

**Abstract.** Psoriasis (psoriasis vulgaris) is a genetically determined chronic autoimmune polysystemic disease of multifactor nature, characterized by the benign epidermal hyperproliferation of epidermal cells, a violation of the keratinization process against the background of inflammatory reactions in the dermis, as well as lesions of the nails, joints and scalp. Often characterized by severe clinical course and involvement of musculoskeletal system and internal organs in pathological process with corresponding morphological and functional changes. Psoriasis is found worldwide but the prevalence varies among different ethnic groups. While the share of this pathology in the overall structure of skin diseases reaches from 1% – to 40%, according to various authors. However, despite the widespread of psoriasis and the large number of works on this problem, there is still no unified view of the pathogenesis of this dermatosis.

Recently, there has been a tendency of growth of psoriatic disease and obesity in the pathogenesis of which a significant role is assigned to systemic inflammation and macrophages. According to the research, it was found that the general link of the pathogenesis of obesity and psoriasis is systemic inflammation, which manifests itself in the increased number of macrophages producing a large number of proinflammatory cytokines. Thus, obesity and inflammation causes a vicious circle of cause-and-effect relationships. Yes, obesity provokes inflammation, and inflammation, in turn, increases obesity and prevents weight loss. The close relationship between psoriasis and obesity is extremely important in the selection of personalized therapy for each particular patient.

Therefore, the goal of further research is a more in-depth study of the comorbidity of psoriatic disease, which will reveal new targets for the treatment of this dermatosis.

**Key words:** psoriasis, obesity, pathogenesis, systemic inflammation.

*Рецензент – проф. Дудченко М. О.  
Стаття надійшла 28.05.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-38-44

УДК 616.89-008-039.12-06:616.45-001.1/3:615.2/3

*Животовська Л. В., Бойко Д. І., Сокіл А. А., Погорілко О. В., Волошин В. А.*

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

[bojko998@gmail.com](mailto:bojko998@gmail.com)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом науково-дослідної теми «Клініко-психопатологічні дослідження та оптимізація лікувальних і реабілітаційно-профілактичних заходів за умов різних психічних розладів з урахуванням геліометеофакторів та біологічних ритмів» (№ державної реєстрації 0115U000839).

**Вступ.** Посттравматичні стресові розлади (ПТСР), розвиток яких провокується різними надзвичайними ситуаціями – найбільш досліджуване і, певно, найпоширеніше психічне порушення, котре має місце безпосередньо після травматичних подій і катастроф різного походження. Проте має місце певна невизначеність з приводу діагностики і лікування посттравматичних порушень [1].

Сьогодні населення України масово перебуває під впливом потенційно травматичних подій, пов'язаних з Революцією Гідності, анексуванням Автономної Республіки Крим та вкрай тяжким становищем на Сході України. Захворюваність військовослужбовців, учасників бойових дій, які перебували на лікуванні у закладах охорони здоров'я впродовж останніх років, на розлади психіки через реакцію на тяжкий стрес та розлади адаптації, склала 26,7% від загальної захворюваності усього населення. За результатами вивчення структури посттравматичних психічних порушень у військовослужбовців, учасників бойових дій, визначено, що найбільшу питому частку (70,9%) займає ПТСР [2].

Психофізіологія ПТСР полягає в тому, що ПТСР є соматичним переживанням. Вкрай інтенсивні слухові, зорові, тактильні та смакові стимули, що діють одночасно, першочергово можуть викликати по-

рушення здатності мозку інтегрувати їх в змістовне переживання, тобто, побудова історії травми, яка б інтегрувала травму і «Я» та поєднувала травму з попередньою структурою. Зазвичай беруть участь всі структури мозку: стовбур, гіпоталамус, лімбічна система і неокортекс. Важливо, що нейрони здатні до безперервної фізичної зміни [3].

Існують, як мінімум, чотири психобіологічні відхилення при ПТСР: психобіологічні ефекти (надмірні вегетативні реакції на стимули, що нагадують про травму, надмірне збудження у відповідь на сильний, але нейтральний стимул (втрата здатності розмежовувати стимули), нейрогормональні ефекти (підвищення рівня катехоламінів (норадреналін), зниження рівня глюкокортикоїдів, зниження серотонінергічної активності, посилена опіоїдна відповідь на стимули, що нагадують про травму), нейроанатомічні ефекти (зменшення об'єму гіпокампу, активація мигдалеподібного тіла, яке бере участь в оцінці емоційного значення отриманих стимулів, і кори зорової ділянки правої півкулі під час флеш-беків, зниження активності поля Брока під час флеш-беків (можливо, це пояснює чому пацієнтам з ПТСР важко висловитися про переживання), виражена правопівкульна асиметрія) [4].

При лікуванні ПТСР перевага надається психотерапії, тоді як фармакотерапія розглядається як вторинна та має застосовуватись при наявності наступних показань: пацієнт не бажає проходити лікування за допомогою психотерапії, пацієнт не досить стабільний для залучення до психотерапії (ауто/гетероагресивна поведінка), пацієнт не отримав задовільних результатів від лікування психотерапією,

пацієнт має велику кількість дисоціативних симптомів, які можуть значно посилитися при застосуванні психотерапії [5].

