

31 ЯНВАРЯ – 2 ФЕВРАЛЯ КАЗАНЬ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**ОТ НЕЙРОНОВ К ДУШЕ:
СТРЕСС, ТРЕВОГА
И ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ**

**Воспалённый мозг: как иммунитет
диктует нам
тревогу и тягу – и можно ли переписать
сценарий через нейропластичность**



ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Ахметова Эльвина Аслямовна

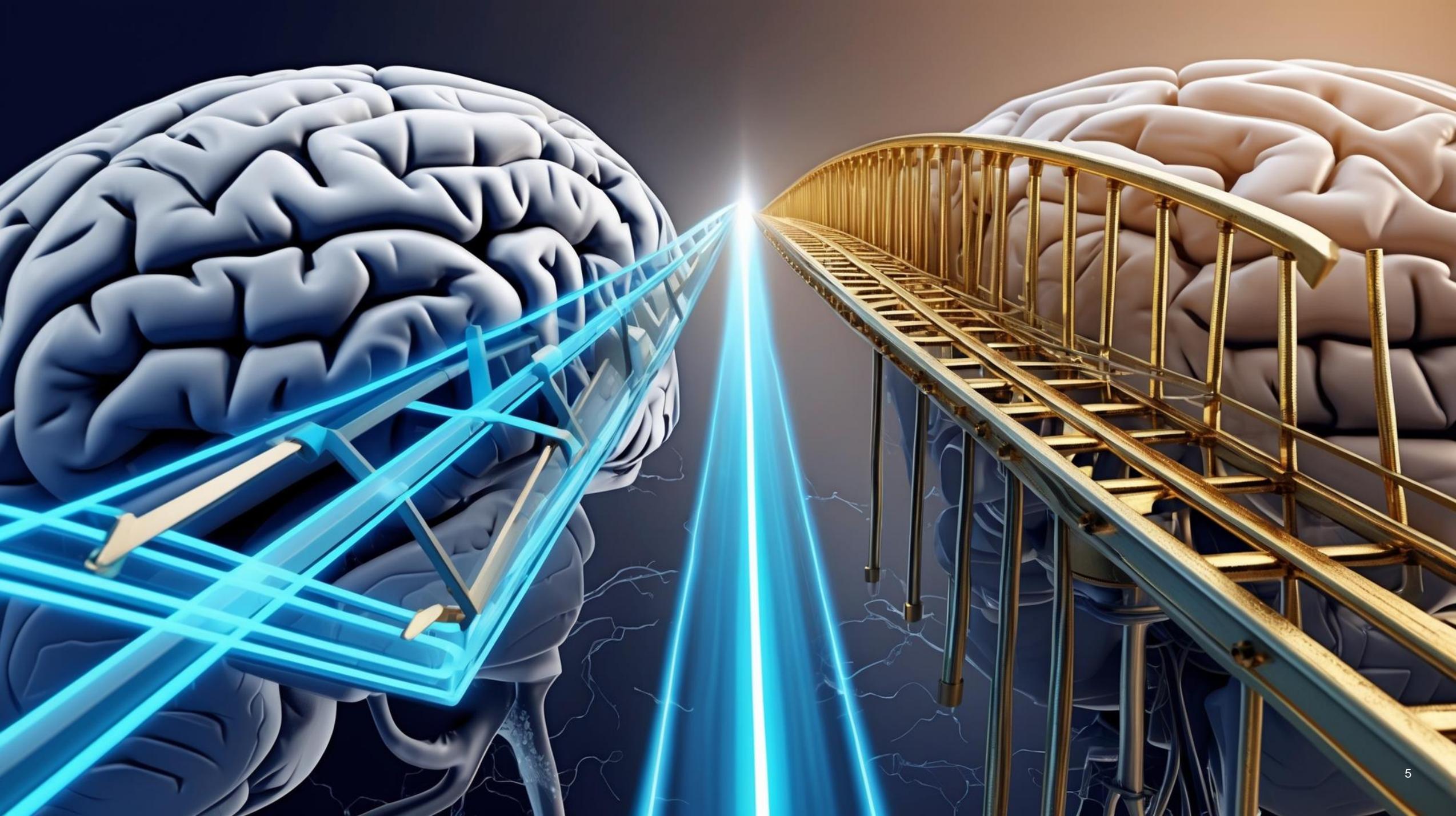
- **К.м.н., научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург**
- **Доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа**





Мария
(имя вымышленное)
Возраст: 52 года





Гипотезы патогенеза БДР:

(I) **Дисфункция оси НРА:** высокие уровни глюкокортикоидов (GC) — ключевой фактор; участие тиреоидных гормонов (ТН) и эстрогенов.

(II) **Моноаминовая:** дефицит серотонина (5-НТ), дофамина (DA) и норадреналина (NE).

(III) **Воспалительная:** нейровоспаление из-за активных форм кислорода (ROS), цитокинов и инфламмасом.

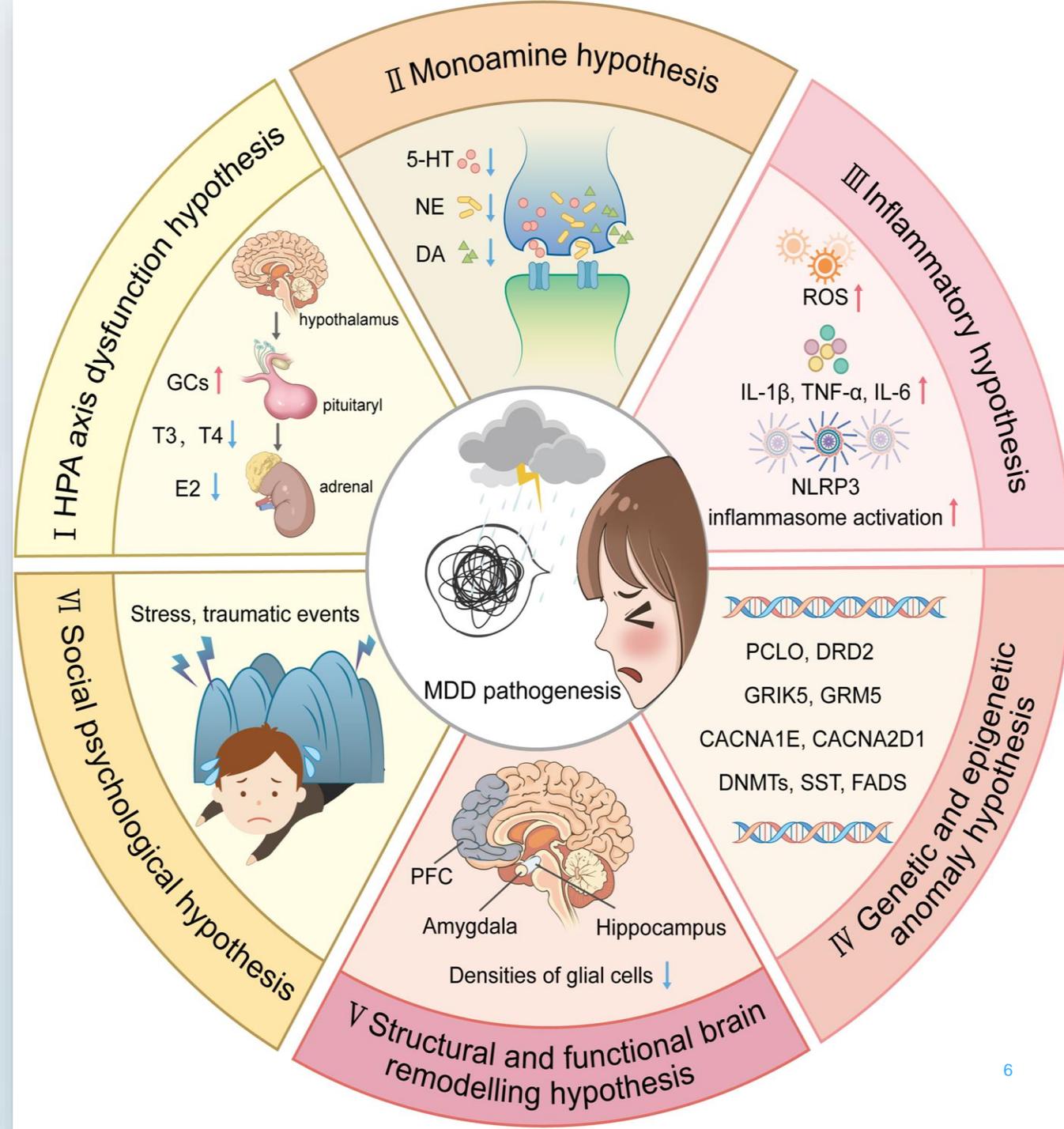
(IV) **Генетическая/эпигенетическая:**

• Гены: *PCLO*, *DRD2*, *GRIK5*, *GRM5*, *CACNA1E*, *CACNA2D1*;

• Эпигенетика: *DNMT*, *SST*, *FADS*.

(V) **Структурное ремоделирование мозга:** снижение плотности глиальных клеток в префронтальной коре (PFC), гиппокампе и миндале.

(VI) **Социально-психологическая:** связь с травмой и стрессовыми событиями.



1. Моноаминовая гипотеза

1. **Основа:** Связь БДР с дисбалансом серотонина, норадреналина, дофамина.
2. **Проблемы:**
 1. Не объясняет **задержку эффекта** антидепрессантов (2-4 недели).
 2. Высокая **резистентность** у 30-50% пациентов.

2. Альтернативные гипотезы

1. Нейропластичность:

1. Укорочение дендритов и снижение плотности синапсов в гиппокампе → нарушение когнитивных функций.

2. Нейрогенез:

1. Снижение образования новых нейронов в зубчатой извилине → нарушение адаптации к стрессу.

3. Причина: Гиперактивность НРА-оси → избыток кортизола → повреждение мозга.

3. Связь с лечением

1. Антидепрессанты восстанавливают нейропластичность и нейрогенез через **BDNF** и другие нейротрофины (эффект проявляется через недели).

4. Перспективы

1. Новые мишени: стимуляция нейрогенеза, блокада кортизола, комбинированная терапия (моноамины + нейропластичность).

Суть: Моноамины — лишь часть патогенеза. Фокус смещается на восстановление структуры мозга и системные механизмы.



Psychiatry and
Clinical Neurosciences

doi:10.1111/pcn.12604

PCN Frontier Review

Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis

Shuken Boku, MD, PhD,^{1*} Shin Nakagawa, MD, PhD,² Hiroyuki Toda, MD, PhD³ and Akitoyo Hishimoto, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, ²Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, ³Department of Psychiatry, National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan



The role of serotonin in depression—A historical roundup and future directions

Svenja Bremshey^{1,2}  | Juliana Groß¹  | Kim Renken¹  | Olivia Andrea Maseck¹ 

¹Synthetic Biology, University of Bremen,
Bremen, Germany

²Neuropharmacology, University of
Bremen, Bremen, Germany

Correspondence

Olivia Andrea Maseck, Synthetic Biology,
University of Bremen, Bremen 28359,
Germany.

Email: maseck@uni-bremen.de

Abstract

Depression is one of the most common psychiatric disorders worldwide, affecting approximately 280 million people, with probably much higher unrecorded cases.

Depression is associated with symptoms such as anhedonia, feelings of hopelessness, sleep disturbances, and even suicidal thoughts. Tragically, more than 700 000 people commit suicide each year. Although depression has been studied for many decades, the exact mechanisms that lead to depression are still unknown, and available treatments only help a fraction of patients. In the late 1960s, the serotonin hypothesis was published, suggesting that serotonin is the key player in depressive disorders.

**Алек Коппен (1967):
В своей ключевой работе
«Биохимия аффективных
расстройств»
проанализировал все
имеющиеся данные и
пришел к выводу, что
серотонин (5-НТ) играет
наиболее важную роль.
Он показал, что
предшественник серотонина
(триптофан) усиливает
действие антидепрессантов,
а предшественник
норадреналина — нет.**

The role of serotonin in depression—A historical roundup and future directions

Svenja Bremshey^{1,2} | Juliana Groß¹ | Kim Renken¹ | Olivia Andrea Maseck¹

¹Synthetic Biology, University of Bremen, Bremen, Germany

²Neuropharmacology, University of Bremen, Bremen, Germany

Correspondence

Olivia Andrea Maseck, Synthetic Biology, University of Bremen, Bremen 28359, Germany.

Email: maseck@uni-bremen.de

Abstract

Depression is one of the most common psychiatric disorders worldwide, affecting approximately 280 million people, with probably much higher unrecorded cases.

Depression is associated with symptoms such as anhedonia, feelings of hopelessness, sleep disturbances, and even suicidal thoughts. Tragically, more than 700 000 people commit suicide each year. Although depression has been studied for many decades, the exact mechanisms that lead to depression are still unknown, and available treatments only help a fraction of patients. In the late 1960s, the serotonin hypothesis was published, suggesting that serotonin is the key player in depressive disorders.

Молекулярные данные (Визуализация и посмертные исследования)

Серотониновый транспортер (5-НТТ): Большинство исследований единодушно показывают снижение его доступности в мозге пациентов с депрессией (в префронтальной коре, передней поясной коре).

Серотониновые рецепторы (5-НТ1А, 5-НТ2А): Картина менее однозначна. Уровни рецепторов могут быть как повышены, так и понижены в разных отделах мозга (префронтальная кора, миндалевидное тело, гиппокамп). Это говорит о сложной перестройке (ремоделировании) серотониновой системы, а не о простом «недостатке».

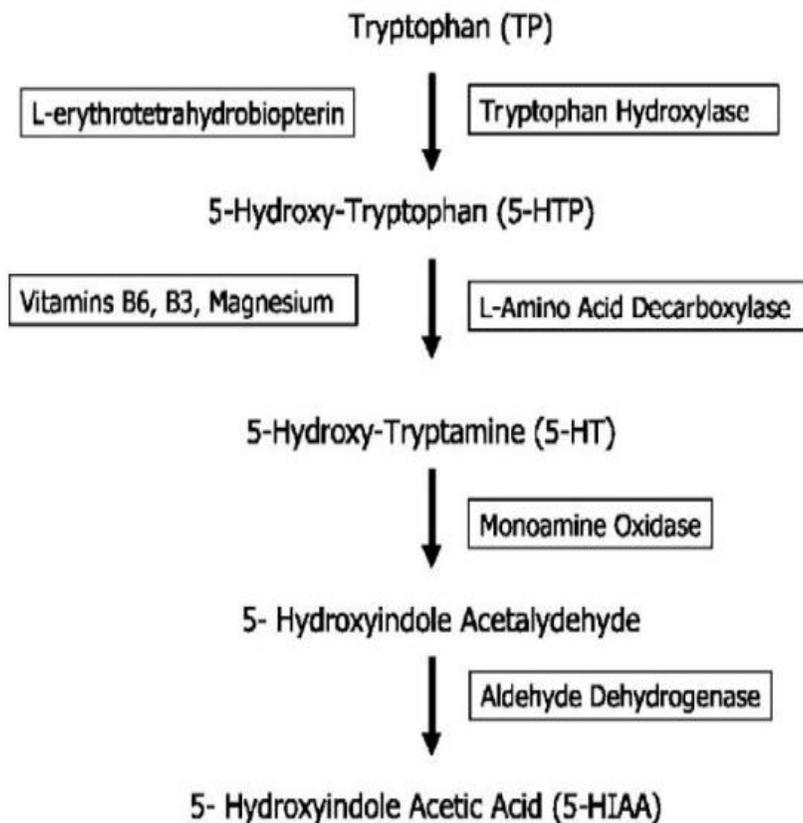


Рис. 1. Биосинтез и метаболизм серотонина. Кофакторы с лева от стрелок, ферменты с права от стрелок.

Серотонин — биогенный моноамин; его производство происходит в два этапа.

1. Незаменимая аминокислота триптофан гидроксилируется до 5-гидрокситриптофана (5-НТР) с помощью триптофангидроксилазы.

2. На втором этапе 5-НТР подвергается декарбоксилированию с образованием 5-НТ.

