusher, Liberzon, 2002).

Моделирование ПТСР у грызунов

На данный момент было предложено более десятка различных моделей, в той или иной степени воспроизводящих спектр симптомов ПТСР на крысах или мышах (Flandreau, Toth, 2018; Aspesi, Pinna, 2019; Zhang et al., 2019). Данные модели делятся на две большие группы в соответствии с их специфичностью в моделировании ПТСР. Первая группа представляет собой различные ситуации экспериментального стресса, в которых воспроизводятся отдельные симптомы ПТСР (“неспецифические стрессорные модели”). Модели второй группы позиционируются как направленные непосредственно на воспроизведение фенотипических признаков ПТСР во всем возможном их разнообразии (“релевантные модели ПТСР”) (Liberzon et al., 2005).

1. Неспецифические стрессорные модели

В данном обзоре литературы этот тип моделей ПТСР у грызунов не будет рассмотрен подробно, поскольку каждая из подобных моделей не соответствует сразу нескольким приведенным выше критериям, хотя и воспроизводит определенные компоненты симптоматики ПТСР.

Так, в случае иммобилизации крыс, заключающейся в достаточно длительном (порядка 30–60 мин) ограничении подвижности животного путем помещения в камеру, име-

и ющую размеры тела крысы (Carli et al., 1989), было показано значительное снижение исследовательской активности и повышение тревожности в тесте “Открытое поле” (Shinba et al., 2001), зависящее от активации альфа-2-адренорецепторов, а также изменение ответа ГГНС на повторную иммобилизацию, проявляющееся в более быстром, чем у контрольных животных, возвращении к норме уровня адренокортикотропного гормона в крови (Marti et al., 2001). Однако данные гормональные изменения не наблюдались в случае применения новых стрессорных воздействий вместо повторной иммобилизации. Кроме того, после тестирования в крестообразном лабиринте или нанесения ЭКР уровень кортикостерона в крови животных, подвергнутых иммобилизации, сохранялся на высоком уровне дольше, чем у контрольных животных (Belda et al., 2008). Описанные изменения реактивности гормональной системы противостоят наблюдениям об общей сенситизации ГГНС у человека при ПТСР.

Еще одна стрессорная модель, имитирующая некоторые симптомы ПТСР, — это неизбежаемое плавание (тест Порсольта). При неизбежаемом плавании животное помещают на достаточно продолжительное время в сосуд, заполненный холодной или теплой водой так, чтобы животное не доставало лапами до дна и вынуждено было постоянно плавать (Stone, Lin, 2011). Было показано, что крысы, подвергнутые такому стрессу, при повторном тестировании флотируют достоверно больше, чем контрольные (Curtis et al., 1999), а также что через 24 ч после неизбежаемого плавания повышается экспрессия минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе и усиливается опосредованная этими рецепторами отрицательная обратная связь в ГГНС (Gesing et al., 2001; Вайдо и др., 2009). Тем не менее, хотя описанные нейроэндокринные изменения напоминают те, которые происходят при ПТСР, у крыс, подвергнутых неизбежаемому плаванию, они являются непостоянными и не сохраняются более 48 ч. Кроме того, поведенческие проявления ПТСР, такие как гиперреактивность, на животных, подвергнутых неизбежаемому плаванию, не исследовались (Liberzon et al., 2005). В данный момент модель неизбежаемого плавания относят скорее к моделям депрессии, чем ПТСР (Stone, Lin, 2011).

Модель выученной беспомощности в разное время и разными авторами трактовалась

и как модель ПТСР, и как модель депрессии у животных (Yan et al., 2010; Pryce et al., 2011; Hammack et al., 2012). Стрессорным стимулом в данном случае служит неизбежаемое и неконтролируемое животным электрокожное раздражение, наносимое многократно (иногда до 60 — 180 раз) (Vollmayr, Henn, 2001). Тестирование выработки выученной беспомощности производится в новой для животных обстановке, в которой они уже могут избежать ЭКР. Однако животные, подвергнутые прежде неизбежаемому шоку, оказываются неспособными освоить избегание в новой обстановке — данное поведение принято считать проявлением нарушений аффективной сферы и эмоциональной тупости (Anisman et al., 1984). Данную модель использовали для изучения ПТСР на животных (Krystal, Zweben, 1989; McDougale et al., 1991), однако невозможность наблюдать поведенческие симптомы выученной беспомощности после нанесения краткого стрессорного воздействия, возврат поведенческих и гормональных показателей к норме в течение 72 ч после ЭКР (Seligman et al., 1980), выраженность гипореактивности при отсутствии симптомов гиперреактивности, а также снижение, а не повышение, как в случае ПТСР, эффективности отрицательной обратной связи в ГГНС (King et al., 1993; Edwards et al., 2000; Рыбникова и др., 2010) заставляют считать выученную беспомощность все же моделью депрессии, а не ПТСР (Yehuda, Antelman, 1993; Chourban et al., 2005).

Кроме описанных выше стрессорных моделей у взрослых грызунов, имеется также несколько моделей, исследующих последствия травматического воздействия в детском или ювенильном возрасте. Данные модели также интересны для исследований механизмов ПТСР, поскольку ранний травматический опыт у человека, такой как семейное насилие или отказ родителей от ребенка, может служить причиной дальнейшего развития ПТСР у взрослых (Кекелидзе, Портнова, 2002). Было показано, что при депривации от матери, заключающейся в отъеме детенышей от кормящей матери на разные периоды времени, при достижении взрослого возраста такие детеныши демонстрируют поведенческие признаки, схожие с ПТСР (Liberzon et al., 2005). Среди данных поведенческих признаков выделяются такие, как гиперреактивность (повышение амплитуды стартл-реакции), увеличение тревожности при тестировании в “при-

поднятом крестообразном лабиринте” и “открытом поле”, усиление сенситизированного страха при помещении в новую обстановку и повышенную относительно контрольных животных способность к формированию аверсивной памяти (Imanaka et al., 2006; Siegmund et al., 2009). Кроме того, у животных, которые в детстве подверглись депривации от матери, наблюдается повышение содержания кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в структурах головного мозга (Plotsky, Meaney, 1993; Ladd et al., 1996; Heim et al., 1997). Аналогично у пациентов с ПТСР наблюдается повышение концентрации КРГ в цереброспинальной жидкости (Sautter et al., 2003). Тем не менее повышение КРГ в цереброспинальной жидкости характерно не только для пациентов с ПТСР, но и для людей, страдающих депрессией (Paez-Pereda et al., 2011), а в модельных ситуациях на животных центральное введение КРГ приводит к появлению многочисленных поведенческих симптомов, характерных для пациентов с клинической депрессией (Nemiroff, Owens, 2002). Кроме того, животные, подвергнутые депривации от матери, во взрослом возрасте демонстрируют повышенный уровень глюкокортикоидов в крови (Kuhn et al., 1990; Pihoker et al., 1993), сниженный ответ отрицательной обратной связи в ГГНС и сниженное количество глюкокортикоидных рецепторов в мозге (Ladd et al., 2000), усиленный выброс АКТГ и глюкокортикоидов в ответ на слабые стрессорные стимулы (Plotsky, Meaney, 1993; Cirulli et al., 1994) – все эти изменения в точности противоположны тем, что наблюдаются при ПТСР и, наоборот, характерны для депрессии. Таким образом, ранняя депривация от матери у грызунов может рассматриваться как модель депрессивного расстройства, но не как модель ПТСР, развивающегося в результате детской травмы у человека.

2. Релевантные модели ПТСР

(а) Однократный продолжительный стресс (“single prolonged stress” – SPS)

Модель SPS была разработана Liberzon и соавт. (1997) исходя в первую очередь из задачи воспроизведения гормональных изменений, происходящих при ПТСР (такие как усиление отрицательной обратной связи в ГГНС и увеличение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов), и позже достаточно подробно исследована с точки зрения пове-

денческих проявлений. В данной модели, применяющейся преимущественно в работах на крысах, стрессорное воздействие состоит из трех стадий и заключается в двухчасовой иммобилизации животных, немедленно после которой следует двадцатиминутная сессия неизбежного плавания и через 15 мин после ее окончания – помещение крыс в пары эфира до момента потери сознания (Liberzon et al., 1996, 1999a; Yamamoto et al., 2009). Аналогично группе моделей, зависимой от времени сенситизации, “time-dependent sensitization” (Harvey et al., 2003), в SPS необходимым компонентом модели является семидневный период покоя перед тестированием животных, который обеспечивает время для развития симптомов ПТСР, а также гарантирует долговременность наблюдаемых поведенческих и физиологических изменений.

Крысы, подвергнутые SPS, демонстрируют повышенную чувствительность механизмов отрицательной обратной связи в ГГНС, что проявлялось в укороченном ответе выбросом АКТГ и кортикостерона на введение стрессированным животным дексаметазона (Liberzon et al., 1997). Кроме того, данные животные демонстрировали повышение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, а соотношение количества глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в этой области мозга было существенно снижено относительно контрольных крыс (Liberzon et al., 1999a). Подобные изменения не наблюдали у животных, подверженных хроническому стрессу.

У крыс, подвергнутых SPS, были также исследованы другие биохимические показатели, предположительно связанные с ПТСР. Так, известно, что у пациентов, страдающих данным синдромом, наблюдается уменьшение объема гиппокампа (Apfel et al., 2011), которое связывают с токсическим действием глутамата через посредство NMDA-рецепторов (Chambers et al., 1999). В модели SPS было показано уменьшение количества NMDA-рецепторов в гиппокампе (Harvey et al., 2004) и изменена структура гетерохроматина в этой области (Дюжикова и др., 2007). Кроме того, у животных, подвергнутых SPS в исследовании на крысах, была нарушена способность к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса (Harvey et al., 2003). Поскольку активация NMDA-рецепторов в гиппокампе необходима для формирования долговременной памяти (Izquierdo, Medina,

1997), уменьшение их количества после SPS может служить причиной сниженной способности к обучению и таким образом моделировать нарушения памяти, наблюдаемые у пациентов с ПТСР.

Помимо изменений в глутаматэргической системе, при ПТСР у человека также наблюдаются изменения в тормозных ГАМК-эргических путях, выражающиеся в снижении количества ГАМК-А-рецепторов в коре, таламусе и гиппокампе (Geuse et al., 2008). Аналогичные изменения наблюдаются у крыс после SPS. Кроме того, модулятор ГАМК-А-рецепторов топирамат обращает вызванное SPS усиление стартл-реакции (Khan, Liberzon, 2004).