У випадках, коли фармакологічне втручання розглядається в якості лікування для дорослих з ПТСР, перевагу надають СІЗЗС як терапії першої лінії (значну доказову базу мають пароксетин та сертралін), або інгібіторам зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Інші антидепресанти нового покоління (міртазапін) і трициклічні антидепресанти розглядаються як препарати другої лінії. У випадках, коли симптоми не реагують адекватно на фармакотерапію в якості додаткового препарату застосовуються атипичні антипсихотики (рисперидон, оланзапін, кветіапін), в комбінованій терапії можливе використання протисудомних засобів (топірамат, вальпроєва кислота, ламотриджин, прегабалін, буспірон, тразодон) [6,7,8]. Згідно результатів останніх досліджень, використання бензодіазепінів у лікуванні ПТСР є недоцільним, а в окремих випадках може навіть ускладнити одужання [9].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Сучасними дослідниками активно вивчаються можливості нових схем лікування ПТСР, серед яких використання в якості моно- або у комплексі із психотерапією МДМА, D-циклосерина, канабідіола, кетаміна та нейропептида Y.

**МДМА.** МДМА (MDMA, Метилендіоксиметамфетамін) – психоактивна речовина, що сприяє вивільненню серотоніну, норадреналіну і дофаміну шляхом модифікації мембранних білків-транспортів, інгібування зворотного захоплення в мезолімбокортикальній системі та стимуляції нейрогормонального впливу окситоцину, кортизолу, пролактину і вазопресину. Динамічна взаємодія цих нейротрансмітерів і гормонів спричиняє низку опосередкованих ефектів, які посилюють аспекти терапії, такі як збільшення інтроспекції та підтримка терапевтичного альянсу [10].

Клінічні спостереження просоціальних ефектів МДМА свідчать про те, що посилені терапевтичні відносини під час МДМА-психотерапії є ознакою позитивних результатів, крім того, оскільки МДМА потенціює вивільнення моноамінів, а психотерапія залежить від обробки травматичних спогадів, МДМА може зменшити симптоми ПТСР шляхом змін реконсолідації пам'яті або полегшення процесу екстинції страху. Не зважаючи на те, що реконсолідація пам'яті та екстинція страху мають різний нейрофізіологічний механізм, МДМА-психотерапія теоретично може впливати на обидва [11].

Термін реконсолідація пам'яті, описує тип нейропластичності, при якому певні спогади реактивуються, дестабілізуються і потім доповнюються додатковою інформацією. На певний проміжок часу викликані спогади можуть набувати лабільного стану, доступного для оновлення та реконсолідації за рахунок білоксинтетичних процесів [12].

Дослідження у здорових людей показали, що МДМА опосередковує обробку емоційної пам'яті. МДМА зменшував відповідь лівої амігдали на сердиті вирази обличчя та нівелював негативну реакцію на неприємні спогади, що проявлялось зниженням активації лівої передньої скроневої частки і підвищенням – верхньої лобової звивини та дорсальної медіальної префронтальної кори [13,14]. Призначен-

ня МДМА (1 мг/кг) під час фаз кодування та відновлення пам'яті призвело до ослаблення згадування як позитивних, так і негативних деталей, на відміну від нейтральних стимулів, що свідчить про його вплив на емоційний компонент пам'яті. Сучасні дослідження стверджують, що в контексті лікування ПТСР зменшення деталей емоційних подій може бути вигідним для повторного кодування травматичних спогадів з новими емоційними асоціаціями. Зменшення позитивних деталей спогадів зазвичай є контрпродуктивним, але у людей з ПТСР згадка про травматичні події переважно пов'язана з негативною забарвленістю [15].

Емоційне збудження вважається запорукою успіху при застосуванні різних психотерапевтичних підходів, подолання поведінки уникнення страхітливих спогадів є важливим компонентом емоційної обробки, що сприяє позитивному розрешенню під час лікування ПТСР [16]. Глюкокортикоїдні рецептори щільно локалізовані в гіпокампі та амігдалі [17], а глюкокортикоїдні гормони (кортизол у людей, кортикостерон у гризунів) є потужними модуляторами спогадів, особливо пов'язаних зі страхом [18]. Кортизол і стрес можуть посилювати результати експозиційної терапії [19] та тренінгу екстинції [20] через механізм, який порушує повернення і виразність травматичних спогадів [21]. МДМА збільшує вивільнення кортизолу (пікова різниця в концентраціях кортизолу в плазмі для плацебо проти 125 мг МДМА – 23 мкг/дл) і діє як симпатоміметик, дозозалежно підвищуючи артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень [22,23]. Під час психотерапії МДМА-стимульована активність кортизолу може покращувати екстинкцію шляхом емоційної взаємодії без залучення механізмів уникнення, які зазвичай застосовуються при експозиційній терапії ПТСР [24].

