

Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

«Затверджую»

Директор Інституту біохімії  
імені О. В. Палладіна НАН України  
академік НАН України  
Комісаренко С. В.

«25» листопада 2025 р.



# **БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ**

Методичні рекомендації

Київ – 2025  
Тернопіль – ТНМУ – 2025

УДК 616.89-008.454:577.1/.2:616-091.8  
Б63

Установа-розробник: Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України

**Автори:**

С. В. Комісаренко, М. М. Корда, Н. М. Гула, А. О. Тихомиров,  
Г. В. Косякова, О. О. Шевчук, О. П. Венгер, О. О. Люта, Р. С. Данилков,  
Д. С. Корольова, В. О. Чернищенко

**Рецензенти:**

*Маруценко Катерина Юрійвна*, начальник кафедри військової психіатрії, медичної та клінічної психології факультету перепідготовки та підвищення кваліфікації Української військово-медичної академії, доктор філософії в медицині, полковник медичної служби;

*Ушакова Галина Олександрівна*, професор кафедри біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, доктор біологічних наук.

**Біохімічні маркери посттравматичного стресового розладу :**

Б63 метод. рек. / [С. В. Комісаренко, М. М. Корда, Н. М. Гула та ін.]. – Тернопіль : ТНМУ, 2025. – 52 с.

ISBN 978-966-673-537-2

У методичних рекомендаціях уперше висвітлено та узагальнено результати комплексних біохімічних досліджень, які демонструють патологічні зміни в організмі осіб, що страждають на посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Авторами було ретельно відібрано біохімічні маркери та доведено зміни у їхньому рівні/активності, що залежать від ступеня ПТСР. Обґрунтовано необхідність молекулярної діагностики не лише для коректної оцінки стану пацієнта в період реабілітації, а й для прогнозування можливих патологічних наслідків, таких як тромбоз та нейрозапалення.

УДК 616.89-008.454:577.1/.2:616-091.8

Рекомендації підготовлено за підтримки Національної академії наук України (0125U000792), відповідно до Договору про надання гранту № ІБХ/2025/2 від 10.01.2025 р.

ISBN 978-966-673-537-2

© С. В. Комісаренко, М. М. Корда,  
Н. М. Гула та ін., 2025  
© ТНМУ, «Укрмедкнига», 2025



## **ЗМІСТ**

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ<br>ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СИНДРОМУ ..... | 4  |
| БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПТСР .....                                  | 7  |
| МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ .....                   | 22 |
| ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ<br>У ХВОРИХ НА ПТСР .....         | 28 |
| ГЛОСАРІЙ .....                                                 | 49 |
| РЕКОМЕНДОВАНИЙ СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....                         | 50 |



## **БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СИНДРОМУ**

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є одним із найскладніших психічних станів, що виникає у відповідь на пережиту травматичну подію – бойові дії, катастрофи, насильство чи інші екстремальні ситуації. В умовах повномасштабної війни в Україні проблема ПТСР набула критичного значення. За даними Міністерства охорони здоров'я України, кількість пацієнтів з діагнозом ПТСР зросла майже в чотири рази: з 3167 осіб у 2021 році до 12494 у 2023, а вже за перші два місяці 2024 року цей діагноз було встановлено 3292 пацієнтам. Військові, які повертаються до цивільного життя, а також цивільні, що пережили обстріли, втрату близьких чи тривале перебування в зоні бойових дій, стикаються з хронічним стресом, що сприяє розвитку ПТСР. Ці обставини підкреслюють нагальну потребу в ефективних інструментах діагностики, терапії та реабілітації.

Наразі діагностика ПТСР здебільшого базується на клінічних інтерв'ю та суб'єктивних психометричних шкалах, що створює ризик недооцінки або хибної інтерпретації симптомів. Тому зараз зростає інтерес до пошуку об'єктивних молекулярних маркерів, які могли б доповнити традиційні методи діагностики та забезпечити персоналізований підхід до лікування. Сучасні дослідження фокусуються на вивченні біохімічних показників, що відображають ключові патофізіологічні процеси, асоційовані з ПТСР: нейрозапалення, порушення бар'єрної функції гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), нейродегенерація, дисфункція системи гемостазу.

Окрему увагу слід приділити стресіндукованим гормонам, а також прозапальним цитокінам, які є маркерами системної запальної відповіді. Стресіндуковані гормони – катехоламіни



(адреналін, норадреналін), кортизол та адренокортикотропний гормон (АКТГ) – є ключовими медіаторами нейроендокринної відповіді на травму. Їх підвищений рівень у крові пацієнтів з ПТСР асоціюється з гіперактивацією осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози (НРА), що спричиняє порушення регуляції стресу, сну, настрою та когнітивних функцій. Хронічна дисрегуляція НРА-осі може призводити до зниження чутливості до кортизолу, що, своєю чергою, сприяє розвитку системного запалення та нейроендокринного дисбалансу.

Хронічне запалення та гормональні зрушення, що супроводжують ПТСР, можуть спричинити дисбаланс у системі гемостазу, підвищуючи ризик тромботичних ускладнень. Зокрема, стресові реакції здатні стимулювати гіперкоагуляцію, що проявляється у підвищенні рівня тромбоцитів та факторів згортання крові, з подальшим ризиком розвитку тромбозів глибоких вен та інших серцево-судинних захворювань. Порушення регуляції НРА-осі у пацієнтів із ПТСР сприяє надмірному вивільненню кортизолу та катехоламінів, які активують тромбоцити та ендотелійнні клітини, посилюючи протромботичний стан. Крім того, прозапальні цитокіни, зокрема IL-6 та TNF- $\alpha$ , здатні модулювати експресію тканинного фактора (TF) та інгібувати фібриноліз, що ще більше підвищує ризик тромбозу. Ці механізми вказують на необхідність включення маркерів коагуляції до панелі біомаркерів ПТСР, що дозволить не лише оцінити ступінь психічного розладу, а й передбачити загрозу потенційних судинних ускладнень.

Серед перспективних біомаркерів ПТСР розглядаються нейроспецифічні протеїни нейронального (нейрофіламенти,  $\tau$ -протеїн), астрогліального (S100b, гліальний фібрилярний кислий протеїн – GFAP) та мікрогліального походження (Iba-1). Важливе діагностичне значення має також визначення рівнів мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), який регулює



нейропластичність, та рецепторів, активованих при нейрозапаленні, зокрема Toll-подібного рецептора 4 (TLR-4). Рівень цих молекул у крові корелює зі ступенем гліальної реактивності, нейрональної активності та порушенням ГЕБ, що дозволяє оцінити тяжкість ПТСР та прогнозувати його перебіг.