На поведенческом уровне в модели SPS можно наблюдать некоторые изменения, характерные для ПТСР. Так, подвергнутые SPS животные демонстрируют признаки гиперреактивности и повышенной бдительности, проявляющиеся в усилении реакции страха после обучения УРЗ относительно контрольных животных (Takahashi et al., 2006; Iawamoto et al., 2007). Еще одним аспектом поведенческой симптоматики ПТСР у человека является устойчивость к угашению страха, связанного с травматической ситуацией (Rothbaum, Davis, 2003; Rauch et al., 2006; Martínez-Rivera et al., 2019). Также при ПТСР показана устойчивость к угашению памяти, сформировавшейся после классического обусловливания в эксперименте и не связанной с изначальной травмирующей ситуацией (Milad et al., 2008). В работе Yamamoto и соавт. (2008) было показано, что крысы, обучавшиеся через 7 дней после SPS условно-рефлекторному замиранию и затем в течение 5 дней проходившие процедуру угашения (помещения в тот же контекст, что и при обучении, на 10 мин), демонстрировали более медленную динамику угашения памяти и более выраженную реакцию страха в тесте, чем контрольные животные (Yamamoto et al., 2008).

Терапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина показала определенный эффект в модели SPS. Так, крысы, хронически получавшие пароксетин после SPS, демонстрировали возврат к нормальному уровню реакции страха при тестировании условно-рефлекторного замирания (Takahashi et al., 2006). Кроме того, пароксетин снижал уровень тревожности у стрессированных животных при тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” и “откры-

том поле” (Рыбникова и др., 2008; Wang et al., 2008).

Таким образом, модель SPS в значительной степени воспроизводит симптомы, характерные для ПТСР у человека, в особенности те из них, которые связаны с гормональными изменениями. Однако необходимо отметить, что с точки зрения поведенческих проявлений ПТСР данная модель изучена недостаточно подробно и систематически. Например, наличие симптомов гипореактивности после SPS, таких как избегание социальных контактов и нарушение эмоциональной сферы, до сих пор не исследовано. Кроме того, модель SPS не отвечает критерию № 3 из приведенного выше списка: сила травмирующего воздействия при однократном продолжительном стрессе не может быть проварьирована однозначным образом, чтобы проследить взаимосвязь между силой стрессорного стимула и выраженностью проявлений ПТСР.

Еще одним существенным недостатком модели SPS является сложность исследования в ней поведения животных по отношению к компонентам травматической ситуации. Это является существенным недостатком модели, поскольку проявления страха при встрече со стимулом, напоминающим о полученной травме, избегание воспоминаний об этой травме и ее постоянное навязчивое переживание в мыслях, флэшбэках или снах являются одними из ключевых симптомов ПТСР (см. раздел “Посттравматическое стрессовое расстройство у человека”). Yamamoto и соавт. (2009) была предпринята попытка проследить изменения в поведении крыс, подвергнутых SPS, при повторном тестировании в тесте Порсольта. Было обнаружено, что данные животные демонстрируют увеличение продолжительности флотирования при повторном неизбежном плавании. Таких изменений не наблюдалось у контрольных животных, которые вместо всей процедуры SPS получали только сеанс вынужденного плавания. Однако интерпретация таких результатов существенно затруднена тем, что увеличение времени флотирования может трактоваться и как усиление страха, и как депрессивно-подобное состояние, а тест Порсольта не является достаточным для оценки ассоциативной памяти о травмирующей ситуации.

(б) Стресс при столкновении с хищником

Важным компонентом травматических ситуаций, приводящих к развитию ПТСР, является способность вызывать у человека страх серьезной травмы или смерти. Поэтому модели ПТСР на грызунах, использующие в качестве стрессогенной ситуации столкновение с хищником как таковым или с запахом хищника, обладают очевидной внешней обоснованностью и экологически релевантны, поскольку вызывают у животных проявления страха и стрессовой реакции (Adamec et al., 1998; Blanchard et al., 1998; McGregor et al., 2002).

В моделях столкновения с хищником были использованы как крысы (Adamec, Shallow, 1993), так и мыши (Calvo-Torrent et al., 1999), с преобладанием исследований на крысах. В качестве стрессирующей ситуации чаще всего выступает помещение грызуна на 5–10 мин в новую незнакомую комнату, в которой находится кошка (Adamec, Shallow, 1993; Adamec et al., 1998, 2001, 2003). Кошка приучена к крысам, поэтому оба животных могут свободно взаимодействовать, но непосредственной атаки со стороны кошки крыса не испытывает. Вторым часто используемым для моделирования ПТСР стрессогенным стимулом является предъявление грызунам запаха мочи хищника (кошки) (Cohen, et al., 1996, 1999, 2000, 2003). Поведенческие результаты, обнаруживаемые при обоих видах травмирующего воздействия у крыс, согласуются друг с другом, а сравнительного анализа поведения после предъявления запаха хищника и столкновения с самим хищником до сих пор проведено не было, поэтому в дальнейшем эти две модели будут рассматриваться совместно, без специального обсуждения конкретного типа стрессора.

Столкновение с хищником приводит к выраженным краткосрочным (порядка 24 ч) поведенческим эффектам, таким как усиление оборонительного поведения, избегание социальных контактов, замирание в новой обстановке и усиление поведения, связанного с оценкой риска (Blanchard, Blanchard, 1989).

Помимо острого стрессогенного эффекта, столкновение с хищником или его запахом приводит к долговременным (вплоть до нескольких месяцев) изменениям в поведении животных. У стрессированных крыс были обнаружены признаки эмоциональной тупости и нарушения социального поведения

(Adamec et al., 2003), поведенческой сенситизации при тестировании в темно-светлой камере (Adamec, 2001; Adamec et al., 2001), а также усиление тревожности при тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” (Adamec, Shallow, 1993; Adamec, 1997, 2001; Calvo-Torrent et al., 1999; Cohen et al., 1996, 1999, 2003). Кроме того, крысы, подвергнутые стрессу столкновения с хищником, демонстрировали признаки гиперреактивности, характерные для ПТСР: как амплитуда стартл-реакции, так и время привыкания к процедуре стартла были значительно повышены у стрессированных животных (Adamec, 1997; Adamec et al., 2003, 2006; Hebb et al., 2003; Cohen et al., 2006). Таким образом, модель стресса при столкновении с хищником может считаться валидной моделью поведенческой гиперреактивности и общего повышения тревожности при ПТСР (Adamec et al., 1998, 2006, 2007).

В дальнейшем данная модель была подробно исследована с точки зрения уточнения данных о поведенческих особенностях животных после стресса столкновения с хищником. Так, было показано, что крысы проявляют признаки обусловленного страха, связанного с той обстановкой, в которой происходила встреча с хищником (Adamec et al., 2006), что является важным компонентом симптоматики ПТСР у человека (признаки повторного переживания). Еще одной важной характеристикой данной модели является возможность предсказать выраженность симптомов стрессорного расстройства у животных исходя из их поведения в момент столкновения с хищником. Так, коррелятивный анализ продемонстрировал, что как тип поведения кошки по отношению к крысе, так и форма оборонительного ответа крысы могут быть использованы для предсказания уровня тревожности у грызуна при тестировании через неделю в “приподнятом крестообразном лабиринте” (Adamec et al., 1998). Так как проблема определения группы риска в момент получения эмоциональной травмы является важной клинической проблемой в терапии ПТСР у людей (Marmar et al., 1994; Ikin et al., 2004; Zohar et al., 2011), наличие такой корреляции у стрессированных крыс является важным преимуществом модели столкновения с хищником, которым не обладают прочие модели.

Еще одной важной в клинической перспективе проблемой является выявление ме-

ханизмов, связанных с устойчивостью к ПТСР или склонностью к развитию посттравматического расстройства (Charney, 2003), так как не все люди, столкнувшиеся с травматической ситуацией, в дальнейшем развивают ПТСР (Kessler et al., 1995). Аналогично многие исследования показывают, что крысы в разной степени подвержены развитию симптомов травмы после встречи с хищником или его запахом (Cohen et al., 2003, 2004; Cohen, Zohar, 2004). Так, в большинстве тестов крысы демонстрируют высоко вариабельное поведение. Сосредоточившись на тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” и изучении стартл-реакции, исследователи обнаружили, что 25% крыс, подвергнутых стрессу хищником, показывают высокий уровень тревожности и выраженное повышение амплитуды стартла; в то же время 25% животных вообще не отличаются по данным показателям от контроля (Cohen et al., 2003, 2004; Cohen, Zohar, 2004).

На основании приведенных выше данных о вариабельности поведения стрессированных столкновением с хищником крыс при тестировании в ПКЛ и стартл-реакции, а также клинических наблюдений о том, что только 15–35% (по различным оценкам) людей (Vreslau et al., 1991, 1998), подвергшихся травматическому воздействию, в дальнейшем развивают ПТСР, группой Cohen и соавт. были разработаны поведенческие критерии развития ПТСР (Cohen, Zohar, 2004; Cohen et al., 2003, 2004, 2006). Данные критерии позволяют разбить популяцию крыс, подвергнутых стрессогенному столкновению с хищником на “хорошо адаптирующихся” (“минимальный поведенческий ответ на стресс”) и “не адаптирующихся” (“экстремальный ответ на стресс”). Данные критерии разграничения животных по субпопуляциям базируются на результатах тестирования в “приподнятом крестообразном лабиринте” и уровне стартл-реакции через 7 дней после столкновения с хищником:

1. “минимальный поведенческий ответ” — субпопуляция крыс, проводящих 0–1 мин в закрытых рукавах крестообразного лабиринта и делающих не менее 8 заходов в открытые рукава, а также демонстрирующие стартл-реакцию с амплитудой менее 700 единиц и нормальной скоростью привыкания в ответ на звук громкостью 110 дБ;

2. “экстремальный поведенческий ответ” — субпопуляция крыс, проводящих 5 мин в за-

крытых рукавах ПКЛ и не делающих ни одного захода в открытые рукава, а также демонстрирующие стартл-реакцию с амплитудой более 800 единиц и замедленным привыканием к звуку громкостью 110 дБ.

Эти критерии позволили авторам изучать физиологические изменения у крыс после стресса хищником отдельно в обеих популяциях и тем самым выявлять кандидатные механизмы, связанные с различной склонностью животных развивать ПТСР (Cohen, Zohar, 2004; Cohen et al., 2004, 2006). Однако к существенным недостаткам данных поведенческих критериев субгруппировки животных можно отнести их полную зависимость от конкретных поведенческих тестов (ПКЛ, стартл-реакция) и тех условий, в которых эти тесты были проведены, что сильно затрудняет применение критериев Cohen и соавт. в других исследованиях.