З іншого боку, високий рівень стресу, що передує тренуванню, може погіршувати екстинкцію у гризунів, а хронічний стрес, обумовлений активацією симпатичної нервової системи, що, в свою чергу, характерно для ПТСР, є однією з причин, які перешкоджають подоланню страху навколо травматичної події [25]. Поширеною реакцією на МДМА є тимчасове підвищення тривожності і стресу, особливо при стиканні з емоційно складним матеріалом або у випадку, коли відчуються початкові ефекти від прийому наркотиків. Під час підготовчих сеансів без вживання наркотиків група психотерапевтів навчала учасників методикам зменшення стресу та тривоги, таким як діафрагмальне дихання, які застосовувались у випадку збільшення тривоги під час сеансів з використанням МДМА. Таким чином учасники могли продовжувати терапевтичний процес без емоційного перевантаження при перегляді травматичних спогадів [26].

**D-циклосерин.** D-циклосерин (D-cycloserine, DCS) – антибіотик, який використовується для лікування туберкульозу та інфекцій сечовивідних шляхів. DCS – повноцінний агоніст GluN2C і частковий агоніст GluN2A, GluN2B і GluN2D підтипів рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) [27]. Рецептори NMDA є підкласом глутаматних рецепторів, які беруть участь у контролі синаптичної пластичності і регулюванні пам'яті, дисфункція яких залучена у патофізіологію деяких психічних і неврологічних розладів. Слід від-

мітити, що важлива функція NMDA-рецепторів – це модуляція відповіді на екстинкцію страху [28,29].

В якості додаткової терапії D-циклосерин у комплексі із класичною схемою лікування із застосуванням психотропних засобів продемонстрував обмежений ефект [30]. Враховуючи, що теоретичний механізм DCS полягає в посиленні екстинції страху, отриманий сумнівний результат міг бути спричинений відсутністю психотерапії [31,32]. У дослідженні DCS застосовували двічі на день, що могло послабити його ефективність, оскільки сучасні наукові джерела демонструють швидкий розвиток тахіфілаксії для когнітивних ефектів при багаторазовому прийомі, а його введення один раз на тиждень пацієнтам із шизофренією продемонструвало користь в усуненні негативних симптомів та консолідації пам'яті [33]. З іншого боку, експериментальне застосування D-циклосерина виявило певні сприятливі результати у групі симптомів, котрі вважаються найскладнішими для лікування.

В якості посилення експозиційної терапії при ПТСР DCS продемонстрував позитивні або частково позитивні результати [34,35,36]. Таким чином, більш масштабні дослідження з використанням експозиційної терапії та уривчастого дозування дозволять встановити роль DCS в якості додаткової терапії у лікуванні ПТСР.

**Канабідіол.** *Cannabis sativa* містить понад 100 сполук, так званих фітоканабіноїдів. Дві з них демонструють значний терапевтичний потенціал:  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол ( $\Delta^9$ -ТГК), котрий вважається основним компонентом, відповідальним за психоактивні ефекти рослини, та канабідіол (КБД, CBD) – основний непсихоміметик у складі канабісу. КБД становить близько 40% від активних речовин рослини, однак його фармакологічні ефекти відмінні, а часом протилежні, до  $\Delta^9$ -ТГК і не пов'язані з розвитком толерантності та синдрому відміни [37].

За даними сучасних досліджень КБД збільшує консолідацію аверсивної екстинції пам'яті у здорових людей. Дослідження в моделі аверсивного кондиціонування, з використанням інгаляційного КБД (в дозі 32 мг), показало зниження електричної активності шкіри, в тому числі при наступних експозиціях. Отримані дані, як і результати досліджень на тваринах, продемонстрували, що КБД може бути фармакологічним доповненням при застосуванні експозиційної терапії. Слід зазначити, що КБД сприяв екстинції аверсивного кондиціонування процесів, які відбувались безпосередньо після його введення, не впливаючи на процеси, що йому передували. Отже, розуміння тактики вибору моменту початку терапії, заснованої на експозиції з використанням КБД – це завдання, яке потребує подальших досліджень [38].

Відомо про випадок використання олії канабідіолу для лікування 10-річної дитини, яка страждала на ПТСР після сексуального насильства у віці молодше п'яти років. До початку терапії КБД дитина проходила стандартне фармакологічне лікування, що викликало короточасне часткове полегшення, але і значні побічні ефекти. Олія канабідіолу призначалась в дозі 12-25 мг один раз на день, що призвело до ослаблення ключових симптомів, таких як тривога і порушення сну, при індукції побічних ефектів. Хоча КБД вважається безпечним, довгострокові ефекти в цьому

випадку не були оцінені, тому потребують кращого роз'яснення [39].

Інші дослідження пацієнтів з ПТСР, що продемонстрували значне полегшення симптоматики внаслідок хронічного застосування канабісу [40]. Однак неможливо проаналізувати співвідношення КБД і  $\Delta^9$ -ТГК у рослинах, що використовувались учасниками цих досліджень. Пацієнти з ПТСР можуть використовувати канабіс як форму самолікування з метою зменшення симптомів за рахунок анкіолітичного та седативного ефектів, а також індукції сну [41,42]. Крім того, сучасні дослідження вказують на зв'язок між вживанням канабісу, як формою самолікування, та силою травматичних подій як у підлітків, так і у дорослих [43,44]. Чим важче травматичний досвід, тим більша частота та доза вживання канабісу [45]. Вищевказане є аргументом на користь теорії, що ефект від оточення має сильніший вплив на терапевтичний вплив канабісу, ніж будь-який окремих компонент, який використовується ізольовано. Однак для остаточного підтвердження даної теорії необхідні більш детальні дослідження впливу КБД та  $\Delta^9$ -ТГК на симптоматику ПТСР.