У представлених методичних рекомендаціях надано опис проведення кількісного аналізу зазначених маркерних молекул у сироватці/плазмі крові учасників бойових дій з клінічно підтвердженим ПТСР, у порівнянні з показниками умовно здорових осіб. Застосовані методи аналізу дозволили здійснити скринінг низки потенційних біомаркерів, релевантних до патофізіології ПТСР, з метою виявлення найінформативніших показників для клінічного застосування. Особливу увагу приділено аналізу взаємозв'язку між рівнями цих молекул та основними клінічними параметрами, що дозволяє сформулювати мультикомпонентну панель для діагностики, моніторингу та стратифікації ризику ПТСР. Таким чином, інтеграція даних про нейроспецифічні протеїни, стрес-гормони, цитокіни та компоненти системи гомеостазу відкриває нові можливості для розвитку персоналізованої психіатрії. Це сприятиме розробці нових діагностично-прогностичних підходів, що базуються на об'єктивних кількісних показниках, і дозволить підвищити ефективність терапії та реабілітації пацієнтів з ПТСР в умовах воєнного та післявоєнного часу.



## БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПТСР

### Стресіндуковані гормони

Зміни рівня стресіндукованих гормонів при посттравматичному стресовому розладі (ПТСР) є однією з ключових біохімічних ознак цього стану, що відрізняє його від реакції на гострий стрес. У пацієнтів з ПТСР часто спостерігається дисбаланс у роботі двох головних систем реакції на стрес: симпатико-адреналової системи (САС) та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі (ГГН-осі).

До складу САС входять катехоламіни (адреналін, норадреналін, допамін). Катехоламіни відповідають за негайну реакцію «бий або біжи» (активація САС). При цьому адреналін, у разі підвищення його вмісту в фоновому режимі, викликає підвищену фізіологічну готовність, дратівливість, безсоння, посилення симптомів гіперзбудження (гіперреактивність, надмірна пильність). Підвищений рівень норадреналіну пов'язаний із посиленням так званого «стартового рефлексу» та постійним відчуттям загрози, що є основою тривожності та гіперреактивності при ПТСР. Норадреналін є ключовим нейромедіатором, що активує мигдалеподібне тіло (центр страху) і підсилює реакції на зовнішні стимули.

Роль допаміну при ПТСР є складною і пов'язана переважно з мотивацією, винагородою, емоційною пам'яттю та реакцією на стрес. Допамінергічна система при ПТСР може бути як дисфункціональною, так і компенсаторно активною. Дисфункція допамінергічної системи при ПТСР найчастіше пов'язана зі змінами в мезокортиколімбічному шляху, який включає вентральну тегментальну ділянку, прилегле ядро (nucleus accumbens) та префронтальну кору. У багатьох пацієнтів з ПТСР спостерігається зниження допамінергічної функції в системі винагороди (прилеглому ядрі). Це може



проявлятися як ангедонія (нездатність відчувати задоволення), що є поширеним симптомом ПТСР. Зниження допамінергічного тону сприяє емоційному онімінню та соціальній ізоляції, оскільки пацієнти втрачають мотивацію до діяльності, що раніше приносила задоволення. Допамін відіграє критичну роль у процесах навчання страху (fear conditioning). Його викид у мигдалеподібному тілі та префронтальній корі під час травматичної події допомагає консолідувати (закріпити) пам'ять про травму. Вважається, що надмірний або неправильно регульований викид допаміну під час травматичного досвіду може сприяти формуванню стійкої патологічної пам'яті страху (основа «флешбеків»), характерної для ПТСР. Допамін також важливий для згасання страху – процесу, необхідного для одужання, коли мозок вчиться, що травматичний стимул більше не є небезпечним. Порушення допамінергічного тону в префронтальній корі може погіршувати здатність пацієнтів до згасання страху, що призводить до стійких «флешбеків» та ефекту уникнення. Допамін є попередником норадреналіну. Посилена активність норадренергічної системи (характерна для гіперзбудження при ПТСР) може бути частково пов'язана з посиленою конверсією допаміну в норадреналін, або з загальною гіперактивацією шляхів, що їх вивільняють. Зміни в допамінергічній передачі, особливо в мезолімбічних шляхах, також можуть сприяти підвищеній пильності та дратівливості – основним симптомам кластера гіперзбудження. Допамін необхідний для робочої пам'яті та виконавчих функцій, які часто порушуються при ПТСР (наприклад, проблеми з концентрацією, плануванням, придушенням небажаних думок). Дисрегуляція допаміну у префронтальній корі є ключовою причиною цих когнітивних дефіцитів. Таким чином, допамін відіграє подвійну роль: його зниження в системі винагороди сприяє ангедонії та онімінню, тоді як його дисрегуля-



ція у лімбічній системі сприяє патологічному закріпленню страху та гіперзбудженню.

**Кортизол** (головний гормон ГГН-осі) відповідає за довгострокову адаптацію та відновлення (активація ГГН-осі), а також діє як механізм негативного зворотного зв'язку для «вимкнення» реакції на стрес. На відміну від багатьох інших станів хронічного стресу, за яких рівень кортизолу зазвичай підвищений, при ПТСР часто спостерігається знижений базальний рівень кортизолу та підвищена чутливість глюкокортикоїдних рецепторів (ГР) у мозку. Вважається, що у пацієнтів з ПТСР підвищена чутливість ГР призводить до надмірного посилення негативного зворотного зв'язку. Це означає, що мозок стає гіперчутливим до навіть невеликої кількості кортизолу і швидко «вимикає» ГГН-вісь. Це призводить до зниження базального рівня кортизолу (гіпокортизолемії); недостатнього пригнічення емоційних центрів мозку, що відповідають за страх; посилення ефектів катехоламінів. Слід також зазначити, що для інших стресіндукованих психологічних станів, зокрема депресії, характерним є наявність гіперкортизолемії.

### **Прозапальні цитокіни**

Сьогодні доведено, що ПТСР – це не лише психічний, але й нейрозапальний розлад, оскільки супроводжується станом хронічного низькоградієнтного запалення (low-grade chronic inflammation), навіть за відсутності інфекції чи фізичної травми. Це відображається у стійкому підвищенні рівня прозапальних цитокінів у крові та спинномозковій рідині пацієнтів. Цитокіни можуть проникати через ГЕБ і спричиняти порушення нейропластичності та посилювати симптоми «хворобливої поведінки», такі як втома, ангедонія, порушення сну, соціальна ізоляція. Прийнято вважати, що саме дисрегулювання вмісту прозапальних цитокінів забезпечує зв'язок між психологічними симптомами та станом фізичного здо-



ров'я пацієнта, зокрема розвитком коморбідності. Серед прозапальних цитокінів з розвитком ПТСР найчастіше асоціюють інтерлейкін-6 (ІІ-6), фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) та ІІ-1 $\beta$ .

**Фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ )** є ключовим медіатором системного запалення і також відіграє важливу роль у нейрозапаленні та порушенні функціонування нейронних мереж. TNF- $\alpha$  належить до надродини факторів некрозу пухлин. Підвищений рівень TNF- $\alpha$  в крові пацієнтів із депресією асоційований з ангедонією та втомою завдяки зниженню синтезу та вивільнення допаміну, а також збільшенню його зворотного захоплення в синаптичну щілину шляхом активації транспортера допаміну. Це знижує концентрацію допаміну в синапсі, що клінічно проявляється як ангедонія та втрата мотивації (втома). Також цей цитокін викликає ексайтотоксичне пошкодження нейронів шляхом активації мікроглії, що, у свою чергу, сприяє вивільненню глутамату. Крім того, TNF- $\alpha$  знижує експресію протеїну щільних контактів, що призводить до збільшення проникності ГЕБ, збільшення проміжків між ендотелійними клітинами та, як наслідок, втрати цілісності ендотелію. При цьому відзначають, що порушення цілісності ГЕБ корелює з розвитком депресивної поведінки.

**Інтерлейкін 1- $\beta$  (ІІ-1 $\beta$ )** є ключовим прозапальним цитокіном, якому відводять важливу роль у розвитку ПТСР, зокрема його розглядають як біомаркер, що визначає схильність пацієнта до цього розладу. Дослідження на тваринах (моделі ПТСР) показали збільшення рівня ІІ-1 $\beta$  у певних структурах мозку, особливо у зубчастій звивині дорзального гіпокампу, яка має вирішальне значення для навчання та пам'яті, зокрема навчання страху. При цьому, джерелом ІІ-1 $\beta$  для клітин гіпокампу є астроцити. Також показано, що ІІ-1 $\beta$  в гіпокампі активує кінуреніновий шлях деградації триптофану, що призводить до надмірного утворення хінолінової кислоти та активування NMDA-рецепторів, розвитку ексайтотоксичності



та загибелі нейронів. Активація цього шляху в прогеніторних клітинах гіпокампа сприяє пригніченню нейрогенезу.

**Інтерлейкін-6 (ІЛ-6)** – є ще одним прозапальним цитокіном, якому відводиться значна роль у розвитку та підтримці посттравматичного стресового розладу. На відміну від ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 частіше виступає як маркер системного запалення. Підвищений рівень цього цитокіну часто корелює з деякими коморбідними симптомами ПТСР, включаючи гіперзбудливість, тривогу та депресивні прояви. Втім, результати метааналізу 34 досліджень вказують на суперечливість даних щодо вмісту цього цитокіну в крові пацієнтів з ПТСР. Так, майже у 60 % проаналізованих досліджень не було виявлено відмінності між вмістом ІЛ-6 у крові пацієнтів з ПТСР та здорових донорів, у 38 % досліджень виявлено значне підвищення вмісту цього цитокіну у пацієнтів з ПТСР. З іншого боку, у 3 % досліджень показано істотне зниження рівня ІЛ-6 у крові пацієнтів із ПТСР. Вірогідно, отримані результати свідчать про швидку динаміку змін цього показника в крові пацієнтів у залежності від тривалості та ступеня тяжкості захворювання.

### Нейроспецифічні протеїни

**Нейрофіламенти (NF)** – клас проміжних філаментів цитоскелета, що формують внутрішньоклітинний каркас аксонів і забезпечують їхню структурну стабільність, діаметр та ефективність аксонального транспорту. Вони складаються з трьох основних субодиниць: NF-L (light chain, ~ 68 кDa), NF-M (medium chain, ~ 150 кDa) та NF-H (heavy chain, ~ 200-220 кDa), які утворюють гетерополімерні комплекси в аксональних структурах. У нормі ці протеїни підтримують цілісність нейронів, регулюють провідність нервових імпульсів і забезпечують адаптацію до механічного навантаження. За розвитку ПТСР, особливо в умовах хронічного стресу або бойової травми, спостерігається ушкодження нейрональних структур, що



супроводжується вивільненням нейрофіламентів у позаклітинний простір. Найбільш чутливим до таких змін є NF-L, який виявляється у плазмі крові та є верифікованим маркером аксональної дегенерації. Підвищення його рівня корелює з порушенням функцій гіпокампа, префронтальної кори та мигдалеподібного тіла – ключових зон, залучених до патогенезу ПТСР. Підвищення рівнів NF-M і NF-H, особливо у фосфорильованій формі, можуть відображати стан тривалого нейронального навантаження та хронічної нейрозапальної реакції. Їхня експресія змінюється при порушенні нейропластичності, що є характерним для тривалого перебігу ПТСР. Нейрофіламенти активно використовуються як біомаркери нейродегенеративних захворювань, таких як розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера та бічний аміотрофічний склероз. Їх застосування у психіатрії, зокрема для діагностики ПТСР, відкриває нові можливості для об'єктивної стратифікації ризику та моніторингу ефективності терапії. В умовах воєнних конфліктів та масового травматичного досвіду такі маркери можуть стати основою для скринінгу вразливих груп населення. Крім того, інтеграція даних про рівні NF у мультибіомаркерні панелі дозволяє створювати точніші моделі прогнозування у персоналізованій психіатрії. Таким чином, нейрофіламенти становлять перспективний маркер для біомедичної оцінки нейронального ушкодження за ПТСР.