Модель стресса при столкновении с хищником также была исследована с точки зрения гормональных изменений, происходящих с этими животными. Так, было показано, что у крыс, подвергнутых стрессу хищником, уровень кортикостерона в крови повышается в течение 60 мин после стресса (Adamec et al., 2005; Cohen et al., 2006). Однако реактивность петли отрицательной обратной связи у этих животных до сих пор не исследована. Тем не менее сравнительное исследование, проводившееся параллельно на крысах в модели столкновения с хищником и на пациентах в эксперименте, моделирующем травматическую ситуацию, показало, что введение кортикостерона или гидрокортизона в высокой дозе в течение нескольких (до 6) часов после стрессорной ситуации в обоих случаях приводит к ослаблению ПТСР-подобных проявлений (Cohen et al., 2006; Zohar et al., 2011). Такие результаты могут свидетельствовать о том, что выброс кортикостерона в момент эмоциональной травмы запускает изменения в системах стрессорного ответа, ведущие к сенситизации, усилению оборонительного поведения и симптомам избегания и гиперреактивности (Rooszendaal, 2003).

Во многих исследованиях, выполненных на модели столкновения с хищником, было показано вовлечение нейрональных сетей оборонительного поведения и эмоционального ответа в формирование поведенческих проявлений ПТСР. Так, введение блокаторов NMDA-рецепторов в миндалину крыс перед

стрессом уменьшало в последующем уровень тревожности животных (Adamec et al., 1999). Кроме того, было показано вовлечение в формирование ПТСР-подобных симптомов таких ассоциированных со страхом и эмоциональными проявлениями структур мозга, как миндалина, вентральный угловой пучок и околосредовое серое вещество (Magen, Fancelow, 1995; Brandão et al., 1999; Canteras, Goto, 1999; Adamec et al., 2001; 2003).

Таким образом, модель стресса при столкновении с хищником хорошо изучена с точки зрения поведенческих особенностей и нейрональных механизмов ПТСР. Кроме того, эта модель позволяет изучать внутрипопуляционную вариабельность ответа на стресс и обладает высокой экологической правдоподобностью, а потому является многообещающей для исследования причин развития ПТСР.

(в) Модели ПТСР, основанные на нанесении электрокожного раздражения в качестве стрессорного стимула

Модели ПТСР, использующие в качестве стрессорного стимула однократное нанесение ЭКР, хотя и не обладают достаточной экологической правдоподобностью, но позволяют воспроизвести некоторые важные особенности травмирующей ситуации, приводящей к ПТСР человека: непредсказуемость и неконтролируемость этой ситуации, а также варьирование силы стрессорного эпизода в широких пределах (Foa et al., 1992). Кроме того, в случае применения ЭКР, стрессорный стимул четко ограничен во времени, что также важно для анализа дальнейших поведенческих эффектов. ЭКР может также иметь различную силу и длительность (0.5–3.0 мА; 2–10 с), и быть нанесено от 1 до 5 раз, но, в отличие от выработки выученной беспомощности, все аверсивные процедуры совершаются в одну сессию (Li et al., 2006; Siegmund, Wotjak, 2007; Kung et al., 2010). Данные модели использовали как в работах на крысах (Rasmussen et al., 2008), так и на мышцах (Li et al., 2006; Siegmund, Wotjak, 2007).

После нанесения животным ЭКР можно наблюдать многие поведенческие признаки, схожие с той симптоматикой, которая развивается при ПТСР. К ним относятся усиление способности к формированию аверсивной памяти в модели условно-рефлекторного за-

мирания (Maier, 1990), усиление неophobia (Job, Barnes, 1995), ослабление социального поведения (Short, Maier, 1993), усиление тревожности в “открытом поле” или “приподнятом крестообразном лабиринте” (Bruijnzeel et al., 2001; Stam et al., 2002; Pijlman, van Ree, 2002), повышение амплитуды стартл-реакции и замедление привыкания к предъявляемому резкому звуку (Servatius et al., 1995; Pijlman et al., 2002). Данные изменения являются долговременными и выявляются на протяжении как минимум 7–20 дней после ЭКР (Pijlman et al., 2002; Stam et al., 2002; Siegmund, Wotjak, 2006) с постепенным усилением признаков ПТСР (Servatius et al., 1995; Bruijnzeel et al., 2001).

На гормональном уровне у животных после ЭКР выявляются изменения в ГНС, сходные с теми, что обнаружены при ПТСР. Так, столкновение с новыми стрессорами приводит к снижению относительно контроля выбросу АКТГ и увеличению плотности глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе через 14 дней после ЭКР (van Dijken et al., 1993), что свидетельствует об усилении работы отрицательной обратной связи в ГНС. Кроме того, повышенный уровень КРГ был найден в спинномозговой жидкости крыс после ЭКР (Irwin et al., 1986; Миронова, Рыбникова, 2008).

Одним из перспективных направлений развития модели ПТСР с применением ЭКР является предъявление животным обстановочных напоминаний, предложенное Рупоос и соавт. (1996). В данном случае напоминания призваны выступать аналогом повторного переживания травматической ситуации в мыслях и снах у человека. Животным наносят ЭКР в темном отсеке темно-светлой камеры (животное заходит туда само, избегая яркого освещения во втором отсеке), после чего дают обстановочные напоминания, помещая в светлый отсек камеры (дверца в темный при этом остается закрытой) на 1 мин в неделю течение 3–6 нед (Рупоос et al., 1996; Louvart et al., 2005). Тестирование поведения начинается через 24 ч после предъявления последнего напоминания.

Повторные напоминания в течение месяцев не вызывают у животных угашения страха по отношению к ассоциированной с травмой обстановке, что проявляется в постоянно повышенном латентном периоде захода в темный (аверсивный) отсек, снижении количе-

ства заходов и времени в этом отсеке, увеличении времени замирания в установке (Louvard et al., 2005, 2006; Li et al., 2006; Kung et al., 2010; Hawley et al., 2011).

Помимо обусловленного страха, животные после ЭКР и обстановочных напоминаний демонстрировали повышение тревожности при тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” и “открытом поле”, (Pynoos et al., 1996; Li et al., 2006; Kung et al., 2010), а избегание социальных контактов (Louvard et al., 2005), усиление неophobia — в тесте подавления пищевого поведения, вызванного новизной (Hawley et al., 2011), и увеличение времени флотирования в тесте неизбежного плавания при уменьшении времени активного плавания (признаки эмоциональной тупости) (Kung et al., 2010).

Было показано, что напоминания повышают амплитуду стартл-реакции как по отношению к контролю, так и ЭКР без напоминаний в темноте и на свету (Pynoos et al., 1996; Rasmussen et al., 2008), т.е. стрессированные животные демонстрировали гиперреактивность по отношению к незнакомому резкому звуку. Кроме того, важным открытием является обнаруженная Rasmussen и соавт. (2008) корреляция между амплитудой стартл-реакции до нанесения ЭКР и напоминаний с амплитудой стартл-реакции и поведенческими показателями тревожности в “приподнятом крестообразном лабиринте” после всей стрессирующей процедуры. То есть модель с применением напоминаний может быть использована для изучения предрасположенности различных животных к развитию ПТСР. Действительно, в работе Olson и соавт. (2010) такое исследование было проведено: животных разделили на подверженных стрессу (прирост амплитуды стартл-реакции при повторном тестировании относительно начального уровня до стресса — больше 70%) и устойчивых (прирост амплитуды стартла менее 30%) и обнаружили, что у подверженных стрессу крыс уровень тревожности и гиперреактивности существенно выше, чем у контрольных и устойчивых. Кроме того, склонные к развитию травматических последствий крысы демонстрировали более высокий уровень обусловленного страха при повторном помещении в темно-светлую камеру и активацию нейронов, связанных со стрессом структур мозга (миндалина, голубое пятно) после неизбежного плавания.

На физиологическом уровне у животных, подвергавшихся ЭКР, а затем получавших обстановочные напоминания, наблюдалось повышение концентрации кортикостерона в крови, а затем быстрое его снижение как при самих напоминаниях, так и при новом стрессорном воздействии (неизбежном плавании) (Louvard et al., 2005, 2006; Rasmussen et al., 2008). Кроме того, экспрессия рецепторов глюкокортикоидов в гиппокампе также была повышена (Louvard et al., 2006). Таким образом, наблюдались характерные признаки усиления работы отрицательной обратной связи в ГНС, выявляемые при развитии ПТСР у человека.

Исходя из изложенных выше данных можно сказать, что модель ПТСР у грызунов, основанная на нанесении ЭКР в сочетании с последующими обстановочными напоминаниями, является весьма многообещающей, так как воспроизводит многие аспекты симптоматики ПТСР у человека. К ним относятся сильный обусловленный страх по отношению к напоминаниям о травмирующей ситуации, признаки эмоциональной тупости и социальной замкнутости, гиперреактивность по отношению к новым стимулам и повышенная общая тревожность. К бесспорным преимуществам модели относятся долговременность поведенческих изменений (многие месяцы после начального стресса) и их устойчивость к угашению. Однако в данный момент модель не является еще достаточно подробно изученной с точки зрения физиологических механизмов этих изменений. Кроме того, роль самих напоминаний в формировании такого поведенческого фенотипа изучалась только в одной работе (Pynoos et al., 1996) и недостаточно подробно.

Недавно была предложена новая модель ПТСР, опирающаяся на представление о двухкомпонентной природе посттравматического расстройства и позволяющая оценить как ассоциативную память о травматической ситуации, так и процессы сенситизации, развивающиеся на поведенческом уровне после стресса (Sigmund, Wotjak, 2007). Данная модель была разработана на мышах и использует в качестве стрессорного стимула ЭКР силой 1.5 мА и длительностью 2 с. Затем животных тестируют на “обусловленный страх” (помещение в ту же обстановку, что и при нанесении ЭКР) и “сенситизированный страх” (помещение в новую незнакомую обстановку с предъявлением нейтрального тона) — эти

два типа тестирования являются обязательными для данной модели. Ранее было продемонстрировано, что мыши, подвергавшиеся стрессорному воздействию, демонстрируют в такой обстановке страх, выражающийся в замирании (van Dijken et al., 1992, 1993; Murison, Overmier, 1998; Stam et al., 2002). Авторами описываемой модели было также убедительно показано, что замирание в ответ на предъявление нейтрального тона является отражением процессов общей сенситизации к новым потенциально опасным стимулам у животных, подвергшихся стрессорному воздействию, а не является следствием генерализации обусловленного страха в новом контексте (Kamprath, Wotjak, 2004).