**Кетамін.** Деякі симптоми ПТСР подібні до таких, що пов'язані з порушенням синаптичного зв'язку. Добре відомо, що хронічний стрес викликає атрофію нервових волокон і зменшує кількість синапсів в кортикальних та лімбічних ланцюгах, які пов'язані з регуляцією настрою, пізнавальної сфери і поведінки. Глутаматні синапси є домінуючою формою синаптичного зв'язку в цих ланцюгах, в той час як стрес порушує цілісність передачі імпульсу через глутаматні синапси кількома способами, включаючи послаблення передачі сигналів через нейротрофічний фактор мозку (BDNF) і погіршення його внутрішньоклітинної сигналізації. Як наслідок, в синапсі спостерігається зниження кількості рецепторів глутамату  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA), зменшення розмірів та зникнення дендритних шипів, що підтримують синаптичні зв'язки, і, навіть, втрата більших дендритних елементів, що призводить до зменшення дендритного комплексу [46].

Поява антидепресантів швидкої дії створила можливість досліджувати методи лікування ПТСР шляхом безпосереднього відновлення синаптичних зв'язків [47]. Ця сфера досліджень була сформована внаслідок спостереження про те, що одноразова доза антагоніста рецепторів NMDA, кетаміну, чинить виражений антидепресивний ефект у більшості пацієнтів з резистентними до лікування симптомами депресії [48]. Нещодавно з'явилися попередні докази того, що кетамін має переваги у пацієнтів з діагнозом ПТСР [49].

Кетамін може діяти шляхом швидкого посилення синаптичного зв'язку і збільшення шипів в апікальних дендритах пірамідальних нейронів поверхневих кортикальних шарів, змінюючи таким чином вплив стресу [50]. Клінічні докази, що підтверджують цю гіпотезу, в даний час обмежені, але вони активно вивчаються. При депресії зниження функціональних зв'язків кори, досліджене за допомогою функціональної МРТ, покращується протягом 24 год одноразовою дозою кетаміну в поєднанні з клінічним поліпшенням [51,52]. Аналогічні дослідження проводяться у пацієнтів з ПТСР. У тварин одна доза кетамі-

ну викликає розростання функціональних дендритних шипів. Існує принаймні кілька основних гіпотез щодо того, як кетамін може спричинити ці ефекти.

Одна з них припускає, що кетамін діє шляхом посилення вивільнення глутамату, яке може викликати ланцюг нейронних ефектів, що починається зі стимуляції синаптичних глутаматних рецепторів AMPA і включає підвищення рівня і вивільнення BDNF, стимуляцію рецепторів кінази B (TrkB) рецепторів тропоміозину (рецептор BDNF), посилення сигналізації через сигнальний шлях AKT/mTOR, збільшує синтез білків і швидку появу нових шипів. Інша гіпотеза дії кетаміну – блокування екстрасинаптичних глутаматних рецепторів NMDA, зменшення фосфорилування еукаріотичного фактора елонгації-2 (eEF2), зменшення фосфорилування асоційованої з ним кінази, посилюючи сигналізацію AMPA та підвищення рівня BDNF [53]. Третя гіпотеза, яка може розглядатися як варіант попередньої, свідчить про те, що метаболіт кетаміну, 2R,6R-гідроксиноркетамін, посилює сигналізацію AMPA через механізм, який досі залишається невстановленим [54]. Інші гіпотези включають можливість того, що антидепресантна дія кетаміну спричинена його протизапальним ефектам, впливом на сигнальний шлях оксиду азоту, модуляцією сигналізації GABA-B-рецепторів та ін [55,56,57].

Збереження потенціалу нейропластичності кетаміном свідчить про нову роль у лікуванні ПТСР – посилення екстинкції страху серед пацієнтів, які не реагували експозиційну терапію.

**Нейропептид Y.** Нейропептид Y (Neuropeptide Y, NPY) виділений в 1982-84 рр. як представник сімейства панкреатичних пептидів. Дослідження NPY за допомогою мРНК в головному мозку гризунів дало змогу ідентифікувати гіпоталамічне дугоподібне ядро, блакитну пляму, ядро одинокого шляху і септогіпокампальне ядро в якості основних джерел синтезу NPY [58]. Дослідження мРНК NPY в тканині головного мозку людини виявило його чисельність в неокортексі, поліморфному шарі зубчастої звивини, базальних гангліях і мигдалині [59].

Існує значна кількість доказів, що визначають NPY і NPY-рецептори як потенційні терапевтичні мішені для ПТСР [60]. Орієнтація на систему NPY, для підвищення його функції, у вразливих осіб до передбачуваної травми (наприклад, бойова експозиція) може полегшити стійкість і знизити ймовірність розвитку ПТСР. Доклінічні дослідження демонструють, що центральне введення NPY після травматичного стресу дозволяє запобігти розвитку поведінки, подібної до ПТСР. Більшість сучасних даних свідчить про те, що підвищена доступність NPY у центральній нервовій системі може бути корисною для фізіологічних відповідей, що стосуються ПТСР. У зв'язку з цим, введення агоністів NPY пептиду / агоністів Y1 / антагоністів Y2 може бути ефективним способом лікування.