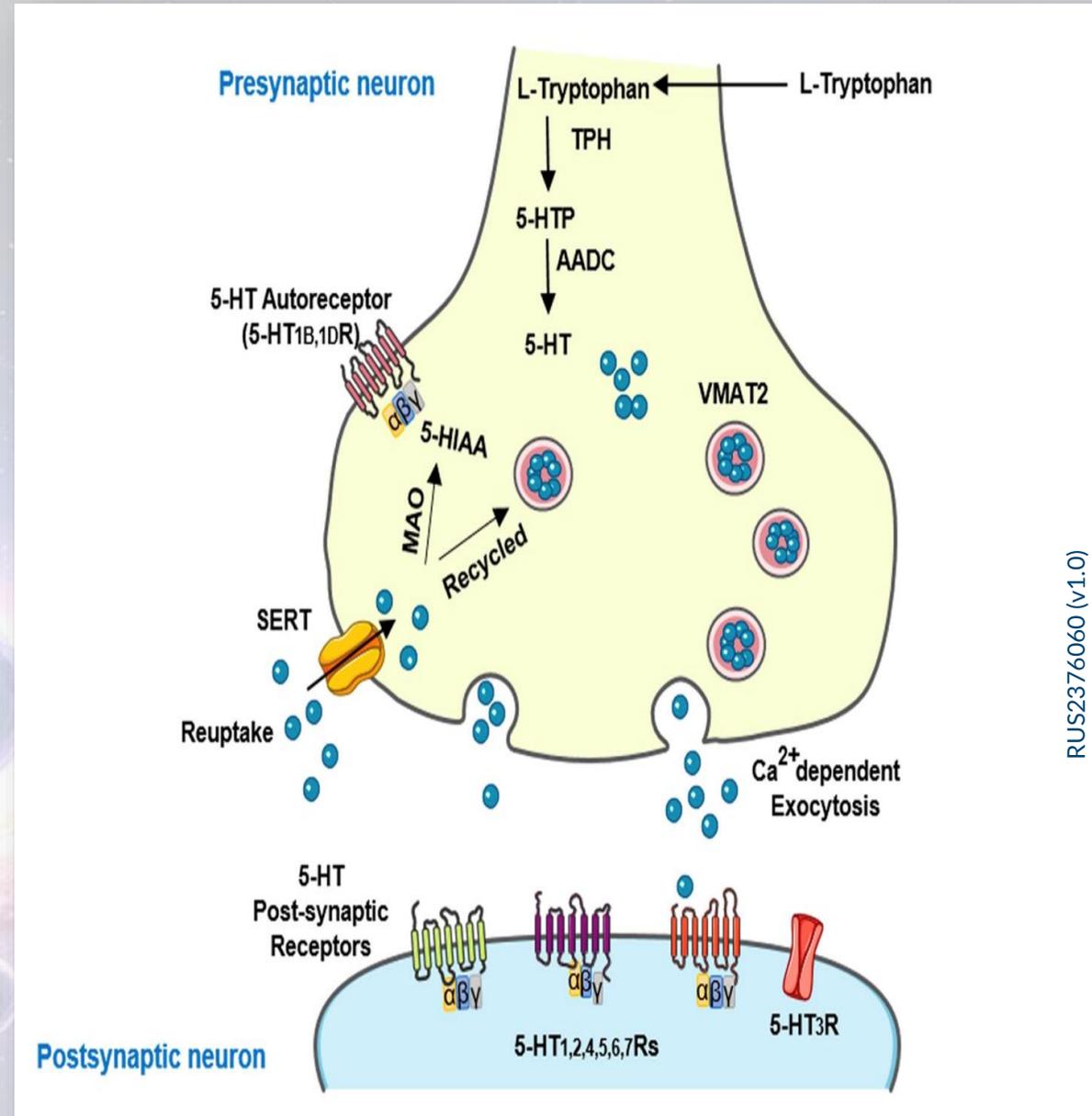
Ранние исследования показали, что гидроксилирование и декарбоксилирование происходят почти мгновенно в присутствии триптофана

Гематоэнцефалический барьер непроницаем для периферического 5-НТ, но не для 5-гидрокситриптофана. Таким образом, количество 5-НТ, которое продуцируется централизованно, зависит от количества триптофана, доступного на периферии для преодоления гематоэнцефалического барьера

Серотонин - это нейромедиатор, участвующий в регуляции настроения, сна, аппетита, тревоги, импульсивности и сексуальности, причем эти эффекты опосредуются по меньшей мере 17 различными 5-HT рецепторами. В частности, рецептор серотонина-1A (5-HT1A), по-видимому, важен в патофизиологии тревожных расстройств.

Рецепторами которые обладают ингибирующими свойствами, являются: рецепторы семейства 5-HT1 (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E и 5-HT1F), локализованные в соме, пресинаптическом и постсинаптическом терминале; 5-HT5 (5-HT5A), локализованные в пресинаптическом терминале.

Рецепторами, обладающими возбуждающими свойствами, являются: 5-HT2 (5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C); 5-HT3 (5-HT3A, 5-HT3B, 5-HT3C); 5-HT4 (5-HT4A, 5-HT4B); 5-HT6 (5-HT6A); 5-HT7 (5-HT7A).



Puglisi-Allegra, S., & Andolina, D. (2015). Serotonin and stress coping. *Behavioural brain research*, 277, 58-67.

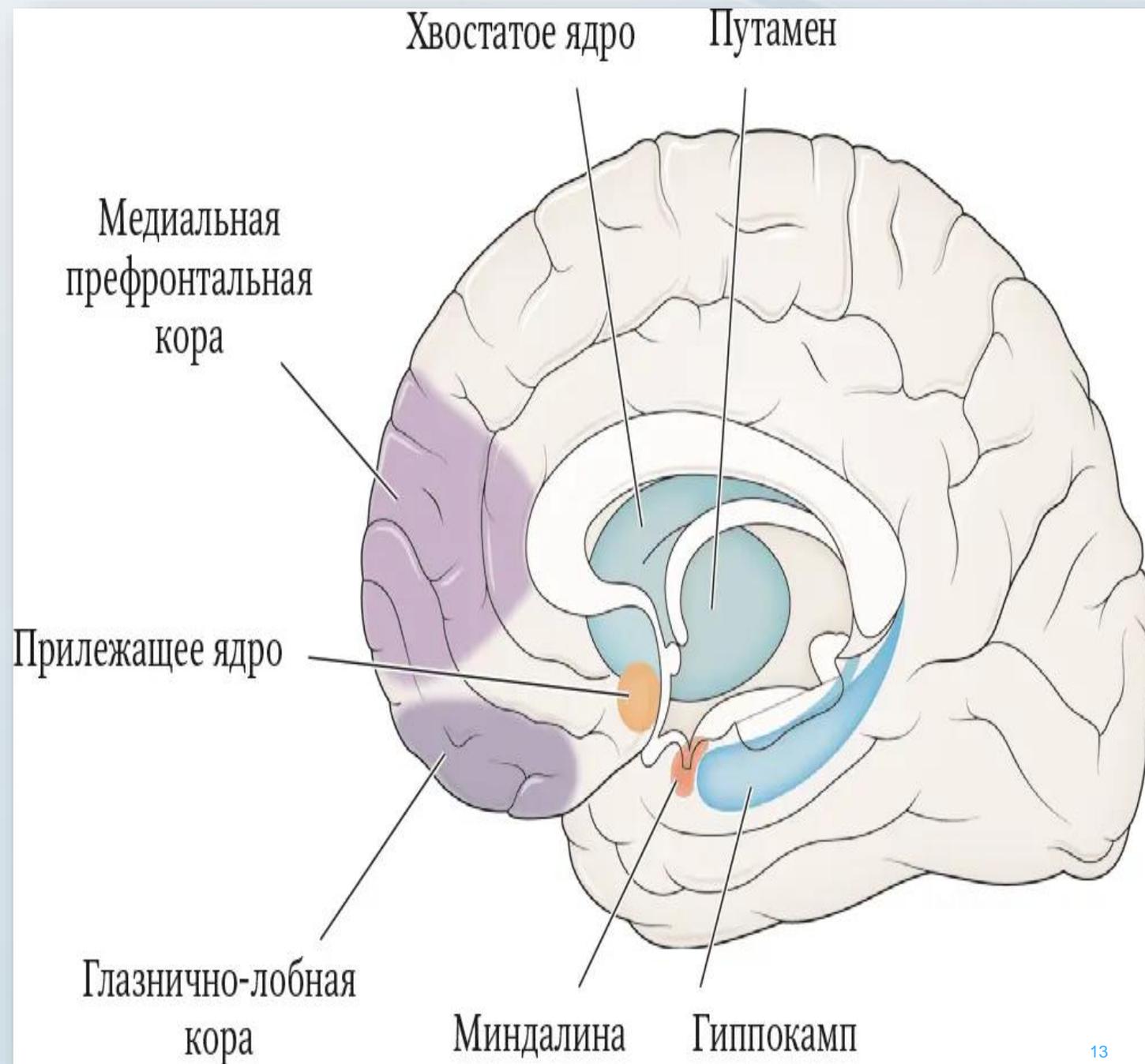
Marazziti, D., Abelli, M., Baroni, S., Carpita, B., Ramacciotti, C. E., & Dell'Osso, L. (2015). Neurobiological correlates of social anxiety disorder: an update. *CNS spectrums*, 20(2), 100-111.

Изображение взято из открытых источников интернет

Pourhamzeh, M., Moravej, F. G., Arabi, M., Shahriari, E., Mehrabi, S., Ward, R., ... & Joghataei, M. T. (2022). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and molecular neurobiology*, 42(6), 1671-1692. 12

Исследования выявили общие мозговые зоны, участвующие в стрессовых и тревожных реакциях: гипоталамус, миндалевидное тело, префронтальная кора и ядра ствола мозга. У животных аналогичные структуры (например, голубое пятно, прилежащее ядро) также связаны с этими состояниями. Нейронные цепи, регулирующие стресс и тревогу, тесно взаимосвязаны, что объясняет их двунаправленное влияние — стресс усиливает тревогу, и наоборот. Нарушение этих связей может лежать в основе психопатологий, таких как генерализованное тревожное расстройство, социальная тревожность или ПТСР.

ПТСР- посттравматическое стрессовое расстройство
 Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C., & Beyeler, A. (2019).
 Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiology of stress*, 11, 100191.
 Изображение взято из открытых источников интернет



• **Нет единого "центра страха".**

• **Ключевые**

регионы: Миндалина, гипоталамус, околотоводопроводное серое вещество (РАG), островковая доля, префронтальная кора.

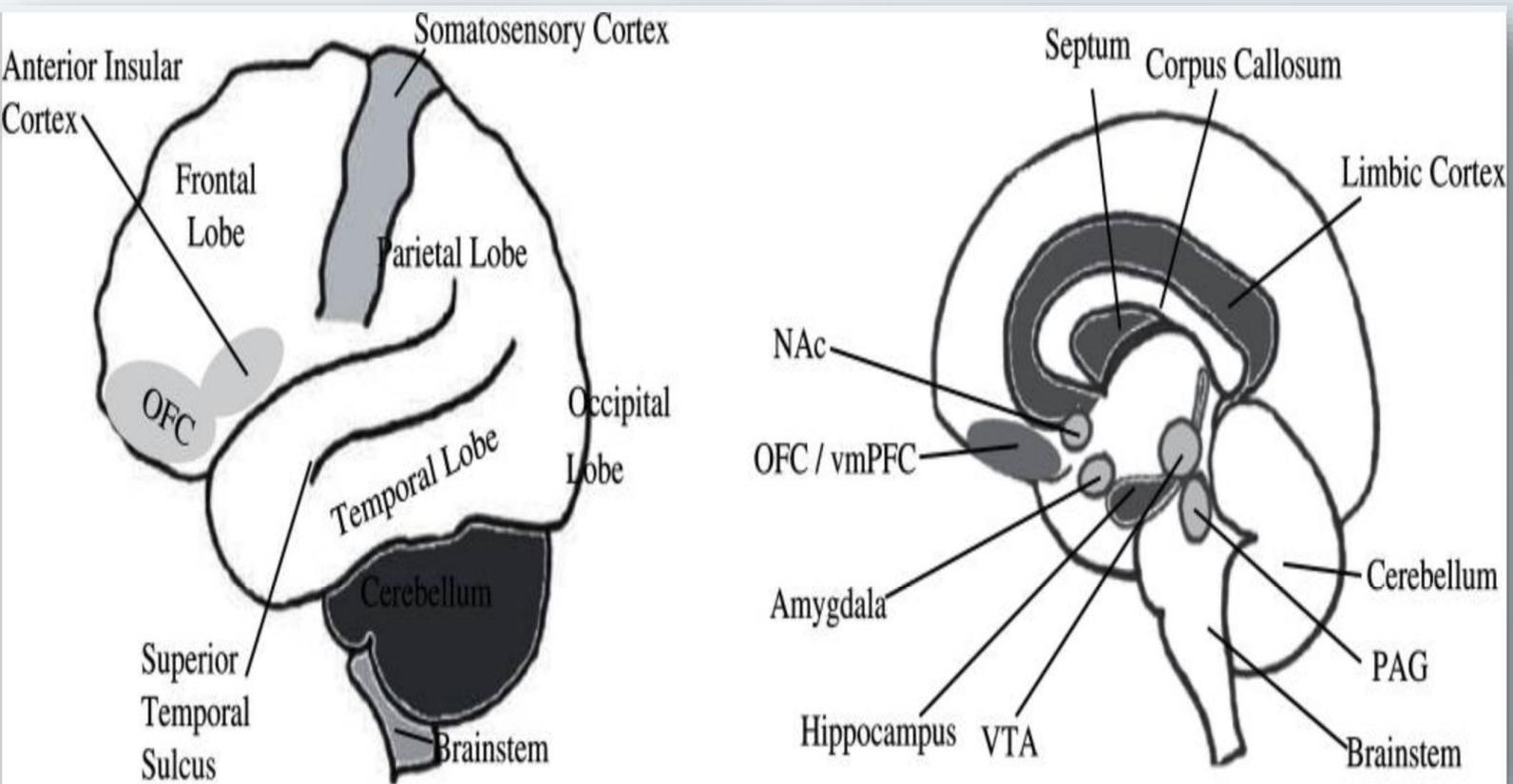


Функциональная визуализация человека выявила несколько областей мозга, включая гипоталамус, миндалину, префронтальную кору и ядра ствола мозга, которые активны как во время стрессовых, так и тревожных реакций у здоровых людей (Mobbs et al., 2007; Takagi et al., 2018).

• Гиперактивность "Центра Страха":

• Миндалевидное тело (Amygdala):

Это главный "детектор угрозы". При тревожных расстройствах оно становится гиперактивным в ответ на стимулы, которые у здоровых людей не вызывают сильной реакции. Это приводит к запуску каскада вегетативных (учащенное сердцебиение, потливость) и поведенческих (избегание, бегство) реакций страха.