В данной модели было показано, что уровень обусловленного и сенситизированного страха напрямую коррелирует с силой полученного ЭКР (стрессорного стимула), т.е. является дозо-зависимым; при этом выраженность обусловленного страха не меняется со временем и остается стабильно высокой на протяжении минимум 28 дней после стрессорного воздействия, в то время как сила сенситизированного страха растет на протяжении всего этого времени. Тестирование тех же животных в норковой камере через 7–10 дней после стресса выявило существенное снижение исследовательской активности, усиление неophobia и такие проявления эмоциональной тупости, как увеличение времени флотирования при неизменном времени активного плавания в тесте Порсолта (Siegmund, Wotjak, 2007). Также у животных, получавших ЭКР, наблюдалось увеличение амплитуды стартл-реакции в ответ на предъявление звука (105–115дБ) (Golub et al., 2011). Кроме того, мыши, получавшие ЭКР, демонстрировали признаки избегания социальных контактов. Было также обнаружено, что мыши разных сублиний линии C57Bl/6 являются в разной степени подверженными развитию ПТСР-подобных симптомов, что говорит о возможности использовать эту модель для изучения генетических и эпигенетических предпосылок к ПТСР (Siegmund, Wotjak, 2007). Так, у сублинии мышей C57Bl/6, склонной к развитию ПТСР, в гиппокампе и миндалине наблюдались изменения в активности киназ, участвующих в развитии долговременной потенциации (Dahlhoff et al., 2010). Кроме того, методом перекрестного выращивания было показано, что склонность или устойчивость к развитию ПТСР в

описываемой модели у разных сублиний мышей определялась уровнем материнского ухода: самки устойчивой к стрессу сублинии ухаживали за своим потомством лучше, чем матери у подверженной ПТСР линии (Siegmund et al., 2009).

Помимо генетических и эпигенетических различий в склонности к развитию ПТСР после ЭКР, мыши одной сублинии C57Bl/6 демонстрировали высокую вариабельность по уровню сенситизированного страха, причем максимальной выраженности разделение животных на устойчивых и склонных к ПТСР достигало на наиболее поздних сроках тестирования (28 дней после ЭКР). Хроническое введение животным ингибитора обратного захвата флуоксетина приводило к уменьшению выраженности симптомов ПТСР, и только у склонных к его формированию животных (Siegmund, Wotjak, 2007).

Угашение памяти у животных, получавших ЭКР в качестве стрессорного стимула, эффективно снижало выраженность обусловленного и генерализованного страха, но не проявлений гиперреактивности (в тесте на сенситизированный страх и стартл-реакцию), если сессии угашения начинались через месяц после стрессорного воздействия. Тем не менее, если угашение производили, начиная со следующего дня после стрессирования мышей, то симптомы гиперреактивности также ослабевали (Golub et al., 2009).

Кроме приведенных выше результатов было также обнаружено, что обусловленный и сенситизированный компоненты страха в обсуждаемой модели являются независимыми друг от друга, причем формирование обусловленного страха нарушается блокадой NMDA-рецепторов в гиппокампе при стрессировании мышей, а проявления гиперреактивности (сенситизированного страха) при этом никак не изменяются (Siegmund, Wotjak, 2008). Кроме того, у мышей после ЭКР в данной модели наблюдалось уменьшение объема гиппокампа, аналогичное обнаруженному у пациентов, страдающих ПТСР, а также уменьшение объема миндалины через 2 мес после стресса (Golub et al., 2011).

С точки зрения изменений, происходящих на физиологическом уровне, обсуждаемая модель ПТСР пока что мало изучена. Однако многообещающие данные были получены в экспериментах с мышами, несущими нокаут гена рецептора КРГ I типа в лимбических

структурах мозга: у этих животных наблюдалась резистентность к развитию ПТСР-подобного фенотипа в данной модели. Этот эффект воспроизводился и на генетически нормальных мышах, которым перед нанесением ЭКР вводили селективный антагонист рецепторов КРГ I типа (Thoeringer et al., 2012).

Таким образом, из приведенных выше результатов можно видеть, что модель ПТСР на мышах, предложенная Siegmund и Wotjak (2007), полностью соответствует всем выдвинутым в прошлых разделах критериям валидности модели ПТСР у человека и полноценно воспроизводит симптоматику посттравматического расстройства. При этом нужно отметить, что, с точки зрения физиологических проявлений ПТСР, на сегодняшний день эта модель, являющаяся относительно новой, исследована явно недостаточно.

Теории и предполагаемые механизмы развития ПТСР

Несмотря на большие успехи в изучении ПТСР как на поведенческом и психологическом, так и на физиологическом уровне у людей, а также на большое количество моделей ПТСР на лабораторных животных, многие из которых хорошо разработаны, в теоретическом плане феномен посттравматического синдрома остается в большой степени загадочным. Также нет на сегодняшний день и окончательного согласия на тему причинной связи между различными явлениями в симптоматике ПТСР и тех механизмов, которые приводят к развитию травматического расстройства. В данном разделе будут рассмотрены основные теории причин и механизмов ПТСР, а также те проверяемые в эксперименте следствия, которые могут быть выведены из каждой такой гипотезы.

1. ПТСР как нарушение работы систем стрессорного ответа организма

На протяжении нескольких десятилетий преобладающим взглядом на причины развития ПТСР было представление о нарушении работы систем стрессорного ответа организма вследствие перенесенной травмы (Yehuda, Antelman, 1993; Cohen, Zohar, 2004; Liberzon et al., 2005; Cohen et al., 2006). Главной такой системой, участвующей в регуляции поведения, является ГГНС, поэтому преобладающее количество исследований в этом теоре-

тическом русле посвящено изменению ее реактивности при ПТСР. Действительно, большое количество исследований на людях говорит о существенных изменениях в работе ГГНС у пациентов, страдающих посттравматическим расстройством (Yehuda et al., 1993; Boscarino, 1996; Yehuda et al., 1996; Goenjian et al., 1996; Herman et al., 1996; Bremner et al., 1997; Liberzon et al., 1999a). У людей, страдающих ПТСР, признаки гиперреактивности и сенситизации стрессорного ответа проявляются не только на физиологическом, но и на поведенческом уровне (Morgan et al., 1995; Liberzon et al., 1999b; Shalev et al., 2000; Albu-cher, Liberzon, 2002; Shin et al., 2005).

Исходя из взгляда на ПТСР как на нарушение стрессорного ответа, были сформулированы многие современные модели этого расстройства на грызунах (неспецифические стрессорные модели, SPS, а также стресс при столкновении с хищником — см. предыдущий раздел). В этих моделях показано, что попадание животного в стрессорную ситуацию приводит к долговременному повышению тревожности (van Dijken et al., 1992, 1993; Weidenmayer, 2004; Khan, Liberzon, 2004; Yamamoto, 2009), гиперреактивности на уровне поведения, выражающейся, например, в усилении стартл-реакции (Morgan et al., 1995; Balogh et al., 2002; Khan, Liberzon, 2004; Adamec et al., 2006) и изменениям в ГГНС, аналогичным наблюдениям на человеке (van Dijken et al., 1992; Bruijnzeel et al., 2001; Marti et al., 2001).

Данный теоретический подход к ПТСР является на сегодняшний день, пожалуй, не только наиболее разработанным экспериментально, но и наиболее успешным в плане практического применения. Так, было высказано предположение, что причина развития ПТСР заключается в сенситизации систем стрессорного ответа из-за повышения уровня глюкокортикоидных гормонов в крови при травмирующей ситуации. Причем если такое повышение оказывается сравнительно небольшим, то ПТСР развивается с большей вероятностью, чем при существенном увеличении концентрации глюкокортикоидных гормонов (Roosendaal, 2003). Данная гипотеза была блестяще проверена в эксперименте, совместившем исследование на людях, получавших инъекции гидрокортизона после автомобильной аварии, и крысах, которым вводили гидрокортизон после встречи с хищником (Zohar et al., 2011). Вве-

дение гидрокортизона снижало вероятность развития ПТСР у пациентов после аварии и смягчало поведенческие ПТСР-подобные проявления у крыс, подвергшихся стрессу при столкновении с хищником.

Тем не менее, несмотря на успех теоретического взгляда на ПТСР как на чисто “стрессорное” расстройство, такой подход полностью упускает из вида все богатство симптоматики ПТСР, связанное непосредственно с памятью о пережитой травме. Такими симптомами являются: повторное переживание травмирующей ситуации в мыслях или снах, навязчивые возвращающиеся воспоминания о травматической ситуации, флэшбэки, а также избегание любых ситуаций, хоть в каких-то деталях схожих с травматической (см. первый раздел данного Обзора).

Соответственно, и в построенных исходя из этой гипотезы модельных ситуациях на грызунах исследование памяти и ассоциативных процессов, связанных с компонентами изначальной травмы, очень сильно затруднено, если вообще возможно (см. разделы “Неспецифические стрессорные модели”, “Однократный продолжительный стресс”).

Исходя из сказанного выше, понимание ПТСР как исключительно “стрессорного” расстройства представляется практически плодотворным, но теоретически неполным.

2. ПТСР как нарушение процессов формирования/хранения/извлечения аверсивной памяти

Успехи современной нейробиологии памяти заставили исследователей ПТСР в последние 10 лет обратить внимание на ту часть симптоматики посттравматического расстройства, которая связана с памятью о стрессорном событии (Elzinga, Bremner, 2002; Adamec et al., 2006). Некоторые авторы видят причину развития ПТСР в необыкновенно сильных воспоминаниях о травматической ситуации, а также в нарушении обработки информации об этой ситуации в нейрональных сетях, связанных с классическим обусловливанием и аверсивной памятью (Elzinga, Bremner, 2002; Cohen et al., 2005; Johnson et al., 2012). Действительно, ПТСР характеризуется необычайно яркими воспоминаниями об одних аспектах травматического события (гипермнезией) при отсутствии манифестируемых воспоминаний о других аспектах (частичной ретроградной амнезией) (Ehlers et al.,

2004). Навязчивые воспоминания о травме обычно весьма ярки, могут включать компоненты повторного переживания, сравнимого по силе с реальной ситуацией (флэшбэки) (van der Kolk, 1994).

Кроме того, исследования с использованием методов функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что у пациентов с ПТСР наблюдается усиленная активация структур мозга, вовлекающихся в классическое обусловливание (Shi, Davis, 2001; LeDoux, 2003; Lanuza et al., 2008; Sun et al., 2020), особенно в ситуациях формирования и извлечения аверсивной памяти (Bremner, 2002; Bremner et al., 2005). К этим структурам относятся миндалина, гиппокамп, цингулярная и префронтальная кора.

Кроме того, было обнаружено, что у пациентов, страдающих ПТСР, уменьшен объем гиппокамп (Bremner et al., 1995, 1997; Gurvits et al., 1996), а степень отклонения объема гиппокамп от нормы коррелирует с вероятностью развития ПТСР (Gilbertson et al., 2002). Это наблюдение было подтверждено в исследованиях разных видов травм и на разных популяциях, а также поддержано результатами последней крупной работы по нейромиджингу пациентов с ПТСР (Logue et al., 2018). Однако остается неясным, приводит ли непосредственно травма к атрофии гиппокамп или, наоборот, люди с маленьким объемом гиппокамп имеют большую предрасположенность к развитию ПТСР после травмирующего воздействия (Kremen et al., 2012). В исследованиях методами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) пациенты с ПТСР демонстрировали сниженную активность гиппокамп при решении задачи на декларативную память по сравнению с людьми, которые подвергались травмирующему событию, однако у них не развивалось ПТСР (Bremner et al., 2003), а также снижение активности гиппокамп и неспособность воспроизвести память об угашении страха в задаче условно-рефлекторно-го замирания (Milad et al., 2009).