У мишей NPY, що вводиться внутрішньовенно, може потрапляти в мозок шляхом дифузії через гематоенцефалічний бар'єр, хоча розподіл і динаміка NPY у людей менш зрозумілі [61]. Цікавим варіантом є використання непептидних антагоністів NPY Y2, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

На даний момент вже синтезовано кілька потужних антагоністів Y2 з бажаними властивостями проникнення в мозок, хоча попередні дослідження були обмежені [62,63,64,65]. Сполука JNJ-31020028 продемонструвала анксиолітичний та антидепресивний ефекти в моделях гризунів [66,67]. Цей терапевтичний підхід має певні обмеження: у той час як антагоністи Y2 можуть сприяти анксиолізу, вони, ймовірно, спричиняють несприятливий вплив на обробку спогадів страху, враховуючи останні дані, що свідчать про зниження експресії страху через рецептори Y2 [68]. Крім того, системне введення модуляторів NPY може мати небажані побічні ефекти, оскільки він чинить стимулюючу дію на вазоконстрикцію, запалення, ангиогенез і адипогенез [69]. Інтраназальне введення NPY є цікавим варіантом, оскільки має потенціал для збільшення концентрації пептидів безпосередньо в ЦНС без істотного впливу на периферичні структури. Такий підхід успішно працював у моделях ПТСР на гризунах [70,71]. Відмінності в архітектурі гематоенцефалічного бар'єру, його проникності, засвоєнні пептидів між гризунами та людьми є важливими для оцінки кількості пептиду, яку необхідно застосувати для досягнення ефективних концентрацій у ЦНС.

Таким чином, перехід терапії NPY з доклінічних досліджень на клінічний етап має обмеження та проблеми, незважаючи на його ефективність в анімальних моделях. Крім того, у наступних дослідженнях необхідно враховувати регіональну невідповідність корисних та несприятливих впливів NPY на поведінку, пов'язану з ПТСР.

**Висновки.** В останні роки все більше досліджень присвячується новим експериментальним методам лікування посттравматичного стресового розладу, таким як застосування МДМА, D-циклосерину, кетаміну, канабідіолу, нейропептиду Y та іншим, як в якості монотерапії, так і в комплексі із класичними фармакотерапевтичними схемами та психотерапією. Незважаючи на цілу низку отриманих позитивних результатів, багато питань у цій сфері залишаються нерозв'язаними та вимагають подальшого опрацювання та поглибленого вивчення.

**Перспективи подальших досліджень.** Пріоритетним напрямком є дослідження нових експериментальних методів терапії ПТСР, що дозволить вдосконалити існуючі реабілітаційні програми, покращити показники якості життя та повернути пацієнтів до повноцінного соціального функціонування.

### Література

1. Scherbak MG. Vyznachennya postravmatychnykh stresovykh rozladiv, shcho vynykly vnaslidok nadzvychaynykh sytuatsiy. Problemy ekstremalnoi ta kryzovoi psykholohii. 2009;6:238-48. [in Ukrainian].
2. Bohomolets OV, Pinchuk IYa, Ladyk-Bryzghalova AK. Poshyrenist ta struktura posttravmatychnykh porushen v uchasnykiv boiovykh dii. Arkhiv psykhiatrii. 2016;22:2(85):11-5. [in Ukrainian].
3. Koval IA. Diahnostyka i dyferentsiina diahnozyka hostroho stresovoho rozladu ta posttravmatychnoho stresovoho rozladu v zahalnomedychnii praktytsi. Problemy suchasnoi psykholohii. 2015;27:210-9. [in Ukrainian].
4. Ihrunova KN. Psykhofyziolohycheskyi mekhanizm stressa. Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk. 2004;8-16. [in Russian].