**Тау (τ)-протеїн** – протеїн, асоційований з мікротрубочками, який експресується переважно в нейронах кори головного мозку та гіпокампа, де він стабілізує цитоскелетні структури, забезпечуючи аксональний транспорт нейротрансмітерів, органел і протеїнів. У нормі він підтримує структурну цілісність нейронів і сприяє нейропластичності. Молекулярна маса τ-протеїну залежить від ізоформи та становить 45–65 kDa. Під впливом хронічного стресу, нейрозапалення або травм головного мозку τ-протеїн може зазнавати патологічних змін, зо-



крема гіперфосфорилування. Фосфорильовані форми втрачають здатність стабілізувати мікротрубочки, утворюють агрегати та спричиняють порушення нейрональної функції. Такі модифікації асоціюються з когнітивною дисфункцією, емоційною нестабільністю та зниженням адаптивності – характерними ознаками ПТСР. У разі нейронального ушкодження т-протеїн може вивільнятися в позаклітинний простір і циркулювати в плазмі крові. Це відкриває можливість його використання як біомаркера нейронального стресу. Підвищений рівень цього протеїну може свідчити про субклінічне нейрональне ушкодження у пацієнтів з ПТСР, особливо за наявності когнітивних порушень. Рівень т-протеїну часто корелює з рівнями інших нейрональних та гліальних маркерів, таких як нейрофіламенти (NF-L) і GFAP, що дозволяє формувати мультибіомаркерні панелі для діагностики та моніторингу. У ветеранів бойових дій з ПТСР виявлено підвищення рівня фосфорильованого т-протеїну, що асоціюється з тривалістю симптомів і когнітивним спадом. Динаміка його концентрації може слугувати індикатором ефективності психотерапевтичного або фармакологічного втручання. Водночас, слід враховувати індивідуальну варіативність, вплив віку та супутніх нейродегенеративних процесів. Отже, т-протеїн є перспективним нейрональним біомаркером, який відображає глибину нейронального стресу та може доповнити клінічну оцінку ПТСР у рамках міждисциплінарного підходу.

**BDNF (brain-derived neurotrophic factor)** – нейротрофічний протеїн, який синтезується переважно в нейронах гіпокампа, кори головного мозку та мигдалеподібного тіла і відіграє ключову роль у виживанні, рості та диференціації нейронів. У нормі BDNF підтримує синаптичну пластичність, довготривалу потенціацію та формування пам'яті, що є критично важливим для адаптивної відповіді на стрес. Проформа BDNF (proBDNF) є попередником зрілого нейротрофіну



(14 кDa), який має протилежні біологічні ефекти: сприяє апоптозу, пригнічує нейропластичність і активує рецептор p75NTR. Плазмін, що утворюється з плазміногену, розщеплює proBDNF до активної форми, тим самим переключаючи сигнальні шляхи на нейропротекцію, виживання нейронів і формування синаптичних контактів. У контексті ПТСР зниження рівня зрілої форми BDNF асоціюється з порушенням нейропластичності, емоційною дисрегуляцією та зниженням когнітивної гнучкості. Хронічний стрес, гіперкортизолемія та нейрозапалення можуть пригнічувати експресію BDNF, особливо в гіпокампі – структурі, критично важливій для регуляції пам'яті та проявів страху й фобій. Знижений рівень BDNF у плазмі або сироватці крові часто виявляється у пацієнтів з ПТСР і корелює з тяжкістю симптомів. BDNF може слугувати індикатором функціонального стану нейрональних мереж, що регулюють емоції, увагу та навчання. У пацієнтів з ПТСР, особливо з коморбідною депресією, рівень BDNF може бути суттєво знижений. Динаміка його концентрації може відображати ефективність психотерапії, антидепресантів або фізичної активності. Відомо, що фізичні вправи, медитація та деякі фармакологічні засоби здатні підвищувати рівень BDNF. Водночас, слід враховувати індивідуальні варіації, генетичні поліморфізми та вплив супутніх захворювань. Перспективним напрямом є використання BDNF як предиктора відповіді на лікування та стратифікації пацієнтів за нейропластичним потенціалом. Загалом BDNF є чутливим нейротрофічним біомаркером, що відображає функціональний стан нейрональних мереж при ПТСР і може бути інтегрований у мультибіомаркерні панелі для персоналізованої терапії.

**Гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP)** є структурним протеїном, який експресується переважно в астроцитах – гліальних клітинах ЦНС, що забезпечують метаболічну підтримку нейронів і регуляцію нейрозапалення. У нормі

GFAP формує проміжні філаменти, стабілізує цитоскелет астроцитів і бере участь у підтримці цілісності ГЕБ. Молекулярна маса GFAP становить 49 кДа. У відповідь на травму, інфекцію або хронічний стрес астроцити активуються, що супроводжується підвищенням експресії GFAP. Така активація є маркером нейрозапалення, яке відіграє ключову роль у патогенезі ПТСР. GFAP може вивільнятися у позаклітинний простір у разі астроцитарного ушкодження або апоптозу астроцитів. Підвищений рівень GFAP у плазмі крові свідчить про порушення гліальної регуляції, зміну нейронального мікросередовища та потенційне ушкодження ГЕБ. Підвищення рівня GFAP у пацієнтів з ПТСР корелює з тривалістю симптомів, когнітивними порушеннями та емоційною нестабільністю. У пацієнтів з ПТСР виявлено стійке підвищення рівня GFAP, що асоціюється з нейрозапальними процесами та порушенням нейрональної інтеграції. Динаміка GFAP може слугувати індикатором ефективності терапії або прогресування патологічного стану. Водночас, слід враховувати вплив віку, супутніх неврологічних станів та індивідуальних варіацій. Перспективним напрямом є стратифікація пацієнтів за рівнем GFAP для персоналізованого підходу до лікування ПТСР. Загалом GFAP є чутливим гліальним біомаркером, що відображає астроцитарну активацію та нейрозапалення, і може доповнити комплексну клінічну оцінку ПТСР.

**S100b** – це кальційзв’язувальний протеїн, який експресується переважно в астроцитах, а також у шваннівських клітинах й олігодендроцитах. У нормі він бере участь у регуляції внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, нейропластичності, проліферації та виживання клітин. Молекулярна маса S100b становить 10–12 кДа, він функціонує як гомодимер. У контексті розвитку ПТСР S100b розглядається як потенційний біомаркер гліальної активації, нейрозапалення та порушення бар’єрної функції ГЕБ. Підвищення рівня S100b у плаз-



мі крові може свідчити про астроцитарне ушкодження або реактивний гліоз. У разі стресу або травми, S100b може вивільнятися в позаклітинний простір, де він діє як алармін – сигнал небезпеки, що активує імунну відповідь. Позаклітинний S100b здатен зв'язуватися з рецептором RAGE (receptor for advanced glycation end-products), активуючи прозапальні сигнальні шляхи. Це сприяє хронічному нейрозапаленню, яке є ключовим патогенетичним механізмом ПТСР. Підвищення рівня S100b асоціюється з когнітивними порушеннями, емоційною нестабільністю та дисфункцією нейронального мікрооточення. У пацієнтів з ПТСР, особливо після черепно-мозкової травми або важкого емоційного стресу, рівень S100b може бути стабільно підвищеним. Динаміка його концентрації може слугувати індикатором ефективності терапії або прогресування патології. Водночас, слід враховувати, що S100b може підвищуватися і при соматичних станах, зокрема при серцево-судинних або метаболічних порушеннях. Перспективним напрямом є стратифікація пацієнтів за рівнем S100b для персоналізованого підходу до лікування ПТСР. Отже, S100b є чутливим гліальним біомаркером, що відображає астроцитарну активацію, нейрозапалення та порушення нейронального гомеостазу при ПТСР.