Как еще один аргумент в пользу гипотезы о ПТСР как о нарушении нормальных функций аверсивной памяти, различными авторами представляется тот факт, что память о травматической ситуации при посттравматическом расстройстве практически не подвергается угашению (Rothbaum, Davis, 2003; Germain et al., 2008; Milad et al., 2008), в то время

как нормальная память, сформированная после обусловливания, может быть угашена (Martínez-Rivera et al., 2019).

Описанный выше взгляд на механизмы развития ПТСР привел к формированию новых моделей этого расстройства на грызунах (например, см. модель, предложенную Рупоос и соавт. (1996)). Эти модели демонстрируют хорошую согласованность поведенческого фенотипа животных с той симптоматикой, которая наблюдается у человека, в том числе чрезвычайную длительность проявлений ПТСР и невозможность угашения памяти о травмирующей ситуации.

Эти новые представления о ПТСР как нарушении адаптивной аверсивной памяти породили целую волну исследований, проверяющих вовлечение различных молекулярных механизмов консолидации аверсивной памяти в формирование ПТСР в модельных экспериментах на животных (Nadel et al., 2012). К установленным процессам относятся, в частности, NMDA-зависимая долговременная потенциация в гиппокампе и миндалине в момент травмирующей ситуации (Adamec et al., 1998) и активация внутриклеточных молекулярных каскадов, участвующих в развитии потенциации в тех же структурах (Dahlhoff et al., 2010); увеличение уровня фосфорилирования CREB (calcium-response element binding protein) при травме или попадании в новую стрессогенную обстановку (Adamec et al., 2003; Blundell, Adamec, 2006); снижение вероятности формирования ПТСР у животных при введении в момент травмы блокаторов специфических киназ, вовлеченных в консолидацию памяти (Cohen et al., 2010); активация экспрессии генов, связанных с консолидацией памяти (Zhang et al., 2006; Kozlovsky et al., 2008; Olson et al., 2010), и многие другие.

Кроме коррелятивных исследований, гипотеза о том, что механизм ПТСР сходен с классическим обусловливанием и подобен механизмам консолидации аверсивной памяти, была подвергнута определенной проверке с помощью амнестических агентов. Так, в трех исследованиях, проводившихся на модели стресса при столкновении с хищником у крыс (Adamec et al., 2006; Cohen et al., 2006; Kozlovsky et al., 2008), было показано, что блокада синтеза белка нарушает формирование ПТСР-подобных расстройств поведения в данной модели, аналогично тому, как она нарушает процесс белок-зависимой кон-

солидации памяти (Gold, 2008). Внутривентрикулярное или внутримозговое введение блокатора синтеза белка анизомицина непосредственно до или до 1 ч после контакта с хищником (т.е. в том же временном окне, когда анизомицин нарушает формирование памяти) приводило к долговременному снижению тревожности в тесте ПКЛ, уменьшению амплитуды стартл-реакции и ускорению и уменьшению вероятности развития ПТСР-подобного фенотипа. Также было показано, что введение анизомицина за час до стресса, вызванного хищником, приводит к существенному снижению уровня кортикостерона в крови крыс по сравнению с животными, подвергавшимися стрессу и получавшими инъекцию физиологического раствора (Kozlovsky et al., 2008). Аналогичным было и действие анизомицина при повторении травматической ситуации у тех же крыс. При предъявлении же животным обстановочного напоминания о травматической ситуации (экспериментальная ситуация, созданная по аналогии с парадигмой реконсолидации памяти) анизомицин не оказывал такого воздействия на развитие ПТСР-подобных симптомов у крыс (Cohen et al., 2006).

Авторы изложенных выше работ интерпретировали свои данные как свидетельствующие о консолидационно-подобной динамике развития ПТСР в данной модели и о зависимости этих процессов от тех же молекулярных механизмов, что задействованы в консолидации памяти. При этом данные об устойчивости фенотипа ПТСР к блокаде синтеза белка при обстановочном напоминании были соотнесены с неугашаемостью реакции страха на компоненты травматической обстановки и, соответственно, о белок-независимости эффектов, вызванных обстановочными напоминаниями.

Несмотря на большой объем данных, на первый взгляд подтверждающих обоснованность гипотезы о ПТСР как о нарушении обусловливания и формирования памяти, данное предположение не может считаться полностью удовлетворительным по следующим причинам:

1. Как ни парадоксально, оно игнорирует тот фактический материал о состоянии памяти при ПТСР, который накоплен клиническими исследованиями. Как было сказано выше, антероградных изменений функций памяти у пациентов с ПТСР не наблюдается. Усиление способности к формированию

аверсивной ассоциативной памяти не может считаться таким изменением, так как может быть объяснено не только измененной способностью к усвоению ассоциативной связи, но и общей сенситизацией механизмов безусловного стрессорного ответа.

2. Что касается ретроградных изменений в памяти у пациентов, страдающих ПТСР, то и чрезвычайно яркие, достоверные воспоминания об определенной жизненной ситуации (“flashbulb memories”), и невозможность извлечения памяти о некоторых отдельных компонентах той же ситуации встречаются у совершенно здоровых людей (Cubelli, Sala, 2008). Формирование таких воспоминаний не приводит ни к каким дальнейшим расстройствам в психоэмоциональном состоянии человека.

3. Чрезвычайная устойчивость травматической памяти к угашению тоже не может однозначно свидетельствовать о ключевой роли нарушений памяти при ПТСР, поскольку такой результат может объясняться не особыми свойствами этой памяти, а сенситизированным ответом стрессорных систем.

Таким образом, хотя взгляд на формирование ПТСР как на процесс формирования особо сильной ассоциативной связи между определенной ситуацией и угрозой жизни или здоровью принес некоторое продвижение в понимание механизмов ПТСР, он не может считаться полностью объясняющим всю феноменологию ПТСР.

*3. Интегрированный подход к ПТСР:
гипотеза о двойственной природе
посттравматического расстройства*

Описанные выше теории механизмов ПТСР рассматривали процессы стрессорной сенситизации и классического обусловливания в ПТСР в значительной степени независимо друг от друга. Аналогичным образом велось и моделирование этого расстройства у животных. Однако недавно Siegmund и Wotjak (2006) предложили новый взгляд на механизмы посттравматического расстройства, объединивший в одной теоретической схеме оба типа процессов: ассоциативных и неассоциативных. Развитием этого нового подхода стало создание новой экспериментальной модели ПТСР на мышах, позволяющей одновременно изучать как ассоциативный, так и сенситизированный компонент ПТСР (Siegmund, Wotjak, 2007). Эта модель была подроб-

но описана в разделе “Модели ПТСР, основанные на нанесении электрокожного раздражения в качестве стрессорного стимула” данного обзора.

Согласно гипотезе Siegmund и Wotjak (2006), травматическое воздействие ведет к одновременному формированию как ассоциативной памяти (т.е. является классическим обусловливанием), так и неассоциативной памяти (т.е. сенситизации систем стрессорного ответа). При этом динамика этих двух процессов различна: ассоциативный компонент обладает всеми свойствами обычной памяти и, следовательно, проходит известную по своей динамике стадию консолидации; в то время как процессы сенситизации протекают более медленно и требуют некоторого инкубационного периода, чтобы быть обнаруженными в эксперименте (Siegmund, Wotjak, 2007). При этом неассоциативный компонент памяти вносит существенный вклад в поведение при повторном столкновении с компонентами травматической ситуации (Kamprath, Wotjak, 2004), поэтому инкубационный эффект можно наблюдать и по отношению к проявлениям обусловленного страха (Balogh et al., 2002; Balogh, Wehner, 2003) при развитии ПТСР.

Хотя оба эти механизма могут взаимодействовать на различных уровнях, включающих эффекты стресса на воспроизведение ассоциативной памяти и формирование новых аверсивных воспоминаний, а также дополнительную сенситизацию при повторном мысленном переживании травматической ситуации, два этих компонента ПТСР являются различимыми в эксперименте (Siegmund, Wotjak, 2007).

Исходя из этой гипотезы о двойственной природе посттравматического расстройства, формирование поведенческого фенотипа ПТСР может рассматриваться как процесс перестройки структуры индивидуального опыта, происходящий по механизму поведенческой и физиологической сенситизации под влиянием новой травматической ассоциативной памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проведенного обзора исследований симптоматики, причин возникновения и механизмов развития посттравматического стрессового расстройства можно заключить следующее:

1. Посттравматическое стрессовое расстройство является актуальной клинической проблемой, требующей моделирования данного состояния в экспериментах на животных.

2. В последние годы моделирование ПТСР на животных получило существенное развитие. Разработаны разнообразные модели ПТСР у грызунов, использующие в качестве имитации травмирующей ситуации различные виды стрессорных воздействий. Однако валидность экспериментальных моделей ПТСР в существенной мере зависит от используемых для их создания теорий причин и механизмов развития этого расстройства.

3. На сегодняшний день существует несколько теоретических направлений, адресующихся к вопросам о ключевых причинах развития ПТСР и делающих акцент на различных компонентах симптоматики этого синдрома (Yehuda, Antelman, 1993; Elzinga, Bremner, 2002; Cohen, Zohar, 2004; Liberzon et al., 2005; Siegmund, Wotjak, 2006; Johnson et al., 2012). Наиболее полной и перспективной, по мнению авторов данного обзора, является теория двойственной природы ПТСР, как формирования ассоциативной и неассоциативной памяти (сенситизации) в ответ на травмирующее воздействие. Эта гипотеза позволяет изучать механизмы и искать пути терапии обоих компонентов ПТСР у человека: как связанного с травмирующими воспоминаниями о пережитом стрессе, так и с развитием в результате травмы неассоциативных процессов сенситизации и гиперреактивности на ситуации среды (Siegmund, Wotjak, 2006).

4. Наиболее адекватной экспериментальной моделью двойственной природы ПТСР является в настоящее время модель Siegmund и Wotjak (2007), основанная на использовании электрокожного раздражения в качестве травматического стрессорного стимула, с последующим отдельным тестированием ассоциативных и неассоциативных следовых явлений.

5. Вместе с тем данная новая модель ПТСР не является еще достаточно охарактеризованной и апробированной в широком диапазоне условий. В частности, она построена на использовании лишь одной небольшой интенсивности ЭКР (1.5 мА, 2 с), обычно используемой для выработки классических условных рефлексов замирания у мышей.

Постстрессорные эффекты более интенсивных травмирующих воздействий, обычно ассоциируемых с ПТСР у человека, в ней не исследованы.