5. Unifikovani klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy reaktsiia na vazhkyi stres ta rozlady adaptatsii. Posttravmatychnyi stresovyi rozlad: Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy. 2016;121:57. [in Ukrainian].
6. Pishel VYa, Polyv'iana MYu. Problemni pytannia psykhofarmakoterapii posttravmatychnoho stresovoho rozladu. *Arkhiv psykhiatrii*. 2016;22:1(84):7-11. [in Ukrainian].
7. Korostii VI, Polishchuk VT, Zavorotnyi VI. Psykofarmakoterapiia v kompleksnomu likuvanni ta reabilitatsii posttravmatychnoho stresovoho rozladu. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2015;6(76):59-71. [in Ukrainian].
8. Hryn KV, Skrypnikov AM, Herasymenko LO, Shnyder VV, vynakhidnyky; Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia, patentovlasnyk. Sposib likuvannia posttravmatychnykh stresovykh rozladiv. Patent Ukrainy №125456. 2018 trav. 10. [in Ukrainian].
9. Guina J, Rossetter SR, DeRhodes BJ, Nahhas RW, Welton RS. Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and Meta-Analysis. *Journal of Psychiatric Practice*. 2015;21:4:281-303.
10. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;84:221-8.
11. Monfils MH, Cowansage KK, Klann E, LeDoux JE. Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science*. 2009;324(5929):951-5.
12. Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*. 2000;406(6797):722-6.
13. Bedi G, Phan KL, Angstadt M, de Wit H. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology*. 2009;207(1):73-83.
14. Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, Kaelin M, Ferguson B, De Meer I, et al. The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2014;17(4):527-40.
15. Doss MK, Weafer J, Gallo DA, de Wit H. MDMA impairs both the encoding and retrieval of emotional recollections. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:791-800.
16. Lane RD, Ryan L, Nadel L, Greenberg L. Memory reconsolidation, emotional arousal, and the process of change in psychotherapy: new insights from brain science. *Behav. Brain Sci*. 2015;38:1.
17. Jafari M, Seese RR, Babayan AH, Gall CM, Lauterborn JC. Glucocorticoid receptors are localized to dendritic spines and influence local actin signaling. *Mol. Neurobiol*. 2012;46(2):304-15.
18. Meir Drexler S, Wolf OT. The role of glucocorticoids in emotional memory reconsolidation. *Neurobiol. Learn. Mem*. 2017;142:126-34.
19. de Quervain DJ, Bentz D, Michael T, Bolt OC, Wiederhold BK, Margraf J, et al. Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108(16):6621-5.
20. Hamacher-Dang TC, Engler H, Schedlowski M, Wolf OT. Stress enhances the consolidation of extinction memory in a predictive learning task. *Front. Behav. Neurosci*. 2013;7:108.
21. de Quervain DJ, Margraf J. Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *Eur. J. Pharmacol*. 2008;583(2-3):365-71.
22. Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J, et al. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999;290(1):136-45.
23. Lester SJ, Baggott M, Welm S, Schiller NB, Jones RT, Foster E, et al. Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med*. 2000;133(12):969-73.
24. Jaycox LH, Foa EB, Morral AR. Influence of emotional engagement and habituation on exposure therapy for PTSD. *J. Consult. Clin. Psychol*. 1998;66(1):185-92.
25. Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *J. Psychiatr. Res*. 2008;42(7):515-20.
26. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J. Psychopharmacol*. 2011;25(4):439-52.
27. Sheinin A, Shavit S, Benveniste M. Subunit specificity and mechanism of action of NMDA partial agonist D-cycloserine. *Neuropharmacology*. 2001;41(2):151-8.
28. Zhou Q, Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology*. 2013;74:69-75.
29. Davis M. NMDA receptors and fear extinction: implications for cognitive behavioral therapy. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(4):463-74.
30. Attari A, Rajabi F, Maracy MR. D-cycloserine for treatment of numbing and avoidance in chronic post traumatic stress disorder: a randomized, double blind, clinical trial. *J. Res. Med. Sci*. 2014;19(7):592-8.
31. Richardson R. Facilitation of fear extinction by D-cycloserine: theoretical and clinical implications. *Learn Mem*. 2004;11(5):510-6.
32. Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J. Neurosci*. 2002;22(6):2343-51.
33. Goff DC. D-cycloserine: an evolving role in learning and neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 2012;38(5):936-41.
34. Difede J, Cukor J, Wyka K, Olden M, Hoffman H, Lee FS, et al. D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(5):1052-8.
35. de Kleine RA, Hendriks GJ, Kusters WJC, Broekman TG, van Minnen A. A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):962-8.
36. Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(6):640-8.
37. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr. Drug Saf*. 2011;6:237-49.
38. Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Curran HV, Morgan CJA. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology*. 2013;2:781-92.
39. Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: a case report. *Perm. J*. 2016;20:108-11.
40. Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL. PTSD symptom reports of patients evaluated for the new Mexico medical cannabis program. *J. Psychoactive Drugs*. 2014;46:73-7.
41. Hill MN, Campolongo P, Yehuda R, Patel S. Integrating endocannabinoid signaling and cannabinoids into the biology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:80-102.
42. Bonn-Miller MO, Vujanovic AA, Feldner MT, Bernstein A, Zvolensky MJ. Posttraumatic stress symptom severity predicts marijuana use coping motives among traumatic event-exposed marijuana users. *J. Trauma. Stress*. 2007;20:577-86.
43. Bujarski SJ, Feldner MT, Lewis SF, Babson KA, Trainor CD, Leen-Feldner E, et al. Marijuana use among traumatic event-exposed adolescents: posttraumatic stress symptom frequency predicts coping motivations for use. *Addict. Behav*. 2012;37:53-9.
44. Cogle JR, Bonn-Miller MO, Vujanovic AA, Zvolensky MJ, Hawkins KA. Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample. *Psychol. Addict. Behav*. 2011;25:554-8.