**Iba1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1)** – це специфічний протеїн мікроглії, який експресується переважно в клітинах ЦНС, відповідальних за імунний нагляд, фагоцитоз і регуляцію нейрозапалення. У нормі Iba1 бере участь у ремоделюванні актинового цитоскелета, міграції мікроглії та її реакції на зміни в нейрональному мікрооточенні. Молекулярна маса Iba1 становить приблизно 17 кDa. У контексті ПТСР Iba1 розглядається як маркер активації мікроглії – ключового ефектора нейрозапального процесу. Під впливом хронічного стресу, травми або порушення гомеостазу, мікроглія переходить у реактивний стан, що супроводжується підвищенням



експресії Iba1. Активована мікроглія продукує прозапальні цитокіни, змінює морфологію та може спричинити нейрональну дисфункцію. Підвищений рівень Iba1 у плазмі крові свідчить про мікрогліальну активацію, що корелює з когнітивними порушеннями, емоційною нестабільністю та тривожністю при ПТСР. Для виявлення Iba1 застосовуються методи імуногістохімії, імуноблотингу та протеомного аналізу. У пацієнтів з ПТСР, особливо після черепно-мозкової травми або важкого емоційного стресу, виявлено підвищену експресію Iba1 у гіпокампі та префронтальній корі. Це асоціюється з порушенням нейрональної інтеграції, зниженням нейропластичності та емоційною дисрегуляцією. Динаміка Iba1 може слугувати індикатором прогресування патологічного стану або ефективності терапії. Водночас слід враховувати, що рівень Iba1 залежить від стадії активації мікроглії та типу нейрозапального стимулу. Загалом Iba1 є чутливим маркером мікрогліальної активації, що відображає імунну реактивність ЦНС при ПТСР і може доповнити мультибіомаркерні панелі для нейробиологічної оцінки розладу.

**TLR-4 (Toll-like receptor 4)** – це мембранний рецептор вродженого імунітету, який експресується не лише в периферичних імунних клітинах, а й у мікроглії, астроцитах та нейронах ЦНС. У мозку TLR-4 відіграє ключову роль у розпізнаванні ендогенних і екзогенних сигналів небезпеки, зокрема DAMPs і PAMPs, активуючи прозапальні каскади через ядерний фактор NF- $\kappa$ B. Активація TLR-4 у мікроглії спричиняє продукцію цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), що запускає нейрозапалення, порушує нейропластичність і сприяє розвитку емоційної дисрегуляції. У контексті ПТСР, TLR-4 розглядається як молекулярний тригер хронічного нейрозапального стану. Підвищена експресія TLR-4 у структурах мозку, зокрема в гіпокампі та мигдалеподібному тілі, асоціюється з тривожністю, гіперзбудженням і порушенням регуля-



ції страху. Підвищений рівень TLR-4 або експресії TLR-4 на імунних клітинах корелює з тяжкістю симптомів ПТСР і рівнем системного запалення. Для його виявлення застосовуються методи проточної цитометрії, ELISA, RT-PCR та імуноблотингу. У військових і цивільних пацієнтів з ПТСР виявлено стійке підвищення TLR-4, що може слугувати предиктором резистентності до терапії. Динаміка TLR-4 у крові може відображати ефективність протизапальної або психотерапії. Водночас слід враховувати, що TLR-4 є неспецифічним маркером і може активуватися при інфекціях, аутоімунних станах та метаболічних порушеннях. Перспективним напрямом є таргетна модуляція TLR-4 для зменшення нейрозапалення та покращення нейропсихіатричних симптомів. Загалом, TLR-4 є важливим імунним сенсором, що відображає взаємозв'язок між периферичним і центральним запаленням при ПТСР.

### **Протеїни системи гемостазу**

Численні дані вказують, що за наявності інших факторів ризику, стрес може спричиняти загрозу внутрішньосудинного тромбоутворення. Реакція на стрес визначає передтромботичний стан, що характеризується вегетативною та нейроендокринною дисфункцією, активацією тромбоцитів, порушенням регуляції коагуляції, фібринолізу, ендотеліальною дисфункцією та запаленням. Однак цю фізіологічну реакцію на стрес можна вважати патологічним тригером лише у сприйнятливих пацієнтів, зокрема тих, що вже мають серцево-судинні захворювання. Виходячи з цих доказів, було запропоновано модель «ідеального шторму», в якій ризик тромбозу, спричинений стресом, реалізується лише за сукупності патофізіологічних і психосоціальних факторів, кожен з яких діє в тандемі один з одним. Врахування цієї взаємодії може допомогти у розробці підходів до профілактики тромбоутво-



рення, що покращує лікування пацієнтів, та запобігає розвитку внутрішньосудинного тромбоутворення. Важливо, що пацієнти з ПТСР часто мають інші розлади, пов'язані з участю у бойових діях: контузії, наслідки обмороження, наслідки поранень тощо. Тому дослідження маркерів стану системи згортання крові у цих пацієнтів набуває важливого значення, як для визначення ступеня посттравматичних розладів, так і для запобігання можливим тромботичним ускладненням.

Підходи до визначення загрози ризику внутрішньосудинного тромбоутворення переважно спрямовані на виявлення наслідків дії активного тромбіну, оскільки саме цей ензим відповідалний за перетворення фібриногену на фібрин, який полімеризується з формуванням тривимірної сітки фібрину – каркасу тромбу.

**Розчинний фібрин** утворюється внаслідок дії активного тромбіну на фібриноген. Відщеплюючи від молекули фібриногену спершу фібринопептиди А, а потім і фібринопептиди В, тромбін перетворює його на фібрин-мономер, здатний до полімеризації. Якщо локальна концентрація тромбіну досить висока, а активність інгібіторів – недостатня, фібрин полімеризується, утворюючи каркас кров'яного згустку, який може формувати депозити, деякий час циркулювати у кровотоці або ж перекривати просвіт судини. Якщо ж формування мономерного фібрину помірне, він формує олігомери з фібриногеном та може тривалий час циркулювати у кровотоці у вигляді конгломератів – олігомерних комплексів розчинного фібрину. Існує декілька підходів до його визначення, кожен з яких, хоча і має свої недоліки, дозволяє виявляти загрозу внутрішньосудинного тромбоутворення.