6. Также эта новая модель не прошла пока проверку на зависимость обеих постулируемых в гипотезе двойственной природы ПТСР форм следовых процессов — ассоциативного и неассоциативного — от классических молекулярных механизмов долговременной памяти, в частности синтеза белка в нервной системе.

Исследование выполнено при поддержке НИЦ “Курчатовский институт” (раздел “Посттравматическое стрессовое расстройство у человека”), а также Российского научного фонда в рамках научного проекта № 16-15-00300 (раздел “Моделирование ПТСР у грызунов”) и Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 19-015-00534 (раздел “Критерии для создания валидных моделей ПТСР у животных”) и № 20-015-00427 (раздел “Теории и предполагаемые механизмы развития ПТСР”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин К.В.* Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1997. 47: 261–279.
- Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Соколова Н.Е., Вшивцева В.В., Савенко И.Н.* Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. Генетика. 2009. 45: 342–348.
- Дюжикова Н.А., Савенко И.Н., Миронов С.В., Дубкин К.Н., Вайдо А.И.* Характеристики гетерохроматина в нейронах гиппокампа крыс с различной возбудимостью нервной системы в условиях моделирования посттравматического стрессового расстройства. Морфология. 2007. 131: 43–45.
- Кекелидзе Ж.И., Портнова А.А.* Диагностические критерии посттравматического стрессового расстройства. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 109: 4–7.
- Кекелидзе Ж.И., Портнова А.А.* Посттравматическое стрессовое расстройство у детей и подростков. Журн. неврол. психиатр. 2002. 102: 56–61.
- Колов С.А.* Взаимосвязь клинических симптомов в структуре психической патологии у участников боевых действий. Журн. неврол. психиатр. 2010. 110: 20–23.

- Миронова В.И., Рыбникова Е.А.* Устойчивые модификации экспрессии нейрогормонов в гипоталамусе крыс в модели посттравматического стрессового расстройства. *Росс. физиол. журн.* 2008. 94: 1277–1284.
- Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г.* Методика оценки дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2010. 60: 500–506.
- Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О.* Анксиолитический эффект легкой гипобарической гипоксии в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2008. 58: 486–492.
- Шамрей В.К., Литкин В.М., Колов С.А., Дрыга Б.В.* Клинико-диагностические аспекты боевых посттравматических стрессовых расстройств. *Воен. мед. журн.* 2011. 332: 28–35.
- Adamec R.* Does long term potentiation in periaqueductal gray (PAG) mediate lasting changes in rodent anxiety-like behavior (ALB) produced by predator stress?—Effects of low frequency stimulation (LFS) of PAG on place preference and changes in ALB produced by predator stress. *Behav. Brain Res.* 2001. 120: 111–135.
- Adamec R.E., Blundell J., Burton P.* Phosphorylated cyclic AMP response element binding protein expression induced in the periaqueductal gray by predator stress: its relationship to the stress experience, behavior and limbic neural plasticity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003. 27: 1243–1267.
- Adamec R.E., Blundell J., Collins A.* Neural plasticity and stress induced changes in defense in the rat. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001. 25: 721–744.
- Adamec R.E., Burton P., Shallow T., Budgell J.* NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behavior produced by the stress of predator exposure—implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Physiol. Behav.* 1999. 65: 723–737.
- Adamec R.E., Shallow T.* Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat. *Physiol. Behav.* 1993. 54: 101–109.
- Adamec R.* Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense—implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997. 21: 755–765.
- Adamec R., Kent P., Anisman H., Shallow T., Merali Z.* Neural plasticity, neuropeptides and anxiety in animals — implications for understanding and treating affective disorder following traumatic stress in humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1998. 23: 301–318.
- Adamec R., Muir C., Grimes M., Pearcey K.* Involvement of noradrenergic and corticoid receptors in the consolidation of the lasting anxiogenic effects of predator stress. *Behav. Brain Res.* 2007. 179: 192–207.
- Adamec R., Strasser K., Blundell J., Burton P., McKay D.W.* Protein synthesis and the mechanisms of lasting change in anxiety induced by severe stress. *Behav. Brain Res.* 2006. 167: 270–286.
- Albucher R.C., Liberzon I.* Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *J. Psychiatr. Res.* 2002. 36: 355–367.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5).* Arlington: American Psychiatric Association Publishing, 2013. 992 p.
- Anisman H., Beauchamp C., Zacharko R.M.* Effects of inescapable shock and norepinephrine depletion induced by DSP4 on escape performance. *Psychopharmacology (Berl).* 1984. 83: 56–61.
- Apfel B.A., Ross J., Hlavin J., Meyerhoff D.J., Metzler T.J., Marmar C.R., Weiner M.W., Schuff N., Neylan T.C.* Hippocampal volume differences in Gulf War veterans with current versus lifetime posttraumatic stress disorder symptoms. *Biol. Psychiatry.* 2011. 69: 541–548.
- Balogh S.A., Radcliffe R.A., Logue S.F., Wehner J.M.* Contextual and cued fear conditioning in C57BL/6J and DBA/2J mice: context discrimination and the effects of retention interval. *Behav. Neurosci.* 2002. 116: 947–957.
- Balogh S.A., Wehner J.M.* Inbred mouse strain differences in the establishment of long-term fear memory. *Behav. Brain Res.* 2003. 140: 97–106.
- Belda X., Fuentes S., Nadal R., Armario A.* A single exposure to immobilization causes long-lasting pituitary-adrenal and behavioral sensitization to mild stressors. *Horm. Behav.* 2008. 54: 654–661.
- Belzung C., Griebel G.* Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav. Brain Res.* 2001. 125: 141–149.
- Blanchard R.J., Blanchard D.C.* Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. *J. Comp. Psychol.* 1989. 103: 70–82.
- Blanchard R.J., Nikulina J.N., Sakai R.R., McKittrick C., McEwen B., Blanchard D.C.* Behavioral and endocrine change following chronic predatory stress. *Physiol. Behav.* 1998. 63: 561–569.
- Blundell J., Adamec R.* Elevated pCREB in the PAG after exposure to the elevated plus maze in rats previously exposed to a cat. *Behav. Brain Res.* 2006. 175: 285–295.
- Brandão M.L., Anseloni V.Z., Pandóssio J.E., Araújo J.E.D., Castilho V.M.* Neurochemical mechanisms of the defensive behavior in the dorsal midbrain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1999. 23: 863–875.

- Bremner J.D.* Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 2002. 4: 254–263.
- Bremner J.D., Licinio J., Darnell A., Krystal J.H., Owens M.J., Southwick S.M., Nemeroff C.B., Charney D.S.* Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1997. 154: 624–629.
- Bremner J.D., Randall P., Scott T.M., Bronen R.A., Seibyl J.P., Southwick S.M., Delaney R.C., McCarthy G., Charney D.S., Innis R.B.* MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1995. 152: 973–981.
- Bremner J.D., Vermetten E., Schmahl C., Vaccarino V., Vythilingam M., Afzal N., Grillon C., Charney D.S.* Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 2005. 35: 791–806.
- Breslau N., Chilcoat H.D., Kessler R.C., Peterson E.L., Lucia V.C.* Vulnerability to assaultive violence: further specification of the sex difference in post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 1999. 29: 813–821.
- Breslau N., Davis G.C., Andreski P., Peterson E.* Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991. 48: 216–222.
- Breslau N., Kessler R.C., Chilcoat H.D., Schultz L.R., Davis G.C., Andreski P.* Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. 55: 626–632.
- Bruijnzeel A.W., Stam R., Wiegant V.M.* Effect of a benzodiazepine receptor agonist and corticotropin-releasing hormone receptor antagonists on long-term foot-shock-induced increase in defensive withdrawal behavior. *Psychopharmacology (Berl).* 2001. 158: 132–139.
- Calvo-Torrent A., Brain P.F., Martinez M.* Effect of predatory stress on sucrose intake and behavior on the plus-maze in male mice. *Physiol. Behav.* 1999. 67: 189–196.
- Canteras N.S., Goto M.* Fos-like immunoreactivity in the periaqueductal gray of rats exposed to a natural predator. *Neuroreport.* 1999. 10: 413–418.
- Careaga M.B.L., Girardi C.E.N., Suchecki D.* Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 71: 48–57.
- Chambers R.A., Bremner J.D., Moghaddam B., Southwick S.M., Charney D.S., Krystal J. H.* Glutamate and post-traumatic stress disorder: toward a psychobiology of dissociation. *Semin. Clin. Neuro-psychiatry.* 1999. 4: 274–281.
- Charney D.S.* Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2003. 417: 38–50.
- Cirulli F., Santucci D., Laviola G., Alleva E., Levine S.* Behavioral and hormonal responses to stress in the newborn mouse: effects of maternal deprivation and chlordiazepoxide. *Dev. Psychobiol.* 1994. 27: 301–316.
- Cohen D., Horiuchi K., Kemper M., Weissman C.* Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures. *Crit. Care Med.* 1996. 24: 612–617.
- Cohen H., Benjamin J., Kaplan Z., Kotler M.* Administration of high-dose ketoconazole, an inhibitor of steroid synthesis, prevents posttraumatic anxiety in an animal model. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000. 10: 429–435.
- Cohen H., Kaplan Z., Kotler M.* CCK-antagonists in a rat exposed to acute stress: implication for anxiety associated with post-traumatic stress disorder. *Depress. Anxiety.* 1999. 10: 8–17.
- Cohen H., Kaplan Z., Matar M.A., Loewenthal U., Kozlovsky N., Zohar J.* Anisomycin, a protein synthesis inhibitor, disrupts traumatic memory consolidation and attenuates posttraumatic stress response in rats. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 767–776.
- Cohen H., Kozlovsky N., Alona C., Matar M.A., Joseph Z.* Animal model for PTSD: from clinical concept to translational research. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 715–724.
- Cohen H., Kozlovsky N., Matar M.A., Kaplan Z., Zohar J.* Mapping the brain pathways of traumatic memory: inactivation of protein kinase M zeta in different brain regions disrupts traumatic memory processes and attenuates traumatic stress responses in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. 20: 253–271.
- Cohen H., Zohar J.* An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. 1032: 167–178.
- Cohen H., Zohar J., Matar M. A., Zeev K., Loewenthal U., Richter-Levin G.* Setting apart the affected: the use of behavioral criteria in animal models of post traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2004. 29: 1962–1970.
- Cohen H., Zohar J., Matar M.* The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 2003. 53: 463–473.
- Cubelli R., Sala S.D.* Flashbulb memories: special but not iconic. *Cortex.* 2008. 44: 908–909.
- Curtis A.L., Pavcovich L.A., Valentino R.J.* Long-term regulation of locus ceruleus sensitivity to corticotropin-releasing factor by swim stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. 289: 1211–1219.