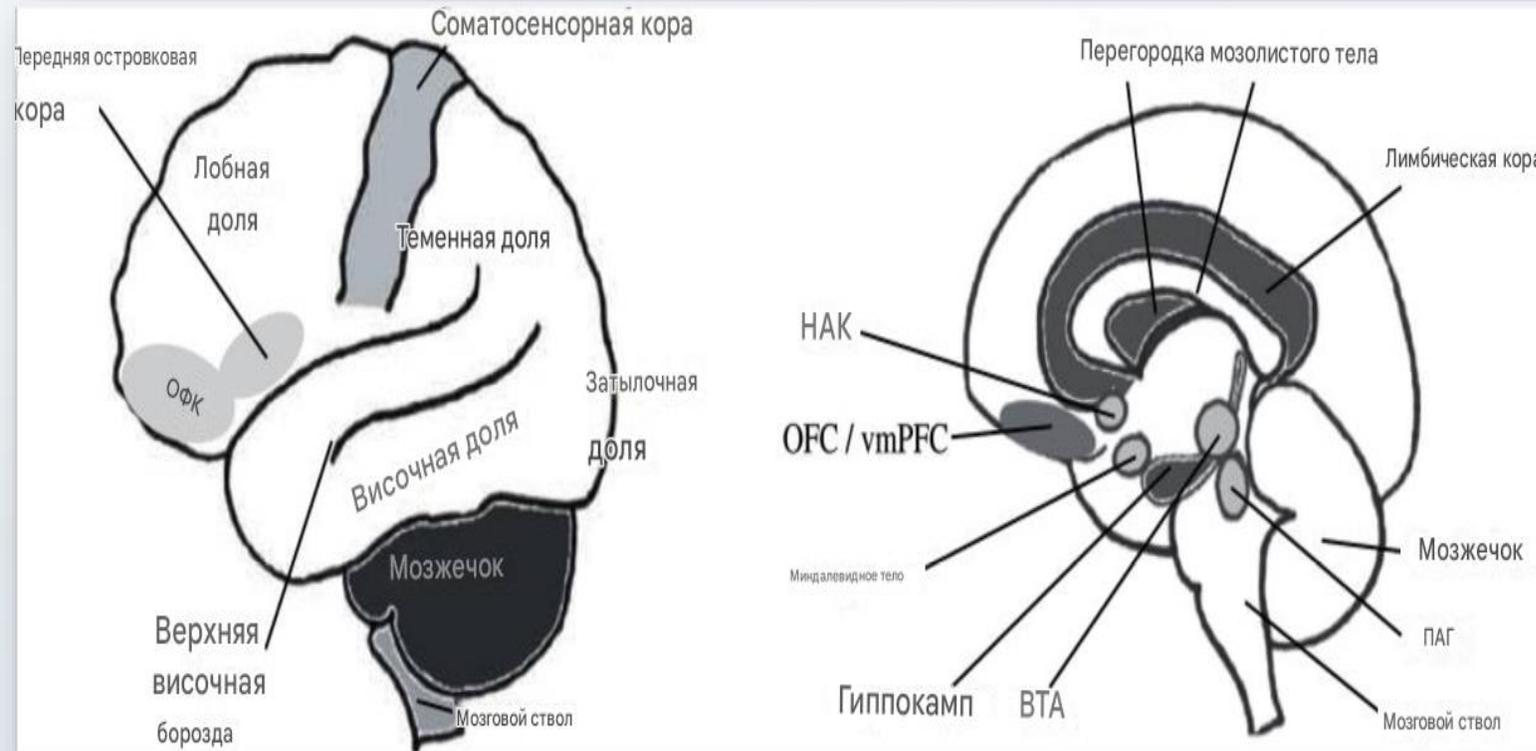


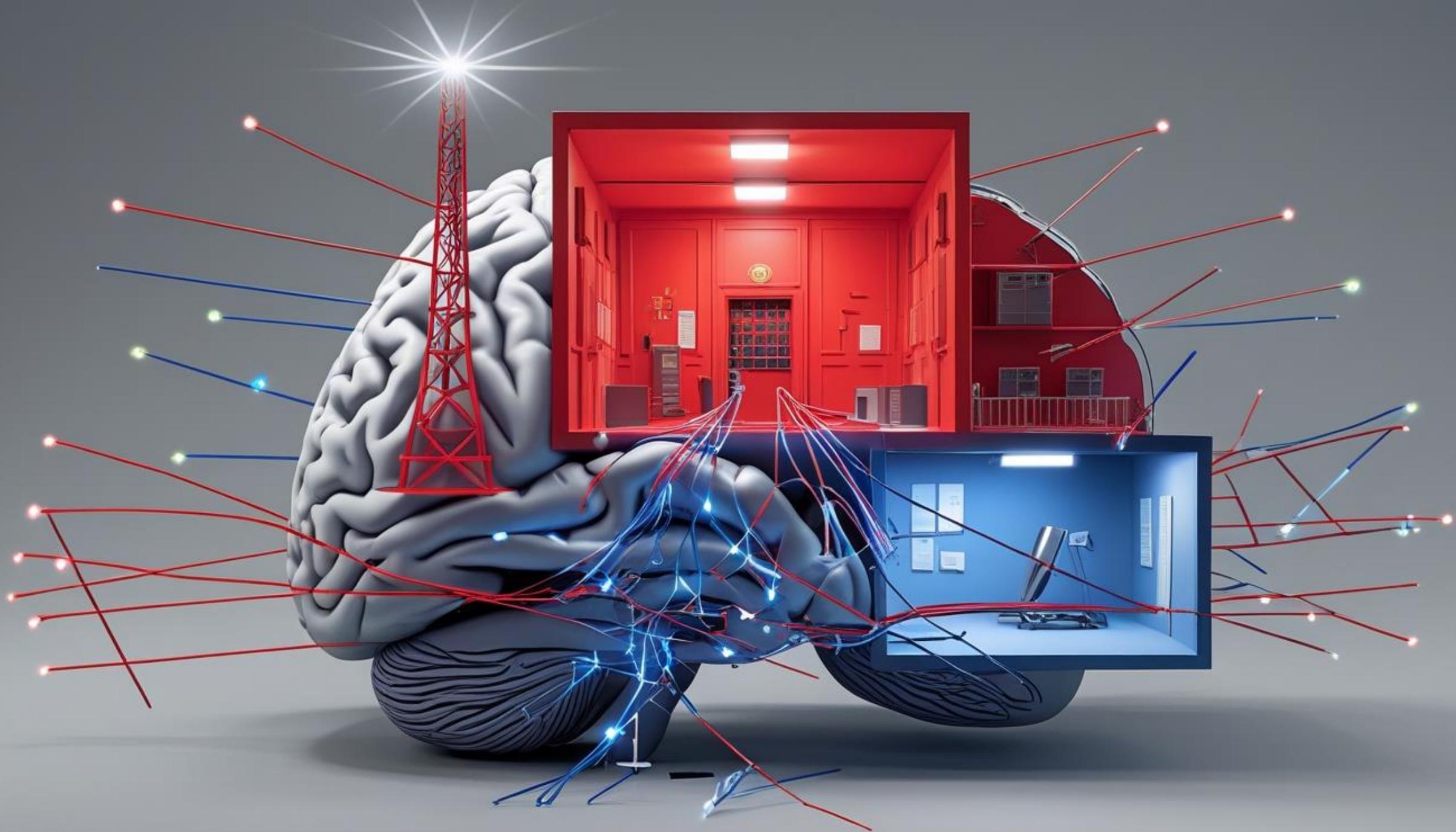
- ПТСР: Гиперреактивность миндалины при просмотре *fearful faces* и воспоминаниях о травме.
- Паническое расстройство (ПР): Повышенная активность миндалины, гиппокампа и ствола мозга во время панической атаки.
- САР (Социальное тревожное расстройство): Гиперреактивность миндалины на сердитые или критичные лица.
- ГТР (Генерализованное тревожное расстройство): Повышенная активация миндалины и островковой доли при обработке негативных эмоций.

• Недостаточность "Центра Контроля":

• **Префронтальная кора (PFC), особенно вентромедиальная и орбитофронтальная кора (OFC), и Передняя поясная кора (ACC):** Эти области отвечают за "сверху-вниз" контроль, то есть за регуляцию эмоций, оценку рисков, принятие решений и подавление импульсивных реакций миндалины.

- При ПР и САР наблюдается снижение активности PFC.
- При ПТСР снижена активность дорсальной "исполнительной" сети (включая PFC), что приводит к тому, что эти ресурсы перегружаются эмоциональной обработкой, уменьшая когнитивный контроль.
- Меньший объем ростральной ACC предсказывает худший ответ на когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) при ПТСР, так как эта область критична для обучения угасанию страха (экстинкции).

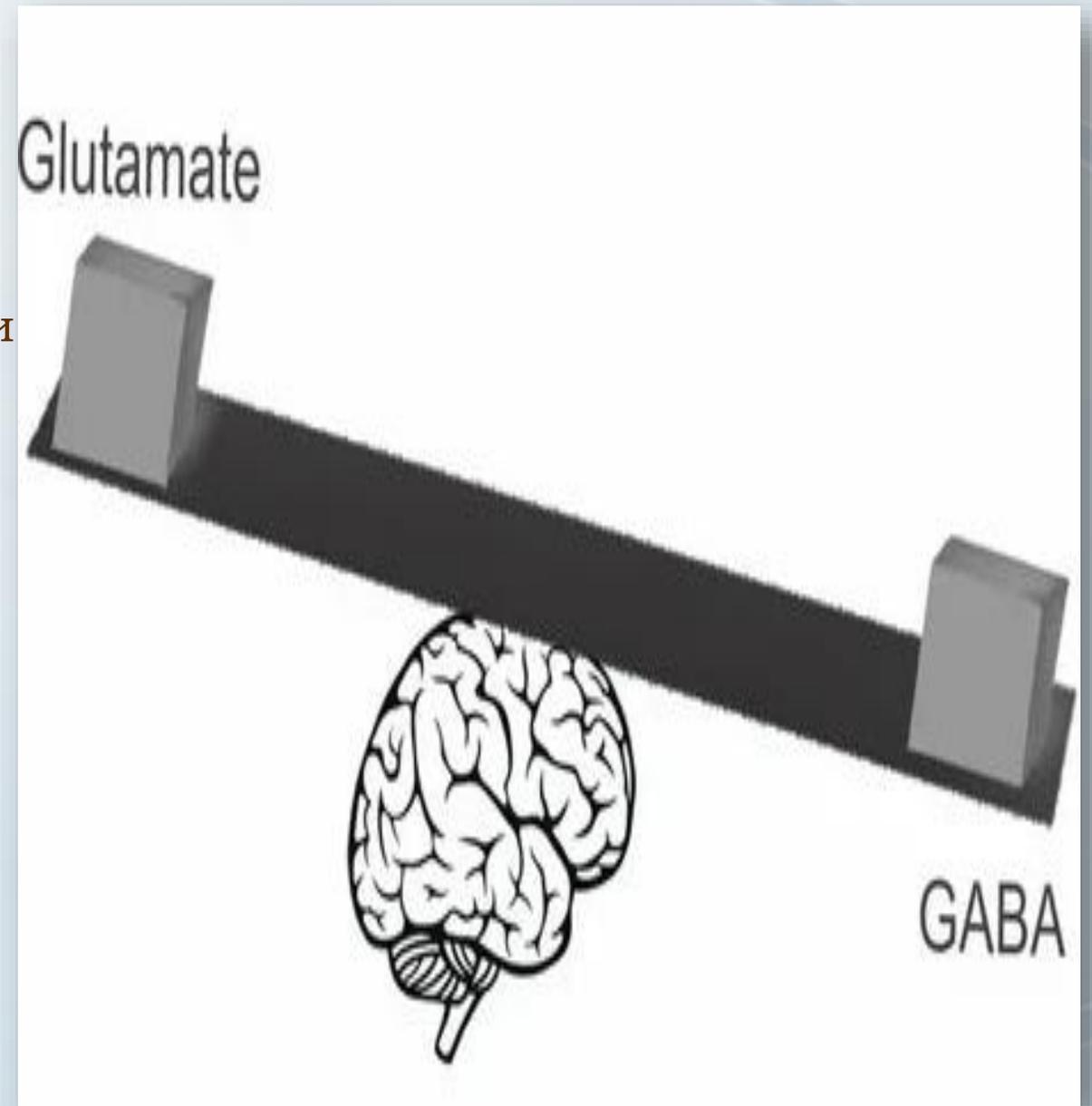




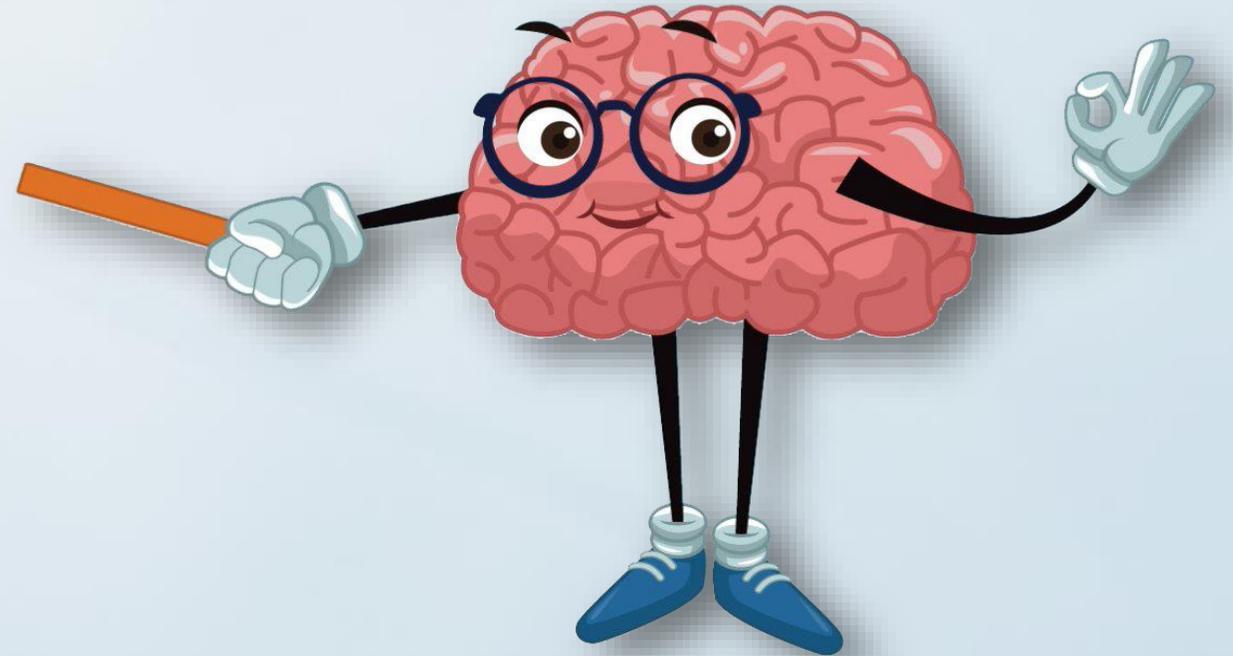
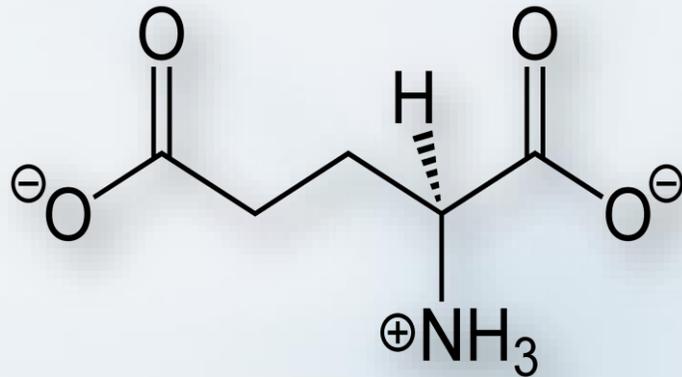
Аминокислотные нейромедиаторы:

• **ГАМК (GABA):** Главный тормозной медиатор. При тревожных расстройствах (особенно ПР и ГТР) наблюдается **снижение ГАМК-ергической передачи**. Это подтверждается снижением концентрации ГАМК в мозге (по данным MRS) и снижением связывания бензодиазепиновых рецепторов (которые усиливают действие ГАМК). Этим объясняется анксиолитический эффект бензодиазепинов.

• **Глутамат:** Главный возбуждающий медиатор. При тревоге наблюдается **повышение глутаматергической передачи**. Агонисты метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR II), которые снижают выброс глутамата, обладают анксиолитическим действием в экспериментах.