У здорових донорів концентрація розчинного фібрину в плазмі крові не перевищує 3 мкг/мл. Концентрація розчинного фібрину понад 6 мкг/мл свідчить про суттєву небезпеку розвитку внутрішньосудинного тромбоутворення.



**Протеїн С** – головний компонент антикоагулянтної системи, яка виконує важливу регуляторну функцію у системі згортання крові. Дію даної системи розглядають, як один із найраніших та найшвидших механізмів, що включається в процес регуляції гемостазу при виникненні загрози тромбоутворення. Активований протеїн С функціонує як антикоагулянт, що принципово відрізняється від дії специфічних інгібіторів факторів згортання крові, при цьому опосередковано стимулюючи фібриноліз. Його головним активатором є тромбін у комплексі з тромбомодуліном, тому активне споживання протеїну С розглядається як один із головних показників загрози розвитку тромбофілії. Концентрація протеїну С у плазмі крові складає 3,7–5,0 мкг/мл. Як правило, у лабораторній діагностиці визначають вміст протеїну С відносно контрольної плазми крові, виражаючи її у відсотках.

**Фібриноген** під дією тромбіну перетворюється на фібрин з наступним утворенням волокон фібрину, що складають основу кров'яного згустку та припиняють крововтрату. Окрім формування основи тромбу, фібриногену притаманні й інші важливі функції у репаративних і запальних процесах. Його концентрація значно зростає за умов запалення та корелює з ризиком внутрішньосудинного тромбоутворення. У здорових донорів концентрація фібриногену в плазмі крові складає 2,0–3,5 мг/мл. Висока концентрація фібриногену не лише сигналізує про розвиток патологічних процесів, а і може бути незалежним фактором ризику внутрішньосудинного тромбоутворення. При різних патологічних станах концентрація фібриногену може коливатися від 1 мг/мл до 10 мг/мл.

**D-димер** – продукт гідролізу стабілізованого фібрину, який утворюється при розщепленні фібринового згустку плазміном. Попри те, що цей параметр має безумовне діагностичне значення, D-димер не дозволяє виявити загрозу тромбоутворення, а лише свідчить про те, що тромб чи фібрино-



вий депозит уже утворився і тепер зазнає гідролізу. Цей показник слід розглядати як посттромботичний маркер, і тільки одночасне кількісне визначення розчинного фібрину та D-димеру дає змогу комплексно охарактеризувати стан системи гемостазу пацієнта. У здорових донорів концентрація D-димеру у плазмі крові не перевищує 100 нг/мл. Однак, залежно від використаного тесту, цей показник може варіювати.

**Протромбіновий час** – скринінговий і найменш специфічний тест, який ґрунтується на визначенні часу згортання плазми крові під дією тромбoplastину (фракції, що містить тканинний фактор). Подовження часу згортання у тесті свідчить про зниження прокоагулянтної функції, а скорочення – навпаки, про підвищення прокоагулянтного потенціалу. Результати виражають у вигляді міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), яке у нормі складає  $1 \pm 0,1$ .

**Протромбін** – неактивний попередник тромбіну, який активується під дією протромбіназного комплексу внаслідок роботи каскаду згортання крові. Концентрація протромбіну в плазмі крові складає 0,1–0,15 мг/мл. Навіть невеликий відсоток протромбіну, що перетворився на тромбін, уже призводить до активації тромбоутворення, тому зниження концентрації загального протромбіну може спостерігатися лише за тяжких патологій, що супроводжуються коагулопатією споживання.



## МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ

### Характеристика пацієнтів

Скринінг нейроспецифічних протеїнів, прозапальних цитокінів та протеїнів системи згортання крові як маркерів ПТСР проводили у плазмі крові пацієнтів з різним ступенем тяжкості стресового розладу, як контроль використовували плазму крові умовно здорових донорів без психіатричних розладів та черепно-мозкових травм. Загалом, до дослідження було залучено 142 пацієнти КНП «Тернопільська обласна психоневрологічна лікарня» м. Тернопіль з діагностованим посттравматичним синдромом (ПТСР) віком від 20 до 61 року ( $39,36 \pm 9,05$ ). Усі чоловіки.

Для аналізу використовували цитратну плазму крові.

До пацієнтів було застосовано загальні діагностичні **критерії включення** (МКХ-10, F43.1). Зокрема, всі пацієнти, включені до дослідження, відповідали основним клінічним діагностичним критеріям ПТСР згідно з МКХ-10, що вимагає наявності стресової події винятково загрозливого характеру, стійкого повторного переживання стресора, уникнення обставин, що нагадують про стресор, та стійких симптомів підвищеної збудливості. Критерії включали експозицію (переживання стресової події або короткочасної чи тривалої ситуації винятково загрозливого або катастрофічного характеру, яка здатна викликати глибокий дистрес); повторне переживання (стійке повторне переживання стресора у вигляді нав'язливих спогадів («флешбеки»), яскравих спогадів, кошмарів або переживання дистресу під час зіткнення з обставинами, що нагадують про травму); уникнення (фактичне або бажане уникнення обставин, що нагадують про стресор, яке не було притаманне до травматичної події); симптоми збудливості/ порушення пам'яті. У всіх випадках симптоми розвинулися



протягом шести місяців після травматичної події. **Як критерії виключення** було обрано тяжкі черепно-мозкові травми, епілепсію, відмову від участі у дослідженні.

Для визначення **ступеня тяжкості** та об'єктивної стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості використовували Міссісіпську шкалу для оцінки посттравматичних реакцій (Mississippi PTSD Scale). Ця шкала є надійним інструментом самооцінки, який дозволяє кількісно визначити вираження симптомів. Пацієнтів, залучених до дослідження, було поділено на групи залежно від тяжкості ПТСР:

1. ПТСР **легкого** ступеня тяжкості –  $n=83$  (58,45 %). Симптоми мінімальні, присутній пороговий набір критеріїв МКХ-10. Пацієнт зберігає більшість соціальних та професійних функцій. Мінімальне або помірне порушення повсякденної активності.