- Dahlhoff M., Siegmund A., Golub Y., Wolf E., Holsboer F., Wotjak C.T.* AKT/GSK-3 β /beta-catenin signalling within hippocampus and amygdala reflects genetically determined differences in posttraumatic stress disorder like symptoms. *Neuroscience*. 2010. 169: 1216–1226.
- Davidson J.R., Hughes D., Blazer D.G., George L.K.* Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol. Med.* 1991. 21: 713–721.
- Deslauriers J., Toth M., Der-Avakian A., Risbrough V.B.* Current Status of Animal Models of Posttraumatic Stress Disorder: Behavioral and Biological Phenotypes, and Future Challenges in Improving Translation. *Biol Psychiatry*. 2018. 83: 895–907.
- Edwards E., King J.A., Fray J.* Hypertension and insulin resistant models have divergent propensities to learned helpless behavior in rodents. *Am. J. Hypertens.* 2000. 13: 659–665.
- Ehlers A., Hackmann A., Michael T.* Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy. *Memory*. 2004. 12: 403–415.
- Elzinga B.M., Bremner J.D.* Are the neural substrates of memory the final common pathway in post-traumatic stress disorder (PTSD)? *J. Affect. Disord.* 2002. 70: 1–17.
- Flandreau E.I., Toth M.* Animal Models of PTSD: A Critical Review. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018. 38: 47–68.
- Foa E.B., Zinbarg R., Rothbaum B.O.* Uncontrollability and unpredictability in post-traumatic stress disorder: an animal model. *Psychol. Bull.* 1992. 112: 218–238.
- Germain A., Buysse D.J., Nofzinger E.* Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med. Rev.* 2008. 12: 185–195.
- Gesing A., Bilang-Bleuel A., Droste S.K., Linthorst A.C., Holsboer F., Reul J.M.* Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. *J. Neurosci.* 2001. 21: 4822–4829.
- Gilbertson M.W., Shenton M.E., Ciszewski A., Kasai K., Lasko N.B., Orr S.P., Pitman R.K.* Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat. Neurosci.* 2002. 5: 1242–1247.
- Goenjian A.K., Yehuda R., Pynoos R.S., Steinberg A.M., Tashjian M., Yang R.K., Najarian L.M., Fairbanks L.A.* Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am. J. Psychiatry.* 1996. 153: 929–934.
- Gold P.E.* Protein synthesis inhibition and memory: formation vs amnesia. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008. 89: 201–211.
- Golub Y., Kaltwasser S.F., Mauch C.P., Herrmann L., Schmidt U., Holsboer F., Czisch M., Wotjak C.T.* Reduced hippocampus volume in the mouse model of Posttraumatic Stress Disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2011. 45: 650–659.
- Golub Y., Mauch C.P., Dahlhoff M., Wotjak C.T.* Consequences of extinction training on associative and non-associative fear in a mouse model of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Behav. Brain Res.* 2009. 205: 544–549.
- Gulyaeva N.V.* Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochemistry (Moscow)*. 2019. 84: 1306–1328.
- Gurvits T.V., Lasko N.B., Schachter S.C., Kuhne A.A., Orr S.P., Pitman R.K.* Neurological status of Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993. 5: 183–188.
- Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H., Ohta H., Lasko N.B., Gilbertson M.W., Orr S.P., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Pitman R.K.* Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 1996. 40: 1091–1099.
- Hammack S.E., Cooper M.A., Lezak K.R.* Overlapping neurobiology of learned helplessness and conditioned defeat: implications for PTSD and mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012. 62: 565–575.
- Harvey B.H., Naciti C., Brand L., Stein D.J.* Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT 1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats. *Brain Res.* 2003. 983: 97–107.
- Harvey B.H., Oosthuizen F., Brand L., Wegener G., Stein D.J.* Stress-restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004. 175: 494–502.
- Hawley W., Grissom E., Keskitalo L., Hastings T., Dohanich G.* Sexual motivation and anxiety-like behaviors of male rats after exposure to a trauma followed by situational reminders. *Physiol. Behav.* 2011. 10: 181–187.
- Heim C., Owens M.J., Plotsky P.M., Nemeroff C.B.* The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder. Focus on corticotropin-releasing factor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997. 821: 194–207.
- Herman J.P., Prewitt C.M., Cullinan W.E.* Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1996. 10: 371–394.
- Ikin J.F., Sim M.R., Creamer M.C., Forbes A.B., McKenzie D.P., Kelsall H.L., Glass D.C., McFarlane A.C., Abramson M.J., Iltak P., Dwyer T., Blizard L.,*

- Delaney K.R., Horsley K.W.A., Harrex W.K., Schwarz H.* War-related psychological stressors and risk of psychological disorders in Australian veterans of the 1991 Gulf War. *Br. J. Psychiatry.* 2004. 185: 116–126.
- Imanaka A., Morinobu S., Toki S., Yamawaki S.* Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behav. Brain Res.* 2006. 173: 129–137.
- Irwin J., Ahluwalia P., Zacharko R.M., Anisman H.* Central norepinephrine and plasma corticosterone following acute and chronic stressors: influence of social isolation and handling. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1986. 24: 1151–1154.
- Job R.F., Barnes B.W.* Stress and consumption: incapable shock, neophobia, and quinine finickiness in rats. *Behav. Neurosci.* 1995. 109: 106–116.
- Johnson L.R., McGuire J., Lazarus R., Palmer A.A.* Pavlovian fear memory circuits and phenotype models of PTSD. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 638–646.
- Jovanovic T., Ressler K.J.* How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *Am. J. Psychiatry.* 2010. 167: 648–662.
- Kamprath K., Wotjak C.T.* Nonassociative learning processes determine expression and extinction of conditioned fear in mice. *Learn. Mem.* 2004. 11: 770–786.
- Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E., Hughes M., Nelson C.B.* Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995. 52: 1048–1060.
- Khan S., Liberzon I.* Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology (Berl).* 2004. 172: 225–229.
- Kozlovsky N., Matar M.A., Kaplan Z., Kotler M., Zohar J., Cohen H.* The immediate early gene Arc is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008. 18: 107–116.
- Krystal S., Zweben J.E.* The use of visualization as a means of integrating the spiritual dimension into treatment: Part II. Working with emotions. *J. Subst. Abuse. Treat.* 1989. 6: 223–228.
- Kuhn C.M., Pauk J., Schanberg S.M.* Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev. Psychobiol.* 1990. 23: 395–410.
- Kulka P.J., Lauven P.M., Schüttler J., Apffelstaedt C.* Methohexital vs midazolam/flumazenil anaesthesia during laryngoscopy under jet ventilation. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 1990. 92: 90–95, discussion 107.
- Kung J.-C., Chen T.-C., Shyu B.-C., Hsiao S., Huang A.C.W.* Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. *J. Biomed. Sci.* 2010. 17: 29.
- Ladd C.O., Huot R.L., Thirivikraman K.V., Nemeroff C.B., Meaney M.J., Plotsky P.M.* Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog. Brain Res.* 2000. 122: 81–103.
- Ladd C.O., Owens M.J., Nemeroff C.B.* Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology.* 1996. 137: 1212–1218.
- Lanuza E., Novejarque A., Martínez-Ricós J., Martínez-Hernández J., Agustín-Pavón C., Martínez-García F.* Sexual pheromones and the evolution of the reward system of the brain: the chemosensory function of the amygdala. *Brain Res. Bull.* 2008. 75: 460–466.
- LeDoux J.* The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol. Neurobiol.* 2003. 23: 727–738.
- Li S., Murakami Y., Wang M., Maeda K., Matsumoto K.* The effects of chronic valproate and diazepam in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006. 85: 324–331.
- Liberzon I., Abelson J.L., Flagel S.B., Raz J., Young E.A.* Neuroendocrine and psychophysiological responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology.* 1999b. 21: 40–50.
- Liberzon I., Khan S., Young E.* Animal models of post-traumatic stress disorder // *Handbook of stress and the brain.* Eds. Steckler T., Kalin N., Reul J. Amsterdam: Elsevier, 2005. V.15. Part 2. 231–250.
- Liberzon I., Krstov M., Young E.A.* Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology.* 1997. 22: 443–453.
- Liberzon I., López J.F., Flagel S.B., Vázquez D.M., Young E.A.* Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J. Neuroendocrinol.* 1999a. 11: 11–17.
- Louvarth H., Maccari S., Ducrocq F., Thomas P., Darnaudéry M.* Long-term behavioural alterations in female rats after a single intense footshock followed by situational reminders. *Psychoneuroendocrinology.* 2005. 30: 316–324.
- Louvarth H., Maccari S., Lesage J., Léonhardt M., Dickes-Coopman A., Darnaudéry M.* Effects of a single footshock followed by situational reminders on HPA axis and behaviour in the aversive context in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2006. 31: 92–99.
- Mahan A.L., Ressler K.J.* Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for post-traumatic stress disorder. *Trends Neurosci.* 2012. 35: 24–35.
- Maier S.F.* Diazepam modulation of stress-induced analgesia depends on the type of analgesia. *Behav. Neurosci.* 1990. 104: 339–347.
- Malikowska-Racia N., Salat K.* Recent advances in the neurobiology of posttraumatic stress disorder: A