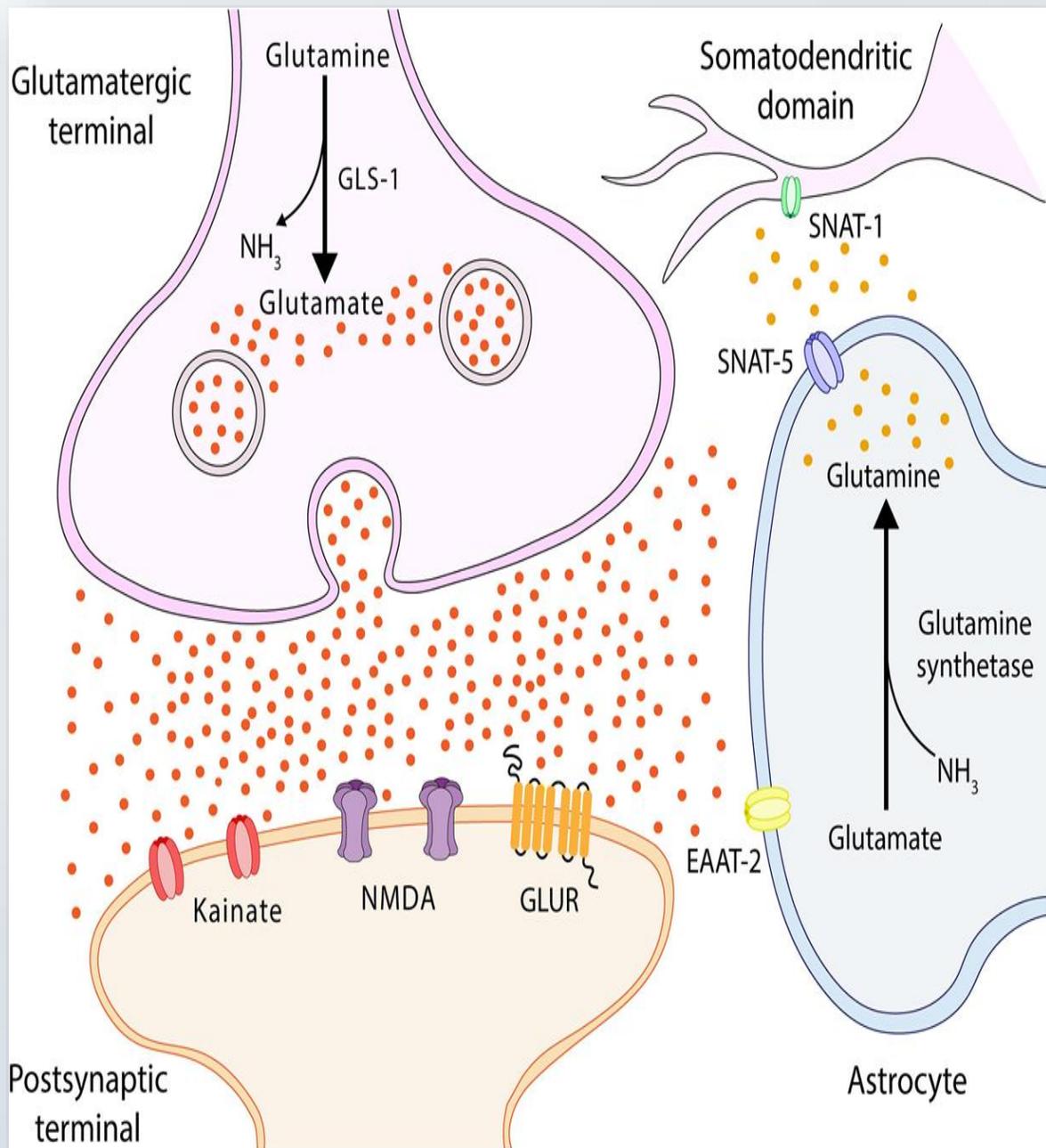


- ✓ Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС и иногда считается “главным переключателем” мозга, поскольку он может возбуждать и включать практически все нейроны ЦНС. Поэтому синтез, метаболизм, рецепторное управление и основные пути глутамата имеют решающее значение для функционирования мозга, в особенности, в когнитивных процессах и синаптической пластичности.



- ✓ Большое число фактов указывает на то, что нарушения глутаматергической нейротрансмиссии играют важную роль в развитии многих психических расстройств, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство (БАР), рекуррентное депрессивное расстройство, зависимости и другие

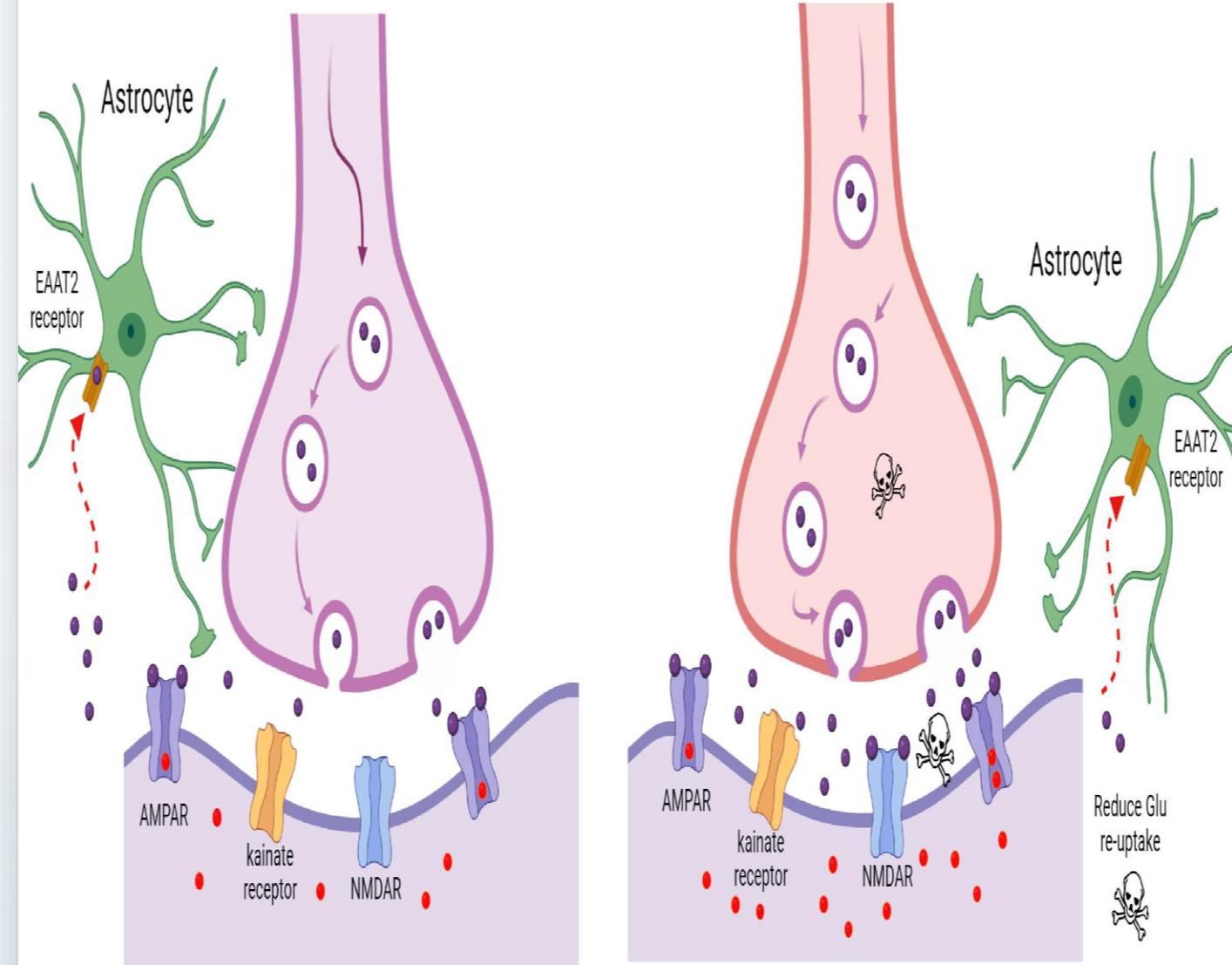
- ✓ Около 60% нейронов в головном мозге, включая все кортикальные пирамидные нейроны и таламические релейные нейроны, используют глутамат в качестве своего основного нейротрансмиттера.



- ✓ Глутамат или глутаминовая кислота синтезируется из глутамина в глии.
- ✓ Когда глутамат высвобождается из синаптических везикул, он взаимодействует с синаптическими рецепторами, а затем переносится в соседнюю глию с помощью насоса обратного захвата (EAAT).
- ✓ После обратного захвата глутамат преобразуется в глутамин внутри глии известным ферментом глутаминсинтетазой.
- ✓ Возможно, что глутамат не просто повторно используется, но скорее превращается в глутамин, с целью его хранения в пуле для использования нейромедиатора.
- ✓ Глутамин высвобождается из глии путем обратного переноса из нее насосом или транспортером (SNAT).

A). Normal synaptic transmission

B). Excitotoxic synaptic transmission



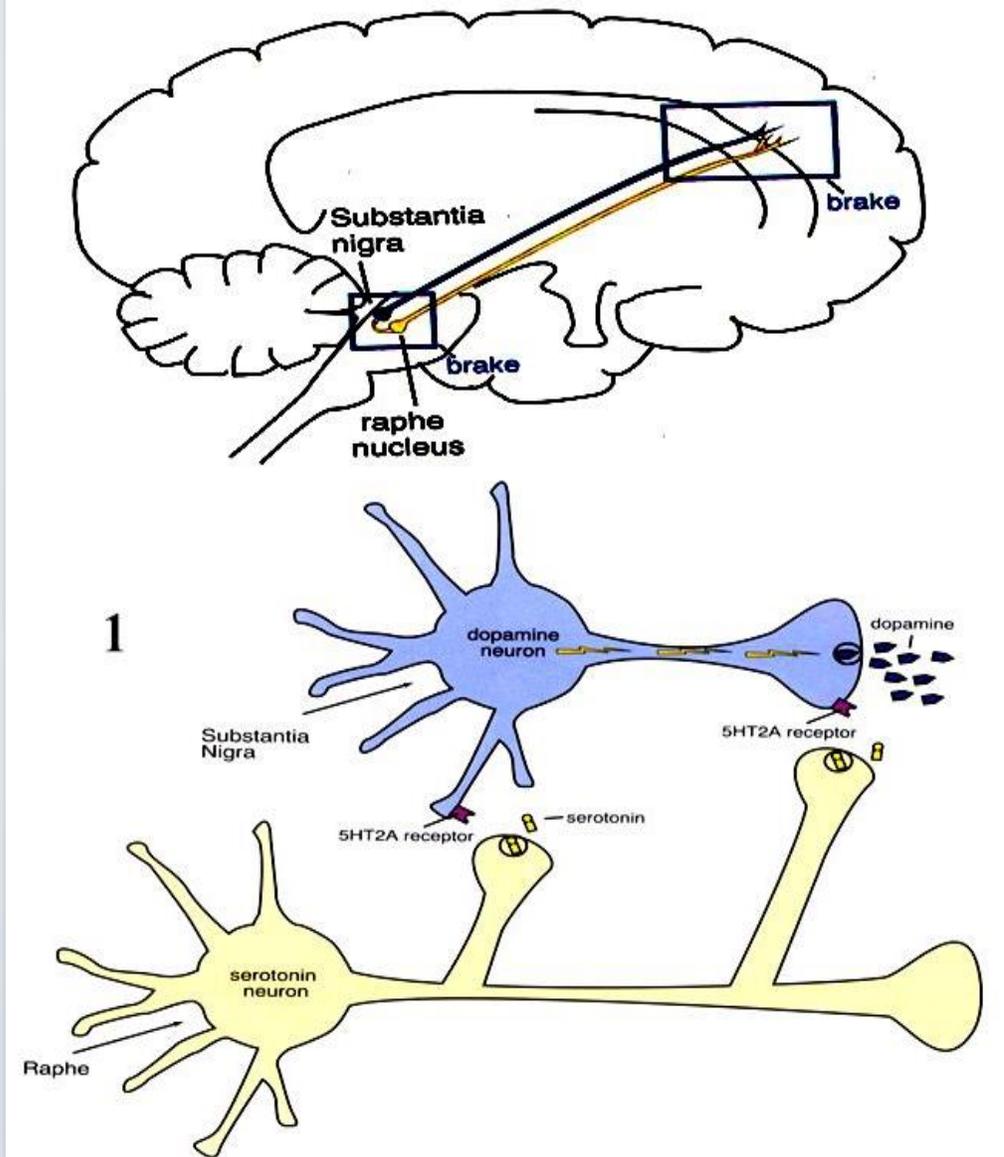
Глутамат длительно и чрезмерно активирует рецепторы, особенно NMDA-рецепторы.

Кальциевая катастрофа: Через открытые NMDA- и другие рецепторы внутрь нейрона устремляется огромное количество ионов кальция (Ca^{2+}).

Запуск гибели клетки: Высокая концентрация кальция внутри нейрона активирует каскад разрушительных процессов:

- Активация разрушительных ферментов (протеазы, липазы, нуклеазы), которые переваривают компоненты клетки изнутри.
- Образование свободных радикалов, повреждающих мембраны и ДНК.
- Нарушение работы митохондрий (энергостанций клетки).
- Запуск программы апоптоза (клеточного самоубийства).

Serotonin-Dopamine Interaction



Связи 5-НТ и DA систем

1. Методы: Вирус бешенства → выявлены прямые моносинаптические связи между:

1. 5-НТ нейронами DRN (ядро шва) → **DA нейронами VTA** (вентральная покрышка).

2. Анатомия:

1. 5-НТ DRN → иннервируют **SNc** (чёрная субстанция), **NAc** (прилежащее ядро), **стриатум**.

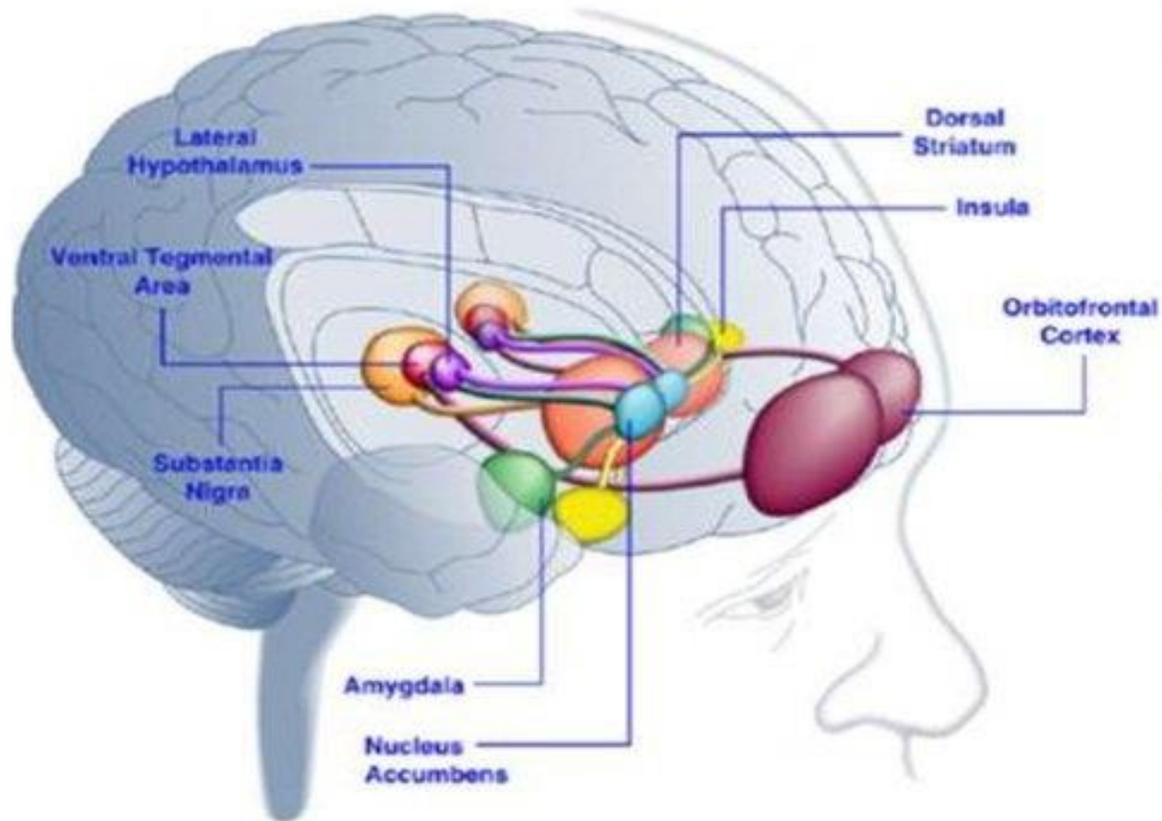
3. Функция:

1. Рецепторы 5-НТ в DA-системе → регулируют высвобождение дофамина.