2. ПТСР **середнього** ступеня тяжкості –  $n=41$  (28,87 %). Симптоми помірно виражені, відповідають критеріям F43.1. Відбувається помітне порушення функціонування в ключових сферах життя (робота, стосунки). Помірне або значне порушення функціонування.

3. ПТСР **тяжкого** ступеня –  $n=18$  (12,68 %). Симптоми інтенсивні, стійкі, призводять до значного або повного порушення функціонування, соціальної ізоляції або наявності супутньої важкої симптоматики (наприклад, суїцидальні ідеї). Значне або повне порушення функціонування, можлива непрацездатність.

### Методики біохімічних аналізів

**Визначення вмісту стресіндукованих гормонів** (адреналіну, норадреналіну, допаміну та кортизолу) в плазмі крові пацієнтів проводили методом твердофазного імуноензимного аналізу за допомогою комерційних наборів «3-CAT ELISA» та «Cortisol ELISA» виробництва компанії LDN, Німеччина.



**Визначення вмісту прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6) в плазмі крові пацієнтів визначали методом твердофазного імуноензимного аналізу за допомогою комерційних наборів «TNF- $\alpha$  ELISA», «IL-1 $\beta$  ELISA», «IL-6 ELISA» виробництва компанії LDN, Німеччина.**

**Визначення рівнів нейроспецифічних протеїнів (NF-H, NF-L, T46, pSer396, BDNF, GFAP, S100b, Iba-1, TLR-4) здійснювали за допомогою вестерн-блот аналізу. Перед аналізом плазми крові розморожували на льоду, центрифугували при 2000 g протягом 15 хв при +4 °C для видалення залишків фібрину та клітинних домішок. Супернатант переносили до чистих пробірок, додавали коктейль інгібіторів протеаз і змішували з буфером для зразків Леммлі (2 $\times$ ) у співвідношенні 5:1. Зразки нагрівали при +95 °C для кращої солубілізації та денатурації протеїнів протягом 5 хв. Зразки додатково центрифугували при 10000 g протягом 5 хв для видалення агрегатів, супернатант переносили до чистих пробірок. Електрофоретичне розділення протеїнів плазми крові проводили у 8-10 % поліакриламідному гелі за стандартною методикою. Після електрофоретичного розділення протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану електроблотом. Ідентифікували цільові протеїни первинними антитілами, розведеними згідно з рекомендаціями виробника, зокрема до таких протеїнів: NF-H (0142), pSer396 (SAB 4504557), S100b (HPA015768), Iba-1S (AB2702364), TLR-4 (HPA049174) – всі Sigma-Aldrich (США); NF-L (MA5-14981), T46 (13-6400), BDNF (PA5-85730) – всі Thermo Fisher Scientific (США); GFAP (sc-9065) – Santa Cruz Biotechnology (США). Як вторинні антитіла використовували anti-rabbit IgG та anti-mouse IgG, кон'юговані з пероксидазою хрому (HRP-conjugated) виробництва Thermo Fisher Scientific, США (кат. № 31460 і 31430 відповідно). Імунореактивні зони проявляли методом підсиленої хемілюмінесценції (ECL).**



Визначення молекулярної маси протеїнів у зразках здійснювали порівнянням їхньої електрофоретичної міграції з позиціями маркерів у діапазоні 10–230 kDa (Page Ruler Plus Prestained Protein Ladder, ThermoScientific, США). Рівень протеїнів визначали напівкількісно за допомогою денситометричного програмного забезпечення TotalLab (TL120, Nonlinear Inc., США), результати отримували в умовних одиницях оптичної густини поліпептидних зон (у.о.). Для нормалізації рівень експресії кожного протеїну в контрольній групі приймали за 1,0 у.о. Статистичну обробку виконували методом дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим застосуванням *post-hoc* тесту Манна – Уїтні. Рівень значущості  $p < 0,05$  вважали статистично достовірним.

**Рівень протеїну С** визначали за допомогою активатора протеїну С та хромогенного субстрату. Утворення активованого протеїну С в тесті реєстрували за допомогою хромогенного субстрату S2236 (Glu-Pro-Arg-pNA HCl), специфічного до активного протеїну С. Накопичення п-нітроаніліну при розщепленні хромогенного субстрату визначали за довжини хвилі 405 нм за допомогою спектрофотометра для мікропланшетів Multiscan EX (ThermoFisher, США). Порівнювали швидкість розщеплення хромогенного субстрату в плазмі крові донорів та у досліджуваних плазмі крові. Результати виражали у відсотках.

**Концентрацію розчинного фібрину та D-димеру** визначали у бісайтовому твердофазному імуноензимному аналізі. Як імуносорбент використовували високоспецифічні моноклональні антитіла до розчинного фібрину та D-димеру (І-3С та ІІІ-3В відповідно). Завдяки унікальній специфічності, вони зв'язують із досліджуваного зразка плазми крові вибірково тільки фібрин або D-димер і не реагують з іншими протеїнами плазми крові. Далі з молекулярним маркером, що зв'язався з імуносорбентом, зв'язується вторинне біотинильоване



моноклональне антитіло II-4d, специфічне до обох молекулярних маркерів. Його використання дозволяє здійснювати детекцію зазначених молекул з однаковою ефективністю. Біотинильоване антитіло II-4d виявляли зв'язуванням з кон'югатом стрептавідину та пероксидази хрому (Sigma-Aldric, США) та субстратом пероксидази – ТМБ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин). Розщеплення субстрату визначали за зміною оптичного поглинання за довжини хвилі 450 нм проти 630 нм за допомогою спектрофотометра для мікропланшетів Multiscan EX (ThermoFisher, США).

**Концентрацію фібриногену** визначали модифікованим спектрофотометричним методом. У скляну пробірку додавали 0,2 мл плазми крові та 1,7 мл 0,1 М фосфатного буферу рН 7,0. Зсідання плазми крові ініціювали додаванням 0,1 мл анциструну, який брали в активності, яка відповідала активності тромбіну 0,35 NIH/мл. Після інкубації протягом 30 хв при температурі + 37 °С згусток фібрину викручували скляною притертою паличкою, промивали фізіологічним розчином та розчиняли у 5 мл 1,5 % оцтової кислоти. Концентрацію протеїну визначали спектрофотометрично, обраховуючи за формулою:  $[\text{Фібриноген}] = D \times 250 / (\varepsilon \times L)$ , де  $D$  – поглинання розчину при 280 нм;  $\varepsilon$  – коефіцієнт екстинкції фібрину в кислому середовищі ( $\varepsilon = 15$ ); 250 – коефіцієнт розведення плазми крові.