- review of possible mechanisms underlying an effective pharmacotherapy. *Pharmacol. Res.* 2019. 142: 30–49.
- Malloy P.F., Fairbank J.A., Keane T.M.* Validation of a multimethod assessment of posttraumatic stress disorders in Vietnam veterans. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1983. 51: 488–494.
- Maren S., Fanselow M.S.* Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J. Neurosci.* 1995. 15: 7548–7564.
- Marmar C.R., Weiss D.S., Schlenger W.E., Fairbank J.A., Jordan B.K., Kulka R.A., Hough R.L.* Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am. J. Psychiatry.* 1994. V. 151: 902–907.
- Martí O., García A., Vallès A., Harbuz M.S., Armario A., Vellès A.* Evidence that a single exposure to aversive stimuli triggers long-lasting effects in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis that consolidate with time. *Eur. J. Neurosci.* 2001. 13: 129–136.
- Martínez-Rivera F.J., Bravo-Rivera C., Velázquez-Díaz C.D., Montesinos-Cartagena M., Quirk G.J.* Prefrontal circuits signaling active avoidance retrieval and extinction. *Psychopharmacology (Berl).* 2019. 236: 399–406.
- Mason J.W., Wang S., Yehuda R., Lubin H., Johnson D., Bremner J.D., Charney D., Southwick S.* Marked lability in urinary cortisol levels in subgroups of combat veterans with posttraumatic stress disorder during an intensive exposure treatment program. *Psychosom. Med.* 2002. 64: 238–246.
- McDougle C.J., Southwick S.M., Charney D.S., James R.L.S.* An open trial of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991. 11: 325–327.
- McGregor M., Tutty L.M., Babins-Wagner R., Gill M.* The long-term impacts of group treatment for partner abuse. *Can. J. Commun. Ment. Health.* 2002. 21: 67–84.
- Milad M.R., Orr S.P., Lasko N.B., Chang Y., Rauch S.L., Pitman R.K.* Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *J. Psychiatr. Res.* 2008. 42: 515–520.
- Morgan C.A., Grillon C., Southwick S.M., Nagy L.M., Davis M., Krystal J.H., Charney D.S.* Yohimbine facilitated acoustic startle in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 1995. 117: 466–471.
- Murison R., Overmier J.B.* Comparison of different animal models of stress reveals a non-monotonic effect. *Stress.* 1998. 2: 227–230.
- Nadel L., Hupbach A., Gomez R., Newman-Smith K.* Memory formation, consolidation and transformation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. 36: 1640–1645.
- Orr S.P., Lasko N.B., Shalev A.Y., Pitman R.K.* Physiologic responses to loud tones in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 1995. 104: 75–82.
- Paez-Pereda M., Hausch F., Holsboer F.* Corticotropin releasing factor receptor antagonists for major depressive disorder. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2011. 20: 519–535.
- Pihoker C., Owens M.J., Kuhn C.M., Schanberg S.M., Nemeroff C.B.* Maternal separation in neonatal rats elicits activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a putative role for corticotropin-releasing factor. *Psychoneuroendocrinology.* 1993. 18: 485–493.
- Pijlman F.T.A., van Ree J.M.* Physical but not emotional stress induces a delay in behavioural coping responses in rats. *Behav. Brain Res.* 2002. 136: 365–373.
- Pijlman F.T.A., Wolterink G., van Ree J.M.* Cueing unavoidable physical but not emotional stress increases long-term behavioural effects in rats. *Behav. Brain Res.* 2002. 134: 393–401.
- Plotsky P.M., Meaney M.J.* Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1993. 18: 195–200.
- Pryce C.R., Azzinnari D., Spinelli S., Seifritz E., Tegethoff M., Meinschmidt G.* Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol. Ther.* 2011. 132: 242–267.
- Pynoos R.S., Ritzmann R.F., Steinberg A.M., Goenjian A., Priscearu I.* A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biol. Psychiatry.* 1996. 39: 129–134.
- Rasmussen D.D., Crites N.J., Burke B.L.* Acoustic startle amplitude predicts vulnerability to develop post-traumatic stress hyper-responsivity and associated plasma corticosterone changes in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2008. 33: 282–291.
- Rauch S.L., Shin L.M., Phelps E.A.* Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 376–382.
- Richter-Levin G., Stork O., Schmidt M.V.* Animal models of PTSD: a challenge to be met. *Mol. Psychiatry.* 2019. 24: 1135–1156.
- Risbrough V.B., Stein M.B.* Neuropharmacology special issue on posttraumatic stress disorder (PTSD): current state of the art in clinical and preclinical PTSD research. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 539–541.
- Roozendaal B.* Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval.

- Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. 27: 1213–1223.
- Rothbaum B.O., Davis M. Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. 1008: 112–121.
- Sautter F.J., Bissette G., Wiley J., Manguno-Mire G., Schoenbachler B., Myers L., Johnson J.E., Cerbone A., Malaspina D. Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. Biol. Psychiatry. 2003. 54: 1382–1388.
- Seligman M.E., Weiss J., Weinraub M., Schulman A. Coping behavior: learned helplessness, physiological change and learned inactivity. Behav. Res. Ther. 1980. 18: 459–512.
- Servatius R.J., Ottenweller J.E., Natelson B.H. Delayed startle sensitization distinguishes rats exposed to one or three stress sessions: further evidence toward an animal model of PTSD. Biol. Psychiatry. 1995. 38: 539–546.
- Shalev A.Y., Peri T., Brandes D., Freedman S., Orr S.P., Pitman R.K. Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. Am. J. Psychiatry. 2000. 157: 255–261.
- Shi C., Davis M. Visual pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: behavioral and anatomic studies. J. Neurosci. 2001. 21: 9844–9855.
- Shin L.M., Wright C.I., Cannistraro P.A., Wedig M.M., McMullin K., Martis B., Macklin M.L., Lasko N.B., Cavanagh S.R., Krangel T.S., Orr S.P., Pitman R.K., Whalen P.J., Rauch S.L. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. Arch. Gen. Psychiatry. 2005. 62: 273–281.
- Shinba T., Shinozaki T., Mugishima G. Clonidine immediately after immobilization stress prevents long-lasting locomotion reduction in the rat. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2001. 25: 1629–1640.
- Short K.R., Maier S.F. Stressor controllability, social interaction, and benzodiazepine systems. Pharmacol. Biochem. Behav. 1993. 45: 827–835.
- Siegmund A., Dahlhoff M., Habersetzer U., Mederer A., Wolf E., Holsboer F., Wotjak C.T. Maternal inexperience as a risk factor of innate fear and PTSD-like symptoms in mice. J. Psychiatr. Res. 2009. 43: 1156–1165.
- Siegmund A., Wotjak C.T. A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. J. Psychiatr. Res. 2007. 41: 848–860.
- Siegmund A., Wotjak C.T. Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. 1071: 324–334.
- Stam R. PTSD and stress sensitisation: a tale of brain and body Part 2: animal models. Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. 31: 558–584.
- Stam R., van Laar T.J., Akkermans L.M.A., Wiegant V.M. Variability factors in the expression of stress-induced behavioural sensitisation. Behav. Brain. Res. 2002. 132: 69–76.
- Stone E.A., Lin Y. Open-space forced swim model of depression for mice. Curr. Protoc. Neurosci. 2011. Chapter 9: Unit9.36.
- Sun M., Marquardt C.A., Disner S.G., Burton P.C., Davenport N.D., Lissek S., Sponheim S.R. Posttraumatic stress symptomatology and abnormal neural responding during emotion regulation under cognitive demands: mediating effects of personality. Personal Neurosci. 2020. 3: e9.
- Takahashi T., Morinobu S., Iwamoto Y., Yamawaki S. Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. Psychopharmacology (Berl). 2006. 189: 165–173.
- Thoeringer C.K., Henes K., Eder M., Dahlhoff M., Wurst W., Holsboer F., Deussing J.M., Moosmang S., Wotjak C.T. Consolidation of remote fear memories involves Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) receptor type 1-mediated enhancement of AMPA receptor GluR1 signaling in the dentate gyrus. Neuropsychopharmacology. 2012. 37: 787–796.
- Ursano R.J., Li H., Zhang L., Hough C.J., Fullerton C.S., Benedek D.M., Grieger T.A., Holloway H.C. Models of PTSD and traumatic stress: the importance of research “from bedside to bench to bedside”. Prog. Brain Res. 2008. 167: 203–215.
- van der Kolk B.A. The body keeps the score: memory and the evolving psychobiology of posttraumatic stress. Harv. Rev. Psychiatry. 1994. 1: 253–265.
- van Dijken H.H., de Goeij D.C., Sutanto W., Mos J., de Kloet E.R., Tilders F.J. Short inescapable stress produces long-lasting changes in the brain-pituitary-adrenal axis of adult male rats. Neuroendocrinology. 1993. 58: 57–64.
- van Dijken H.H., Mos J., van der Heyden J.A., Tilders F.J. Characterization of stress-induced long-term behavioural changes in rats: evidence in favor of anxiety. Physiol. Behav. 1992. 52: 945–951.
- Vollmayr B., Henn F.A. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. Brain Res. Brain Res. Protoc. 2001. 8: 1–7.
- Wang W., Liu Y., Zheng H., Wang H.N., Jin X., Chen Y.C., Zheng L.N., Luo X.X., Tan Q.R. A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. Neurosci. Lett. 2008. 441: 237–241.
- World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS), 2018.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Fifth edition. Geneva: WHO Press, 2016. 1075 p.

- Yamamoto S., Morinobu S., Fuchikami M., Kurata A., Kozuru T., Yamawaki S.* Effects of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2008. 33: 2108–2116.
- Yamamoto S., Morinobu S., Takei S., Fuchikami M., Matsuki A., Yamawaki S., Liberzon I.* Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depress. Anxiety*. 2009. 26: 1110–1117.
- Yan H.-C., Cao X., Das M., Zhu X.-H., Gao T.-M.* Behavioral animal models of depression. *Neurosci. Bull.* 2010. 26: 327–337.
- Yehuda R., Antelman S.M.* Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*. 1993. 33: 479–486.
- Yehuda R., Boisoneau D., Lowy M.T., Giller E.L.* Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. 52: 583–593.
- Yehuda R., Levengood R.A., Schmeidler J., Wilson S., Guo L.S., Gerber D.* Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1996. 21: 1–16.
- Yehuda R., Southwick S.M., Krystal J.H., Bremner D., Charney D.S., Mason J.W.* Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1993. 150: 83–86.
- Zhang L., Hu X.Z., Li H., Li X., Yu T., Dohl J., Ursano R.J.* Updates in PTSD Animal Models Characterization. *Methods Mol Biol.* 2019. V. 2011. P. 331–344.
- Zhang L., Zhou R., Xing G., Hough C.J., Li X., Li H.* Identification of gene markers based on well validated and subcategorized stressed animals for potential clinical applications in PTSD. *Med. Hypotheses*. 2006. 66: 309–314.
- Zohar J., Yahalom H., Kozlovsky N., Cwikel-Hamzany S., Matar M.A., Kaplan Z., Yehuda R., Cohen H.* High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011. 21: 796–809.

POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER: THEORETICAL FRAMEWORK AND ANIMAL MODELS

K. A. Toropova^{a,b,c,d,#}, O. I. Ivashkina^{a,b,d}, and K. V. Anokhin^{b,c,d}

^a National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

^b Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^c Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

^d P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

[#]e-mail: xen.alexander@gmail.com

According to the international classification, posttraumatic stress disorder (PTSD) is an impairment in emotional status and reactions to stressful situations. Symptoms of PTSD include anxious and obsessive memories of a traumatic event, nightmares, irritability, increased alertness to danger or concern about potential danger, attention disorders, emotional blunting. The cause of PTSD development is an acute psychological trauma caused by a powerful stressful impact, such as participation in military operations or staying in the territory of military operations; terrorist acts; natural or manufactured disasters; family or sexual violence, as well as the sudden death of a loved one or even health problems. The mechanisms of PTSD in recent years have attracted the increasing attention of researchers. At the same time, despite the great success in the PTSD studies both at the behavioral and psychological, and at the physiological level in humans, as well as a large number of laboratory animal PTSD models, the phenomenon of the posttraumatic syndrome remains largely incomprehensible in theoretical terms. This article is devoted to reviewing modern ideas about the mechanisms of PTSD development, theoretical approaches to understanding this disorder, and experimental data obtained in support of these approaches.

Keywords: posttraumatic stress disorder, traumatic experience, animal models, theoretical approach, neuronal mechanisms, anxiety, footshock, predator, single prolonged stress