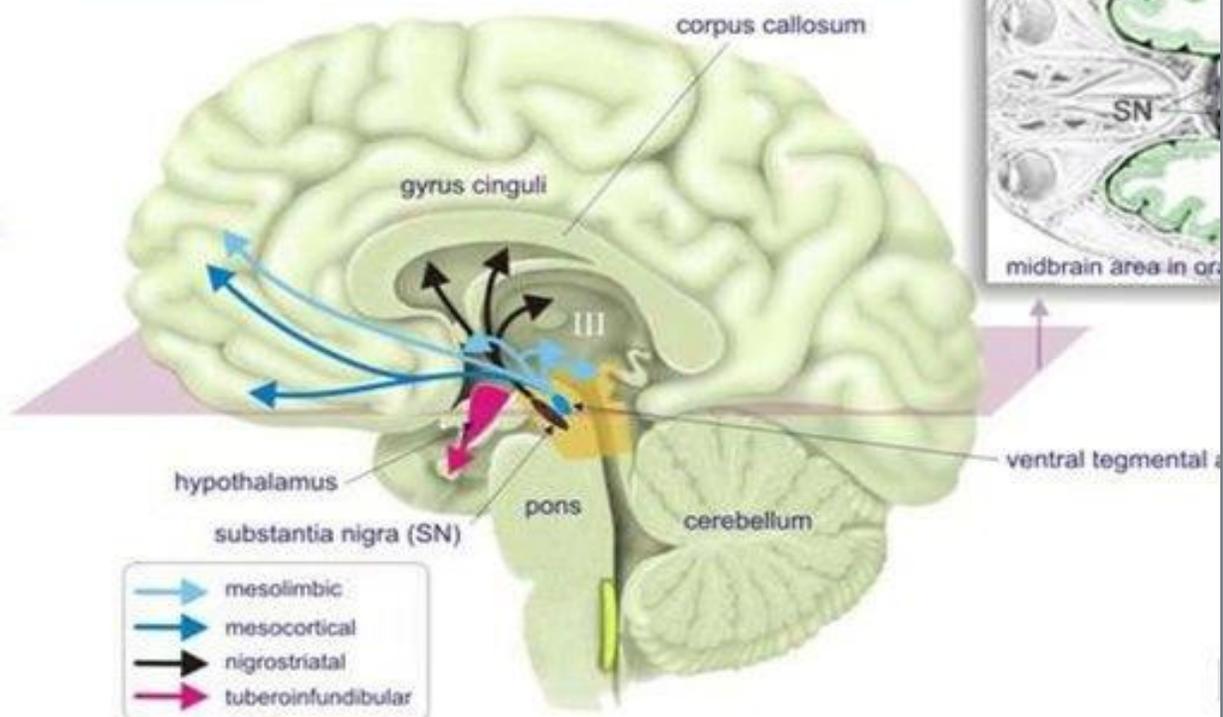
2. Совместное расположение 5-НТ и DA нейронов в DRN → прямое взаимодействие систем.

Итог: Структурная и функциональная интеграция 5-НТ и DA систем лежит в основе регуляции поведения и эмоций.

Система вознаграждения мозга



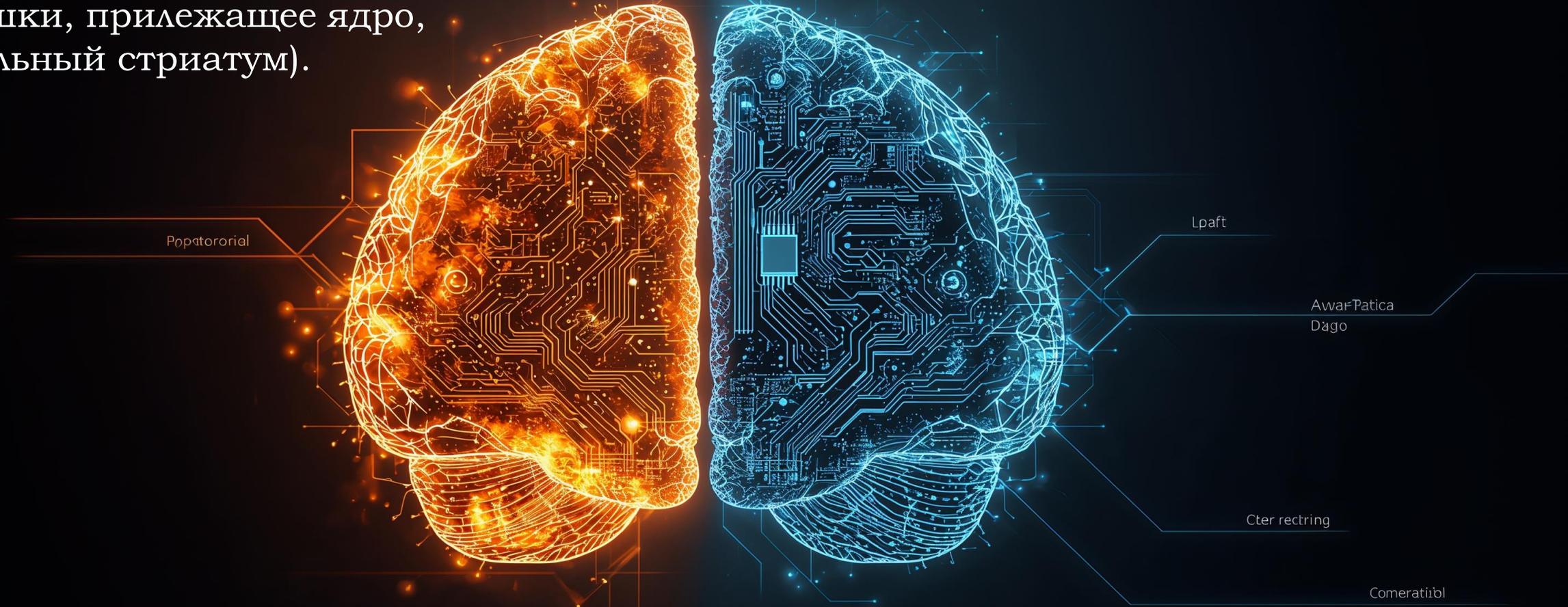
reward circuits employing dopamine



Центральное звено этой системы - дофаминергические нейроны вентральной области покрышки и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (в основном, в его кору), в префронтальную кору и в другие лимбические структуры.

•Ключевую роль играет **мезолимбическая дофаминовая система** (вентральная область покрышки, прилежащее ядро, вентральный стриатум).

•Префронтальная кора (PFC), особенно дорсолатеральная (dlPFC), интегрирует мотивацию и когнитивный контроль.



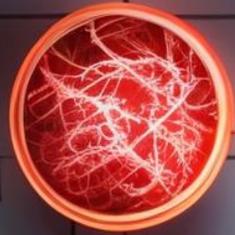
CRP

CRP

Имя пациента	Дата рождения	Пол	Возраст

IL-6

№	Имя пациента	Дата рождения	Пол



IL-

№	Имя пациента	Дата рождения	Пол	Возраст	Вектор	Сред

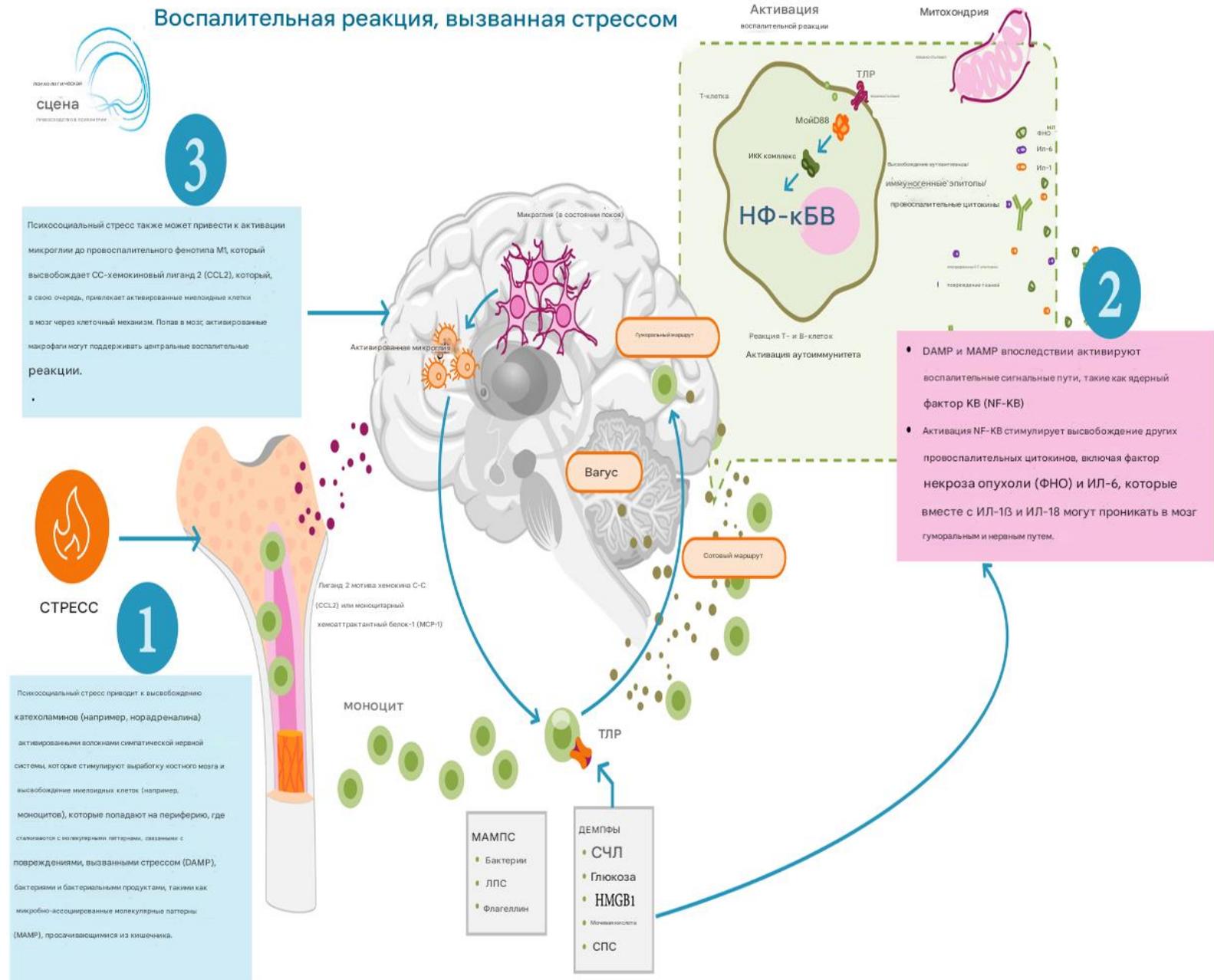
IL-6

Нейровоспаление — ключевой фактор депрессии

- ✓ **Воспалительные процессы в мозге взаимодействуют с тремя основными нейробиологическими механизмами депрессии:**
- ✓ **Снижение уровня серотонина**
- ✓ **Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси**
- ✓ **Нарушение нейрогенеза в гиппокампе**

Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., ... & Camus, V. (2021). Neuroinflammation and depression: A review. *European journal of neuroscience*, 53(1), 151-171.

Изображение взято из открытых источников интернет

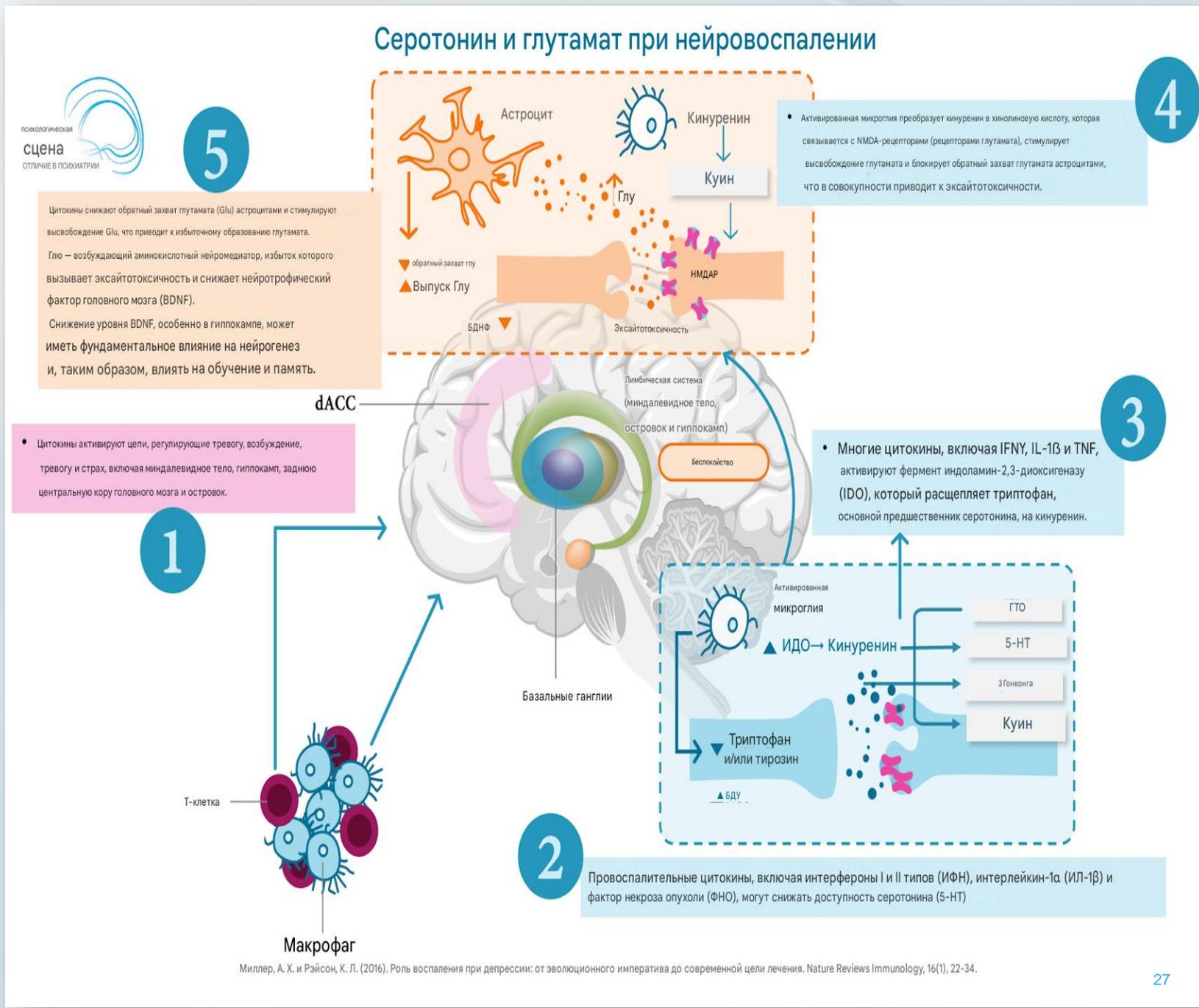


Кинурениновый путь

Воспаление смещает метаболизм триптофана в сторону кинуренинового пути, что приводит к снижению синтеза серотонина и увеличению выработки нейротоксичных метаболитов (например, хинолиновой кислоты), которые активируют глутаматные рецепторы и могут повреждать нейроны.

Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., ... & Camus, V. (2021). Neuroinflammation and depression: A review. *European journal of neuroscience*, 53(1), 151-171.