45. Kevorkian S, Bonn-Miller MO, Belendiuk K, Carney DM, Roberson-Nay R, Berenz EC. Associations among trauma, posttraumatic stress disorder, cannabis use, and cannabis use disorder in a nationally representative epidemiologic sample. *Psychol. Addict. Behav.* 2015;29:633-8.
46. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med.* 2016;22(3):238-49.
47. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science.* 2010;329(5994):959-64.
48. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):351-4.
49. Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(6):681-8.
50. Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol. Psychiatry.* 2011;69(8):754-61.
51. Abdallah CG, Averill LA, Collins KA, Geha P, Schwartz J, Averill C, et al. Ketamine treatment and global brain connectivity in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(6):1210-9.
52. Murrough JW, Abdallah CG, Anticevic A, Collins KA, Geha P, Averill LA, et al. Reduced global functional connectivity of the medial prefrontal cortex in major depressive disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2016;37(9):3214-23.
53. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature.* 2011;475(7354):91-5.
54. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 2016;533(7604):481-6.
55. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2011;62(1):47-58.
56. Liebenberg N, Joca S, Wegener G. Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effect of ketamine in the flinders sensitive line rat model of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2015;27(2):90-6.
57. Rosa PB, Neis VB, Ribeiro CM, Moretti M, Rodrigues AL. Antidepressant-like effects of ascorbic acid and ketamine involve modulation of GABAA and GABAB receptors. *Pharmacol. Rep.* 2016;68(5):996-1001.
58. Kask A, Harro J, von Hörsten S, Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002;26(3):259-83.
59. Caberlotto L, Fuxe K, Hurd YL. Characterization of NPY mRNA-expressing cells in the human brain: co-localization with Y2 but not Y1 mRNA in the cerebral cortex, hippocampus, amygdala, and striatum. *J. Chem. Neuroanat.* 2000;20(3-4):327-37.
60. Sabban EL, Alaluf LG, Serova LI. Potential of neuropeptide Y for preventing or treating post-traumatic stress disorder. *Neuropeptides.* 2016;56:19-24.
61. Kastin AJ, Akerstrom V. Nonsaturable entry of neuropeptide Y into brain. *Am. J. Phys.* 1999;276(3,Pt1):479-82.
62. Brothers SP, Wahlestedt C. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Mol. Med.* 2010;2(11):429-39.
63. Shoblock JR, Welty N, Nepomuceno D, Lord B, Aluisio L, Fraser I, et al. In vitro and in vivo characterization of JNJ-31020028 (N-(4-(4-(2-(diethylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)-2-pyridin-3-ylbenzamide), a selective brain penetrant small molecule antagonist of the neuropeptide Y Y(2) receptor. *Psychopharmacology.* 2010;208(2):265-77.
64. Kutsenko NL, Mikityuk MV, Bobrova IP, Kaidashev IP. Vplyv fulereniv na rozvytok alerhichnoho zapalennya v eksperymenty. *Problemy ekolohiyi ta medytsyny.* 2009;13(5-6):6-12. [in Ukrainian].
65. Mittapalli GK, Vellucci D, Yang J, Toussaint M, Brothers SP, Wahlestedt C, et al. Synthesis and SAR of selective small molecule neuropeptide Y Y2 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012;22(12):3916-20.
66. Cippitelli A, Rezvani AH, Robinson JE, Eisenberg L, Levin ED, Bonaventure P, et al. The novel, selective, brain-penetrant neuropeptide Y Y2 receptor antagonist, JNJ-31020028, tested in animal models of alcohol consumption, relapse, and anxiety. *Alcohol.* 2011;45(6):567-76.
67. Morales-Medina JC, Dumont Y, Bonaventure P, Quirion R. Chronic administration of the Y2 receptor antagonist, JNJ-31020028, induced antidepressant-like behaviors in olfactory bulbectomized rat. *Neuropeptides.* 2012;46(6):329-34.
68. Verma D, Wood J, Lach G, Mietzsch M, Weger S, Heilbronn R, et al. NPY Y2 receptors in the central amygdala reduce cued but not contextual fear. *Neuropharmacology.* 2015;99:665-74.
69. Hirsch D, Zukowska Z. NPY and stress 30 years later: the peripheral view. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2012;32(5):645-59.
70. Cohen S, Vainer E, Matar MA, Kozlovsky N, Kaplan Z, Zohar J, et al. Diurnal fluctuations in HPA and neuropeptide Y-ergic systems underlie differences in vulnerability to traumatic stress responses at different Zeitgeber times. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(3):774-90.
71. Serova LI, Tillinger A, Alaluf LG, Laukova M, Keegan K, Sabban EL. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *J. Neurosci.* 2013;236:298-312.

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

**Животовська Л. В., Бойко Д. І., Сокіл А. А., Погорілко О. В., Волошин В. А.**

**Резюме.** У дослідженні розглянуті сучасні тенденції розвитку психофармакології посттравматичного стресового розладу з використанням МДМА, D-циклосерина, канабідіола, кетаміна та нейропептида Y. При лікуванні ПТСР перевага надається психотерапії, тоді як фармакотерапія розглядається як вторинна. В даний момент розглядається можливість використання вищезазначених речовин як у складі комплексної, так і комбінованої терапії з огляду на їх нейробиологічні ефекти, які, в свою чергу, впливають на різні ланки біохімічних процесів реконсолідації пам'яті. Так дослідження у здорових людей показали, що МДМА опосередковує обробку емоційної пам'яті. DCS впливає на специфічні підтипи рецепторів NMDA, однією з функцій яких є модуляція відповіді на екстинцію страху. Заслугує на увагу збереження потенціалу нейропластичності та стимуляція глутаматергічної системи кетаміном у якості нового напрямку фармакотерапії ПТСР. Нині на доклінічному етапі перебувають лікарські препарати, що використовують NPY-рецептори у якості терапевтичних мішеней. Незважаючи на цілу низку отриманих позитивних результатів, багато питань у цій сфері залишаються нерозв'язаними та вимагають подальшого опрацювання та поглибленого вивчення.