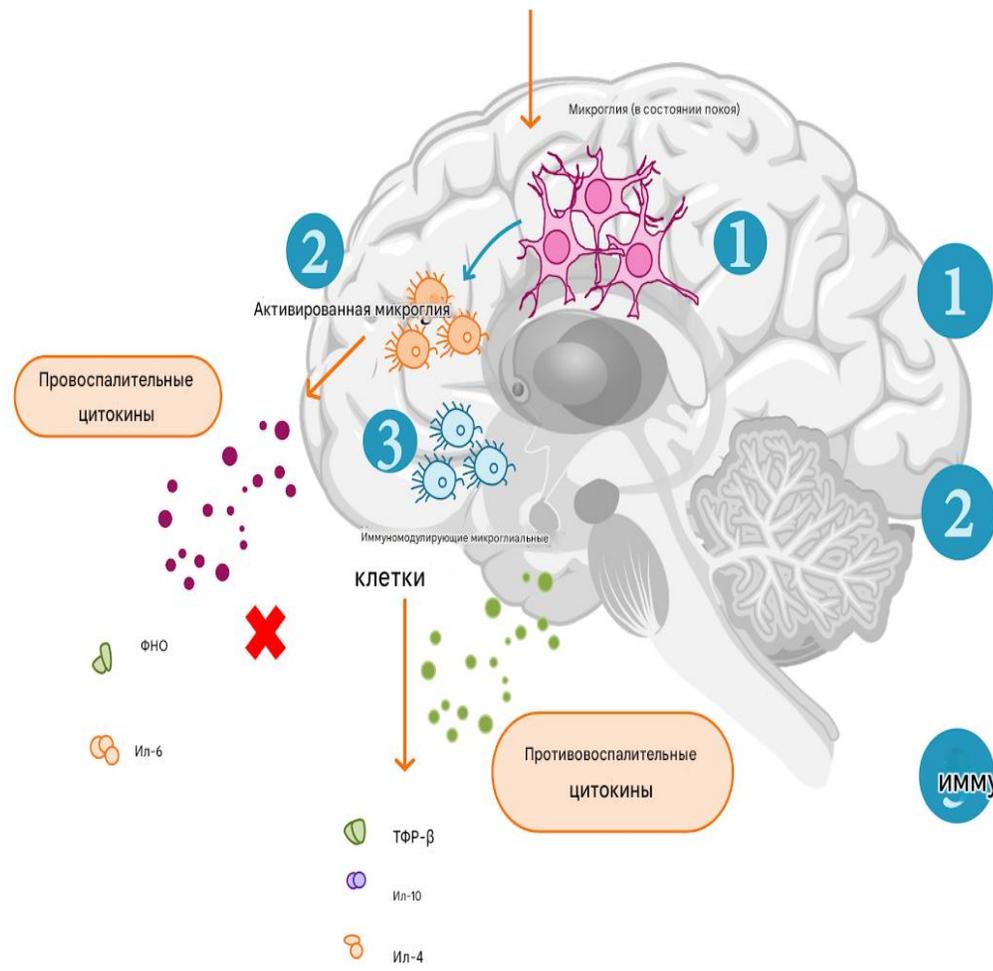
Изображение взято из открытых источников интернет



Микроглия как ключевые модуляторы нейрогенеза



СТРЕСС/ТРАВМА/ИНФЕКЦИЯ



1 В нормальном состоянии покоя микроглия баланс смещается в сторону нейрогенеза.

2 Однако при активации в результате стресса, инфекции, травмы и т. д. высвобождаются провоспалительные цитокины, что усиливает глиогенез за счет нейрогенеза.

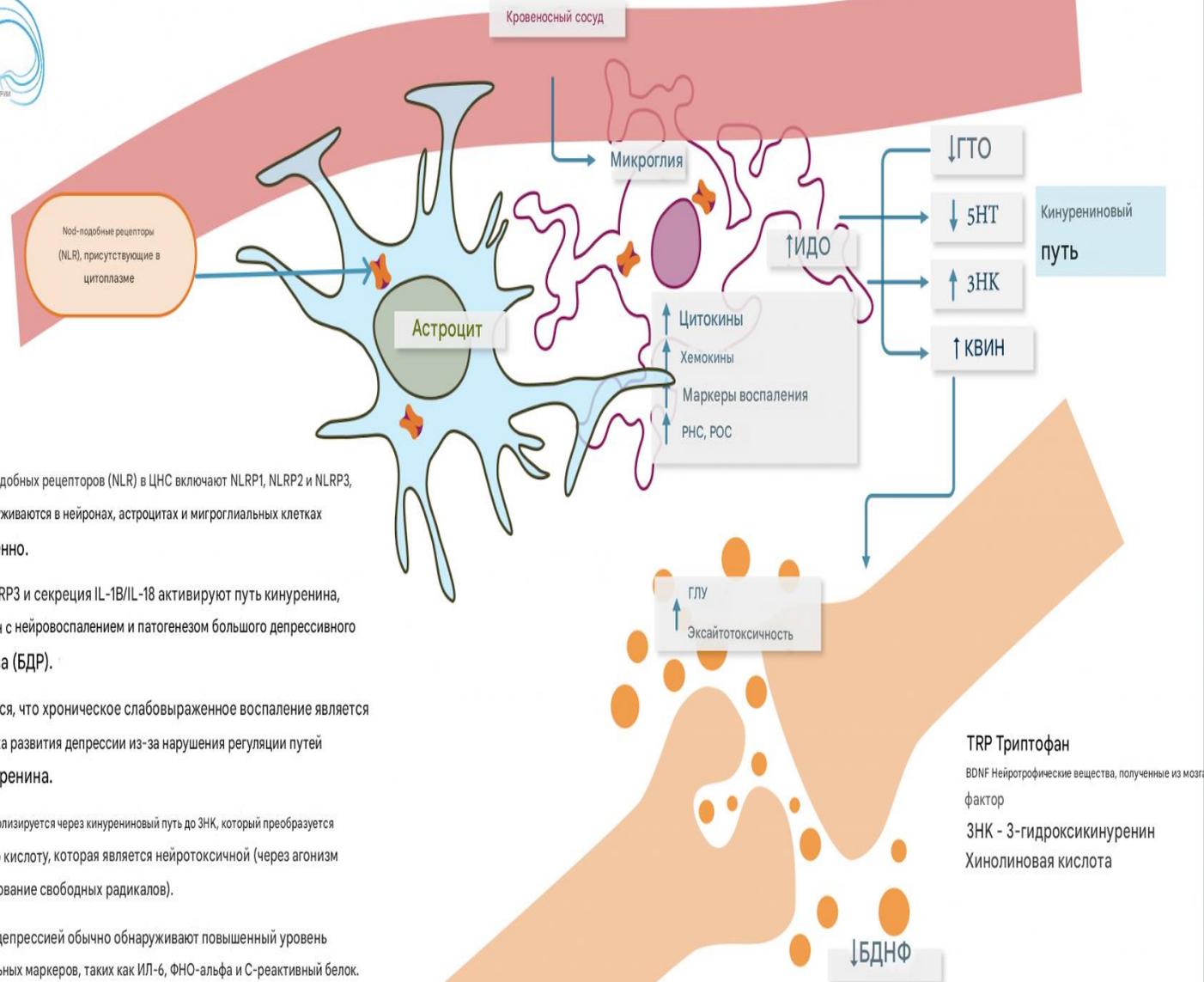
3 На следующем этапе микроглия достигает иммуномодулирующего состояния 3-го порядка, при котором высвобождаются противовоспалительные цитокины, и баланс снова смещается в пользу нейрогенеза.

Шохаиб, Б., Диаб, М., Ахмед, М., и Нг, Д. (2018). Факторы, влияющие на нейрогенез у взрослых, как потенциальная терапия. Трансляционная нейродегенерация, 7, 4.

- Астроциты образуют собственные сложные сети и взаимодействуют с синапсами.
- Они регулируют синаптическую передачу, высвобождая «глиотрансмиттеры» (например, глутамат).
- Контролируют местный кровоток и энергообеспечение нейронов.
- Формируют оболочку вокруг синапсов, изолируя их.
- Общаются друг с другом посредством кальциевых волн, координируя активность нейронных ансамблей.

Kaczmarek, B. L. (2020). Current views on neuroplasticity: what is new and what is old?. Acta neuropsychologica, 18(1), 1-14.

Нейровоспалительная реакция – микроглия и астроциты



- Подтипы Nod-подобных рецепторов (NLR) в ЦНС включают NLRP1, NLRP2 и NLRP3, которые обнаруживаются в нейронах, астроцитах и микроглиальных клетках соответственно.
- Активация NLRP3 и секреция IL-1β/IL-18 активируют путь кинуренина, который связан с нейровоспалением и патогенезом большого депрессивного расстройства (БДР).
- Предполагается, что хроническое слабовыраженное воспаление является фактором риска развития депрессии из-за нарушения регуляции путей BDNF и кинуренина.
- Триптофан метаболизируется через кинурениновый путь до ЗНК, который преобразуется в хинолиновую кислоту, которая является нейротоксичной (через агонизм NMDA и образование свободных радикалов).
- У пациентов с депрессией обычно обнаруживают повышенный уровень провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, ФНО-альфа и С-реактивный белок.

Миллер А.Х., Малетин В. и Райсон К.Л. (2009). Биологическая психиатрия 65(9): 732-741.

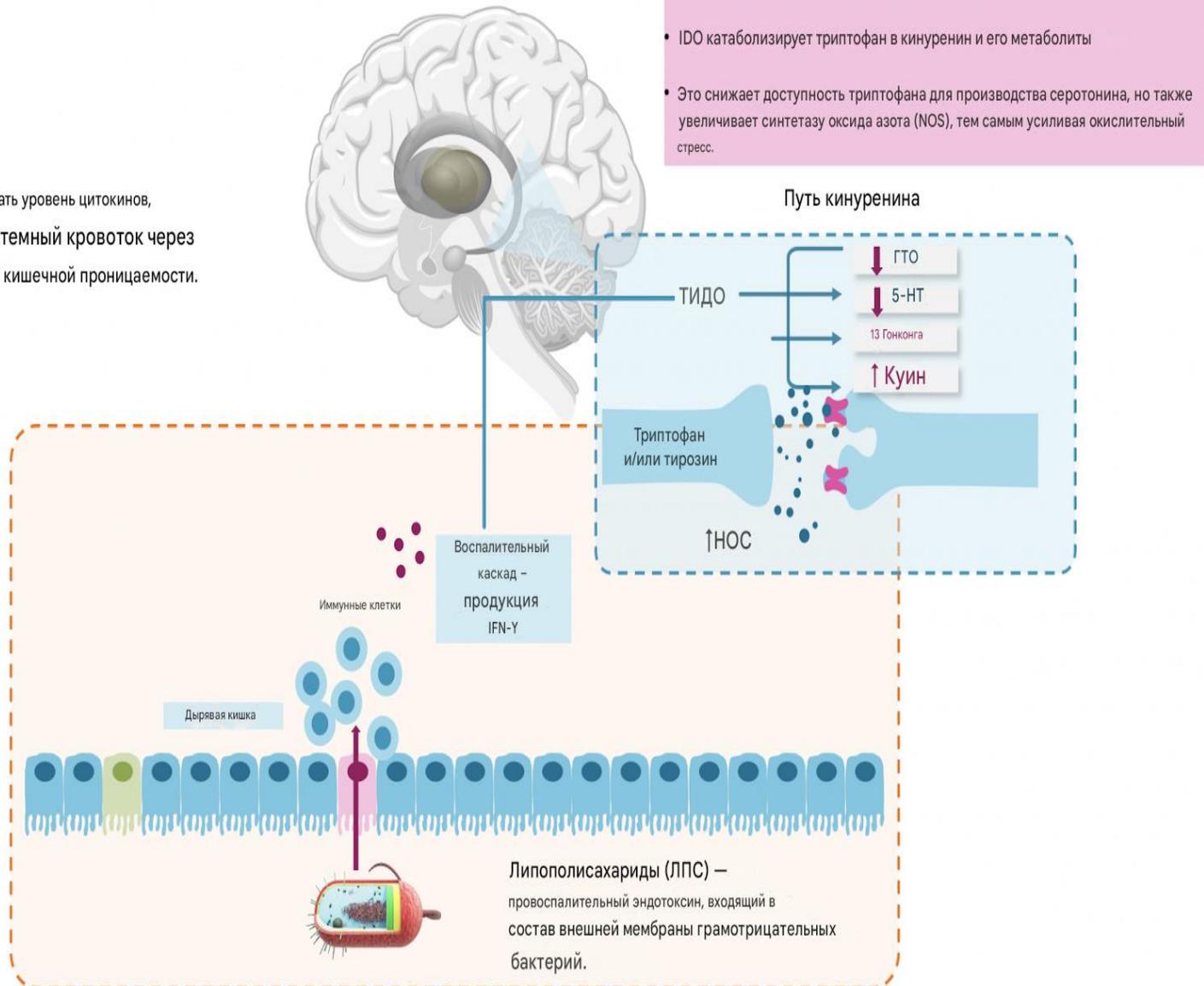
Роль микроглии и астроцитов

Активация микроглии (клеток иммунной системы мозга) и астроцитов под влиянием хронического стресса или воспаления приводит к выбросу провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α), что усугубляет депрессивное состояние.

RUS2376060 (v1.0)



Пробиотики могут снижать уровень цитокинов, поступающих в системный кровоток через синдром повышенной кишечной проницаемости.



Взаимодействие с НРА-осью

Хронический стресс и воспаление нарушают работу НРА-оси, что ведёт к избытку кортизола. В некоторых случаях глюкокортикоиды могут усиливать воспаление, а не подавлять его.

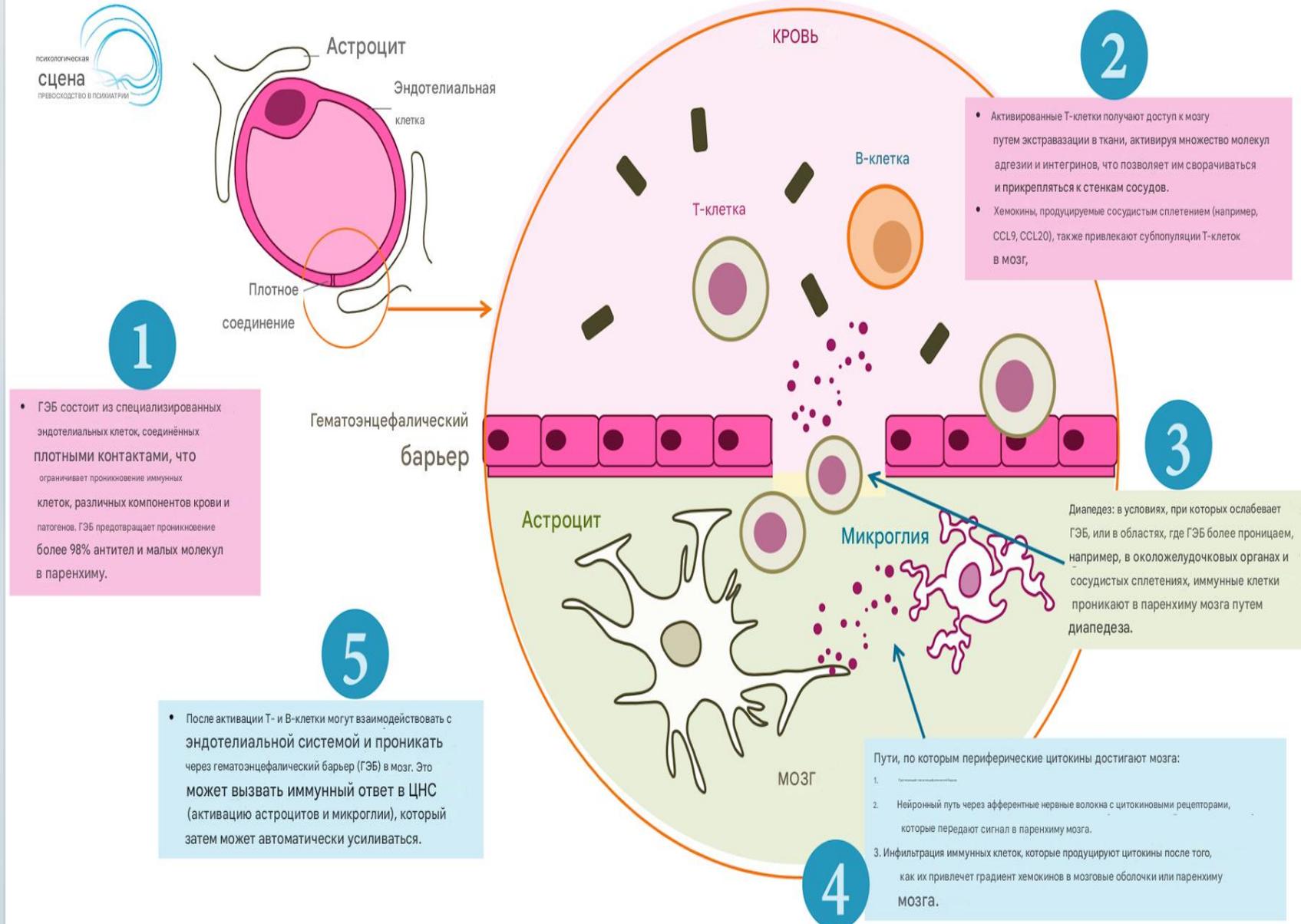
Периферическое воспаление и мозг

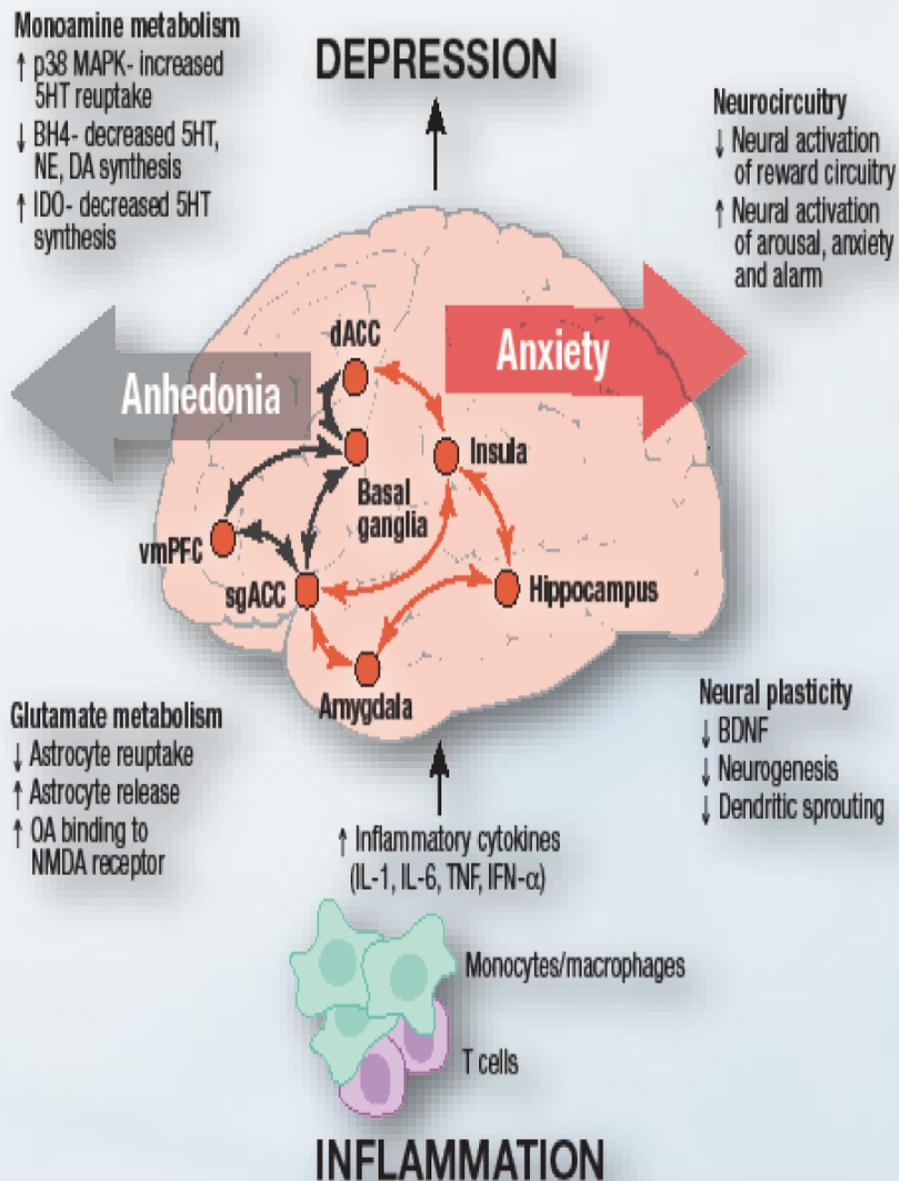
Системное воспаление (например, при аутоиммунных заболеваниях, ожирении, диабете) может проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать нейровоспаление, что объясняет коморбидность депрессии с соматическими заболеваниями.

Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., Camus, V. (2021). Neuroinflammation and depression: A review. *European journal of neuroscience*, 53(1), 151-171.

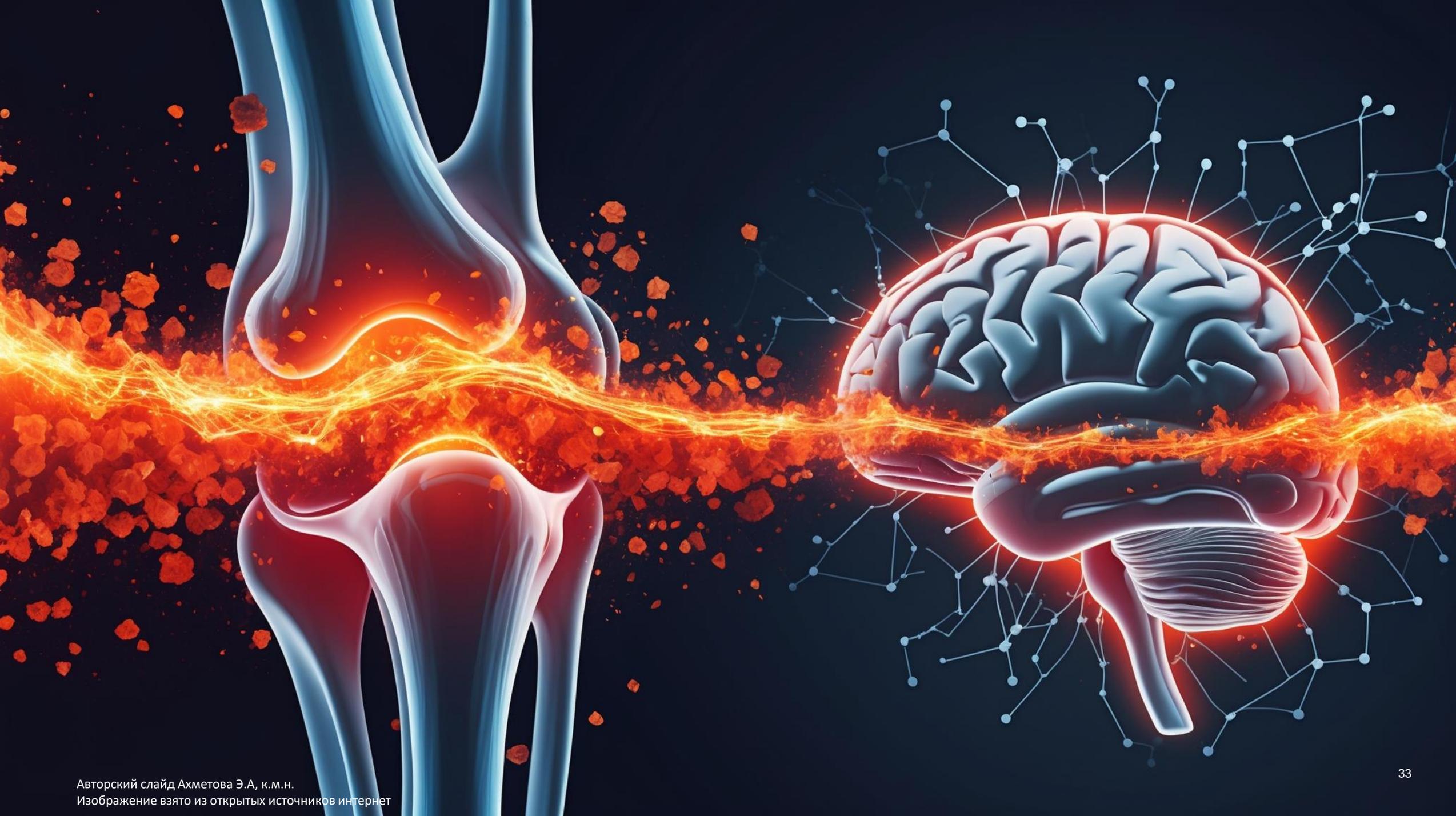
Изображение взято из открытых источников интернет

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и нейровоспаление



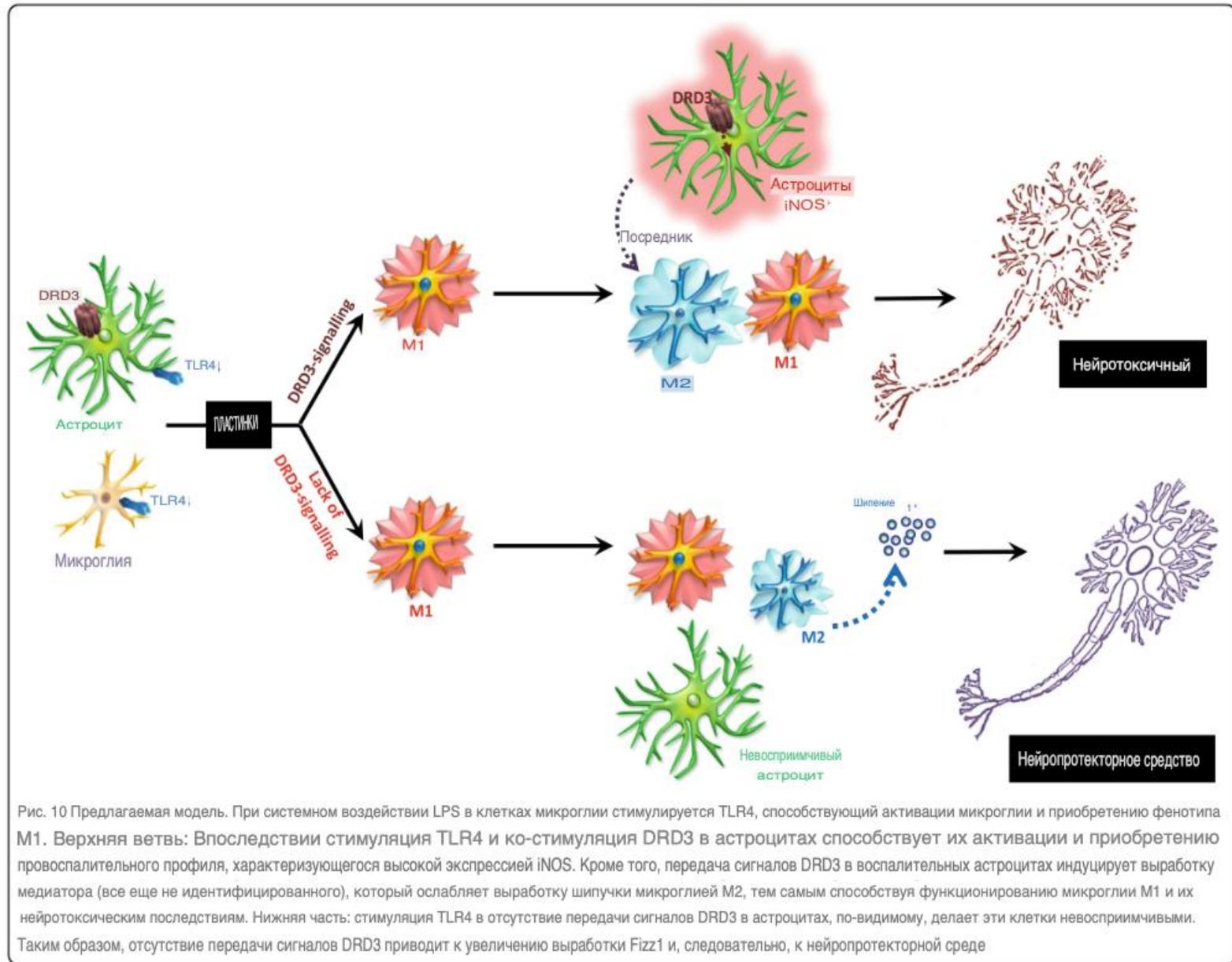


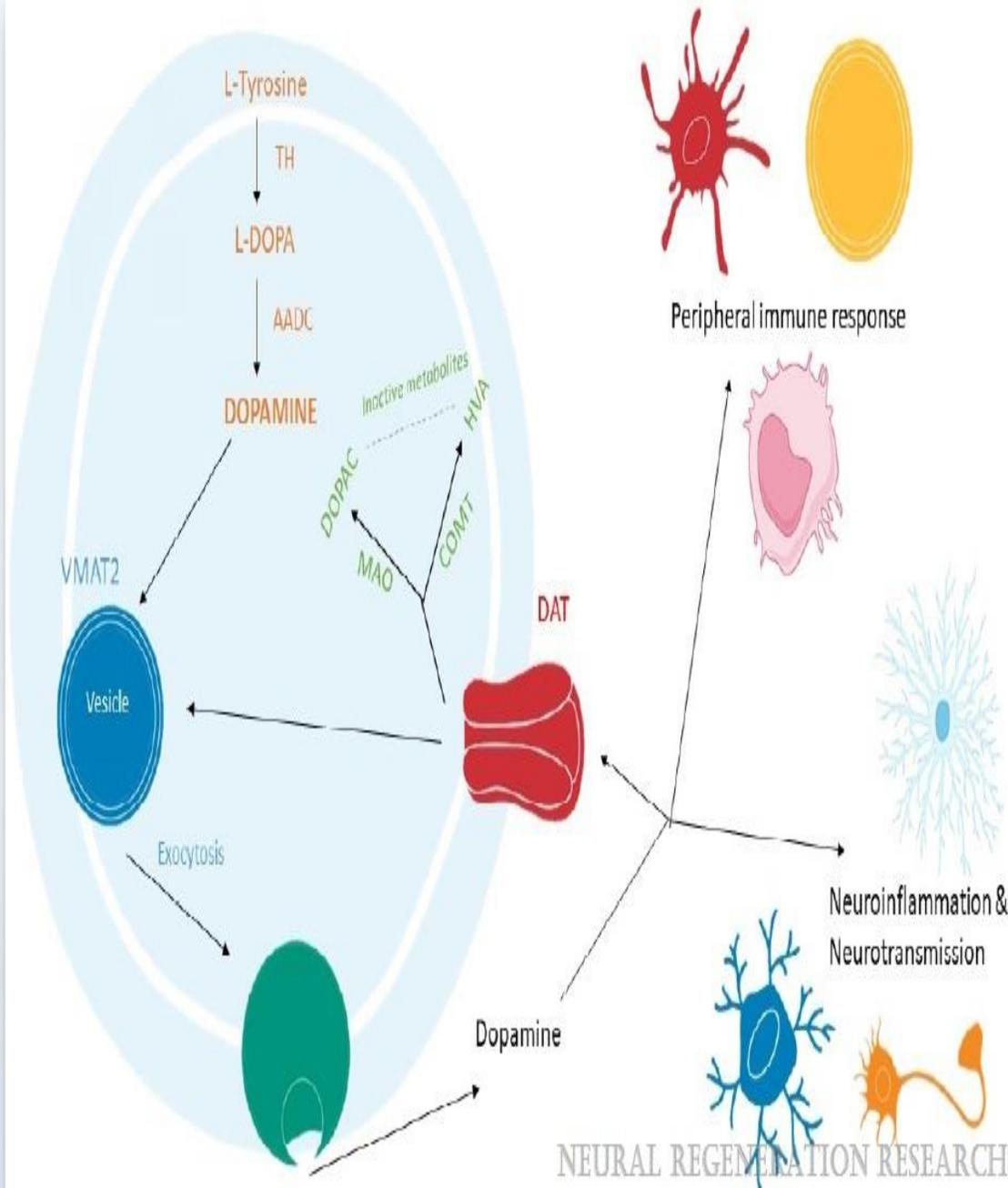
- **Высказано предположение, что глюкокортикоидный гормон и цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО)- α , связаны с большой депрессией у людей и животных.**
- **Анализ метаданных показал, что повышение уровня IL-1 β , IL-6 и TNF- α в периферической крови является надежным биомаркером депрессии, хотя некоторые аспекты до сих пор остаются дискуссионными. Действительно, как подкожное, так и внутримышечное введение интерферона (IFN)- α может вызывать у людей симптомы, подобные депрессии, а внутрибрюшинное (ip) введение IL-1 β или TNF- α вызывает поведение, подобное депрессии у животных.**





TLR представляет собой ряд клеточных рецепторов, экспрессируемых в нейронах, глиальных клетках и неспецифических иммунных клетках, и играет важную роль в распознавании иммунной системой бактериальных липополисахаридов. Кишечные микробы активируют TLR, что, в свою очередь, способствует высвобождению ряда цитокинов (например, IL-1, IL-6, TNF-α и т. д.), которые могут пересекать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), тем самым влияя на функцию ЦНС.