**Ключові слова:** ПТСР, лікування, МДМА, канабідіол, D-циклосерин, кетамін, нейропептид Y.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

**Животовская Л. В., Бойко Д. И., Сокол А. А., Погорелко О. В., Волошин В. А.**

**Резюме.** В исследовании рассмотрены современные тенденции развития психофармакологии посттравматического стрессового расстройства с использованием МДМА, D-циклосерина, каннабидиола, кетамина и нейропептида Y. При лечении ПТСР предпочтение отдается психотерапии, тогда как фармакотерапия рассма-

тривається вторичної. В даний момент розглядається можливість використання вищепом'янутих речовин як в складі комплексної, так і комбінованої терапії з точки зору на їх нейробиологічні ефекти, які, в свою чергу, впливають на різні ланки біохімічних процесів реконсолідації пам'яті. Так дослідження у здорових людей показали, що МДМА опосередковує обробку емоційної пам'яті. DCS впливає на специфічні підтипи рецепторів NMDA, однією з функцій яких є модуляція реакцій на екстинкцію страху. Заслуживає уваги збереження потенціалу нейропластичності і стимуляція глутаматергічної системи кетаміном в якості нового напрямку фармакотерапії ПТСР. Наразі на доклінічному етапі знаходяться лікарські препарати, використовують NPY-рецептори в якості терапевтичних мішеней. Незважаючи на цілий ряд отриманих позитивних результатів, багато питань в цій сфері залишаються нерешеними і потребують подальшого і ґрунтованого вивчення.

**Ключові слова:** ПТСР, лікування, МДМА, канабидіол, D-циклосерин, кетамін, нейропептид Y.

### MODERN APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

Zhyvotovska L. V., Boiko D. I., Sokil A. A., Pogorilko O. V., Voloshyn V. A.

**Abstract.** Post-traumatic stress disorder (PTSD), the development of which is provoked by various emergencies – the most studied and, probably, the most common psychiatric disorder that occurs immediately after traumatic events and catastrophes of different origins. However, there is some uncertainty about the diagnosis and treatment of post-traumatic disorders. The research examined the current trends in the development of psychopharmacology of post-traumatic stress disorder using MDMA, D-cycloserine, cannabidiol, ketamine and neuropeptide Y. In the treatment of PTSD, psychotherapy is preferred, while pharmacotherapy is considered secondary. At the moment, the possibility of using the above-mentioned substances as part of complex and combined therapy is being considered from the point of view of their neurobiological effects, which affect various parts of the biochemical processes of memory reconsolidation. Researches in healthy people have shown that MDMA mediates the processing of emotional memory. DCS affects specific subtypes of NMDA receptors, one of the functions of which is the modulation of the responses to the extinction of fear. Thus, more extensive surveys using exposition therapy and fractional dosage will allow the role of DCS to be added as an additional therapy in the treatment of PTSD. Some investigators describe the relationship between the use of cannabis, as a form of self-treatment, and the force of traumatic events in adolescents as well as in adults. According to modern research, CBD increases the consolidation of averted extinction of memory in healthy people. Noteworthy is the preservation of the potential of neuroplasticity and the stimulation of the glutamatergic system with ketamine as a new direction in the pharmacotherapy of PTSD. Drugs are now at the preclinical stage, using NPY receptors as therapeutic targets. The intranasal administration of NPY is an interesting option, since it has the potential to increase the concentration of peptides directly into the central nervous system without significantly affecting peripheral structures. Such an approach worked successfully in rodent models in PTSD models. However, the systemic introduction of NPY modulators may have unwanted side effects as it has a stimulating effect on vasoconstriction, inflammation, angiogenesis and adipogenesis. Despite a number of positive results, many issues in this area remain unresolved and require further and in-depth study. Priority is the study of new experimental methods of therapy for PTSD that will improve existing rehab programs, improve quality of life and return patients to full social functioning.

**Key words:** PTSD, treatment, MDMA, cannabidiol, D-cycloserine, ketamin, neuropeptide Y.

*Рецензент – проф. Скрипніков А. М.*

*Стаття надійшла 01.06.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-44-48

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008:64

<sup>1</sup>Іваницька Т. А., <sup>1</sup>Казаков Ю. М., <sup>2</sup>Гумінський Ю. Й.

### РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ

<sup>1</sup>Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця)

taivanytskaya@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини), Українська медична стоматологічна академія «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень». № державної реєстрації 0114U001909.

**Вступ.** Інсулінорезистентність (ІР) розглядається як порушена біологічна відповідь периферичних тканин організму на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну. Біологічна дія інсуліну полягає у регуляції метаболічних реакцій (обмін вуглеводів, жирів і білків) і мітогенних процесів (росту, диференціювання тканин, транскрипції генів) [1]. Сучасне уявлення про ІР не зводиться до параметрів, що характеризують тільки метаболізм вуглеводів, а враховує також зміни обміну жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів [2].

Ендоцеліальні клітини відіграють важливу роль в регуляції судинного тону, прозапальних і про-