Синтез дофамина (DA)

1. Биохимический путь:

1. DA образуется из L-тирозина в два этапа: гидроксирование (тирозингидроксилаза → L-ДОФА) и декарбоксилирование (→ DA).

DA в иммунных клетках

2. Исследования:

2. Т-лимфоциты и дендритные клетки синтезируют DA (Qiu et al., 2005; Pacheco et al., 2009).
3. Добавление L-тирозина и L-ДОФА в культуру лимфоцитов повышает уровень катехоламинов (Musso et al., 1996).

Роль глиальных клеток

3. Ключевые данные:

3. Астроциты и микроглия синтезируют DA (Redell & Dash, 2007; Mastroeni et al., 2009 и др.).
4. **Функция:** Поддержание уровня DA в норме и при патологиях.
5. Пример: Стриатальные астроциты накапливают L-ДОФА, усиливая защиту нейронов (Asanuma & Miyazaki, 2016).

Выводы

- Глиальные клетки регулируют DA-гомеостаз, что важно для терапии нейродегенеративных заболеваний.

Когнитивные нарушения при зависимости:

1. Нейровоспаление (путь NF-κB)

- 1. Триггеры:** Наркотики → активация TLR4/MyD88 → фосфорилирование NF-κB → выброс провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α).
- 2. Эффект:** Избыток цитокинов → снижение памяти, внимания.
- 3. Гипотеза:** NF-κB имеет **обратный U-образный эффект** – как гипер-, так и гипоактивность ухудшают когницию.

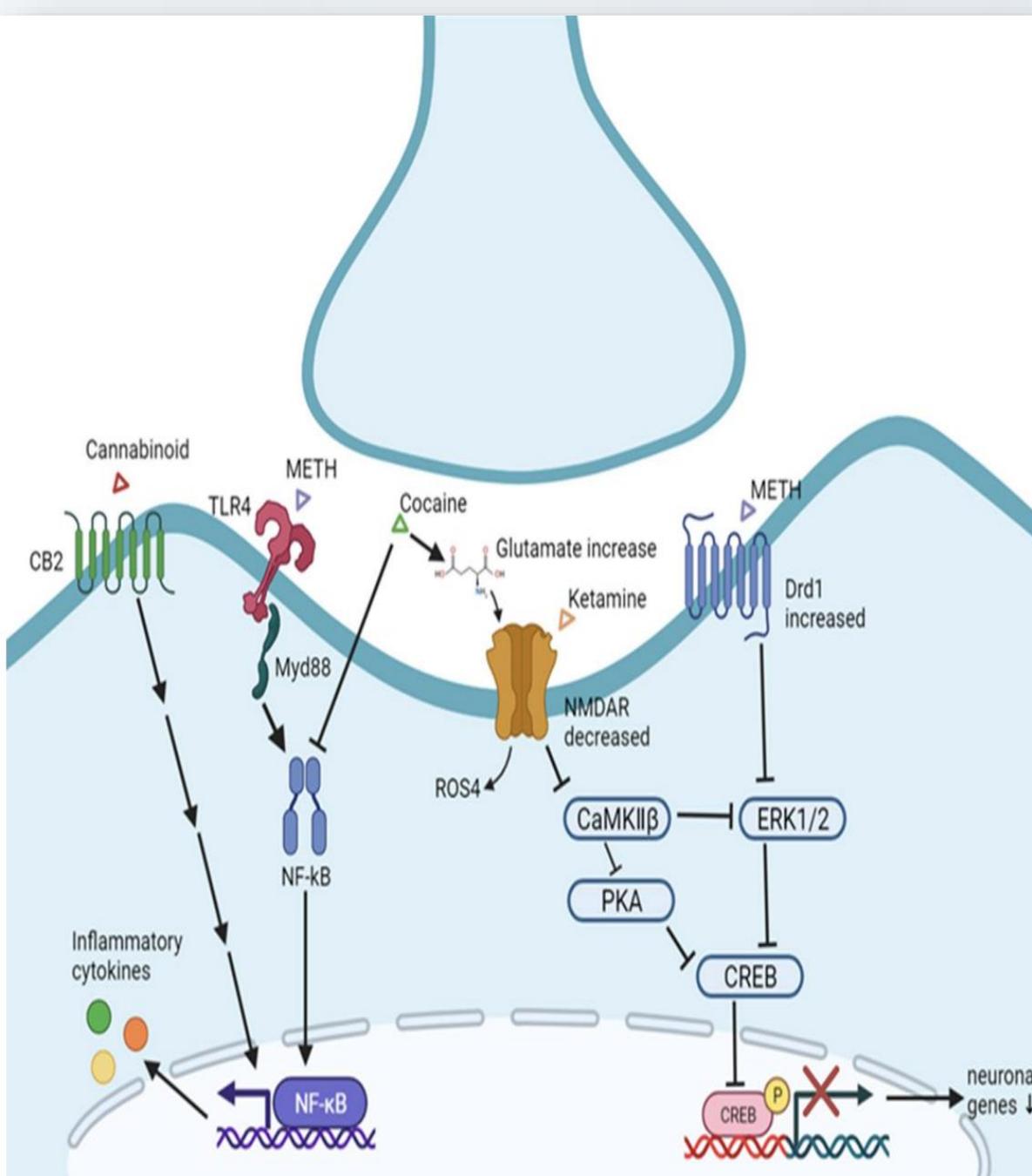
2. Дисфункция пути CREB

1. Нарушения:

1. Метамфетамин → ↑ Drd1 → блокировка фосфорилирования ERK1/2, PKA → ↓ активность CREB.
2. Кетамин → ↓ NMDA-рецепторы → ↓ фосфорилирование CaMKIIβ, CREB.

2. Итог: Нарушение нейрогенеза → когнитивный дефицит.

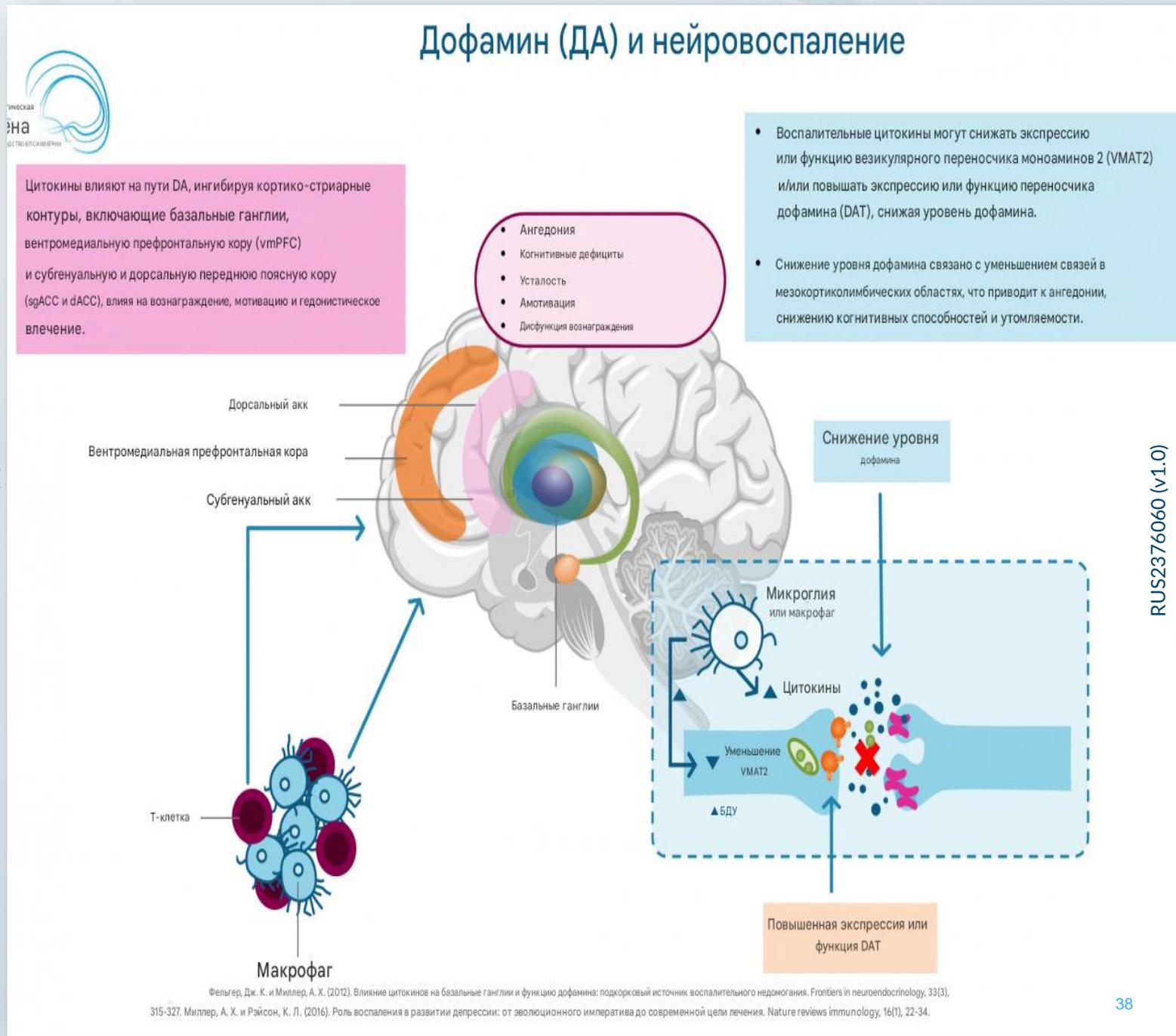
Вывод: Ключевые мишени – NF-κB и CREB. Оптимизация их активности может стать основой лечения когнитивных расстройств при зависимости.

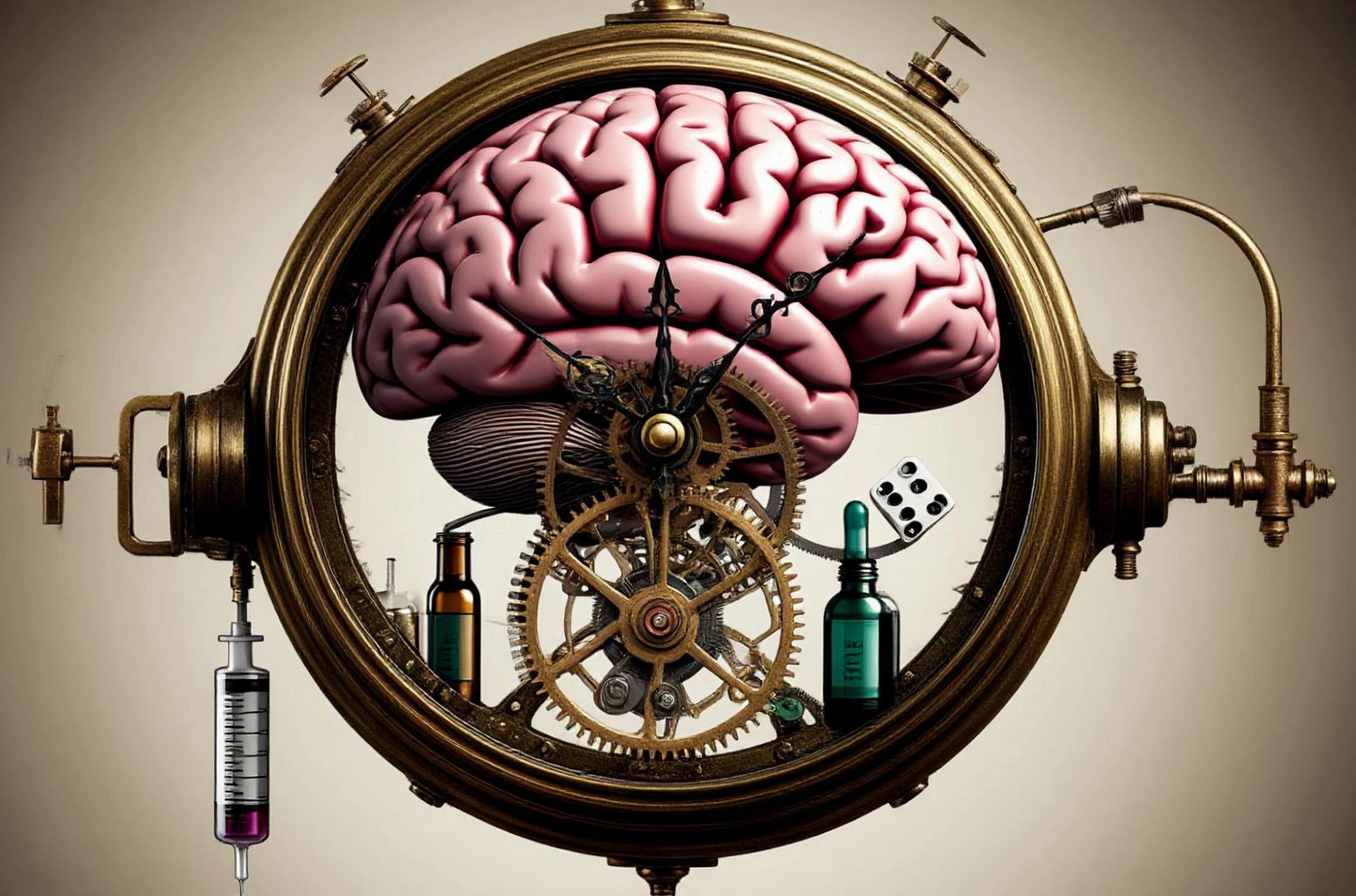


Повреждение структур мозга: Воспаление приводит к гиперактивации микроглии (иммунных клеток мозга) и эксайтотоксичности (избытку глутамата), что вызывает атрофию и нарушение связей в ключевых зонах "системы вознаграждения" — префронтальной коре, базальных ганглиях и лимбической системе.

Результат: Функциональное и структурное повреждение этих областей приводит к **сбою в обработке вознаграждения**, что клинически проявляется как ангедония — общий знаменатель усталости, депрессии и боли.

Heitmann, H., Andlauer, T. F., Korn, T., Mühlau, M., Henningsen, P., Hemmer, B., & Ploner, M. (2022). Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: how neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Multiple Sclerosis Journal*, 28(7), 1020-1027.
Изображение взято из открытых источников интернет







In Heric ng read. Acnm

CRP

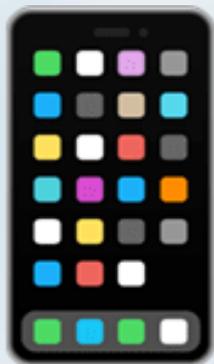
I6 IL6

СМЕЩЕНИЕ	ДЕФОРС	НЕИВАИ	НЕИВЛБД	СРМГ	ТИОР	rnoipenthangs	HMEH hontomebrng	Atodiernteny: F barkleornth
С ПИИ А 3420,5	1 000.520	200.510	6 2000	15 X	215 210	8600	6600	000
С ПИИ В 3000,5	2 300.400	300	6 000	12 X	210	2800	000	000
С ПИИ Г 2000,5	3 500.300	400	6 000	10 X	200	3000	000	000
С ПИИ Д 1000,5	4 800.200	500	6 000	8 X	190	3100	000	000
С ПИИ Е 500,5	5 200.100	600	6 000	6 X	180	3200	000	000
С ПИИ Ж 0,5	6 300.000	700	6 000	4 X	170	3300	000	000

Неделя 1-2 (50 -100 мг)



Неделя 3-4 (150 мг)



Месяц 2-3 (150 мг)



Ахметова Эльвина Аслямовна
AEA1202@yandex.ru
89177963362



Ссылка на страницу эксперта + qr-код