**Протромбіновий час** вимірювали за стандартною методикою. До 0,1 мл плазми крові послідовно вносили 0,1 мл 0,025 М  $\text{CaCl}_2$  та 0,1 мл реагенту тромбопластину. Фіксували час утворення згустку за допомогою коагулометра Solar СТ 2410 (Solar-STS, Харків). Результати виражали у вигляді міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) за формулою:  $\text{МНВ} = (\text{СТр} / \text{СТд})^{\text{ISI}}$ , де СТр – час згортання плазми крові пацієнта, СТд – час згортання плазми крові донора; ISI – Міжнародний індекс чутливості тромбопластину.



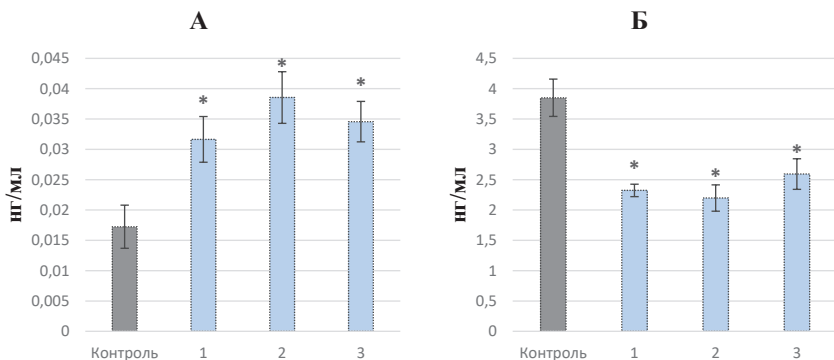
**Загальний рівень протромбіну** визначали за допомогою нефізіологічного активатора з отрути *Echis multisquamatis*. До 0,01 мл плазми крові послідовно вносили 0,01 мл 0,025 М  $\text{CaCl}_2$  та 0,01 мл розчину активатора. Активацію протромбіну в тесті реєстрували за допомогою хромогенного субстрату S2238 (HD-Phe-Pip-Arg-pNA  $\cdot\text{HCl}$ ), специфічного до тромбіну. Накопичення п-нітроаніліну при розщепленні хромогенного субстрату визначали за довжини хвилі 405 нм за допомогою спектрофотометра для мікропланшетів Multiscan EX (ThermoFisher, США). Порівнювали швидкість розщеплення хромогенного субстрату в плазмі крові донорів та у досліджуваній плазмі крові. Результати виражали у відсотках.



## ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ПТСР

### Стресіндуковані гормони

Результати визначення вмісту адреналіну в плазмі крові пацієнтів з ПТСР різного ступеня тяжкості показали, що стабільно високі рівні цього катехоламіну зберігаються в крові пацієнтів всіх досліджуваних груп, незалежно від ступеня тяжкості захворювання. Вміст норадреналіну в плазмі крові пацієнтів з ПТСР всіх досліджуваних груп був вірогідно нижчий відносно значень цього показника в контрольній групі. Вочевидь, це пов'язано з його швидкою конверсією на адреналін за умов ПТСР (рис. 1).

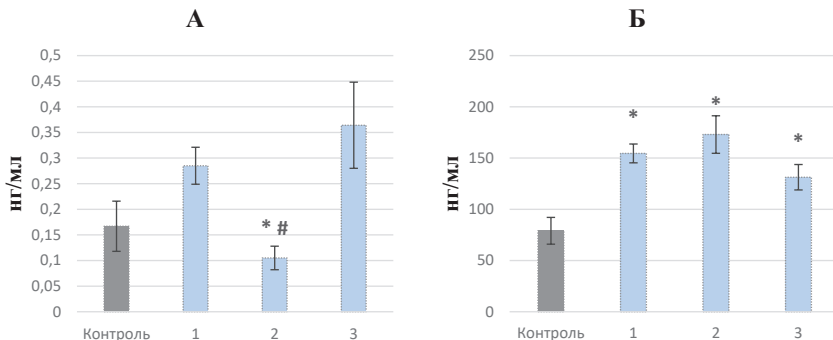


**Рис. 1.** Концентрація адреналіну (А) та норадреналіну (Б) у плазмі крові хворих на посттравматичний стресовий розлад. Контроль – умовно здорові донори; 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .

Виявлено, що рівень допаміну істотно знижується в плазмі крові пацієнтів з ПТСР помірного ступеня, що негативно корелює із показниками вмісту адреналіну в пацієнтів цієї групи і

вказує на активацію симпатoadреналової системи. За патології тяжкого ступеня вміст допаміну не відрізняється від значень у контрольній групі пацієнтів. Отримані результати можуть вказувати на провідну роль симпатoadреналової системи як тригерного фактора розвитку та прогресування ПТСР. В той же час за тяжкого ступеня розвитку захворювання спостерігається виснаження симпато-адреналової системи пацієнтів (рис. 2, А).

Результати наших досліджень показали, що вміст кортизолу достовірно зростає у пацієнтів із легким та помірним ступенями ПТСР, порівняно з вмістом цих гормонів у пацієнтів контрольної групи. За патології тяжкого ступеня вміст цього гормону дещо знижується, але все ще залишається вищим за його рівень у пацієнтів контрольної групи. Незначне зниження вмісту кортизолу в крові пацієнтів з тяжким ступенем ПТСР, порівняно з його рівнем у пацієнтів з легким та помірним ступенями розвитку, вочевидь, пов'язано із виснаженням адаптаційно-компенсаторних механізмів у пацієнтів цієї групи (рис. 2, Б).



**Рис. 2.** Концентрація допаміну (А) та кортизолу (Б) у плазмі крові хворих на посттравматичний стресовий розлад. Контроль – умовно здорові донори; 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ ; # – достовірні відмінності, порівняно з групою 3, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .



Слід зазначити, що функціональне призначення кортизолу за умов стресу полягає у формуванні довгострокової адаптації до стресу та у пригніченні надмірної активності симпато-адреналової системи, як провідного фактора розвитку ПТСР. Персистенція підвищеного рівня кортизолу у пацієнтів з ПТСР призводить до зниження чутливості глюкокортикоїдних рецепторів та розвитку кортизолної резистентності, наслідки якої активують наступні ланки патогенезу захворювання. Найбільш показовими в цьому плані є показники вмісту стресіндукованих гормонів у плазмі крові пацієнтів з помірним ступенем ПТСР, де на тлі високих (найвищих серед пацієнтів всіх досліджуваних груп) рівнів кортизолу виявлено максимально високий вміст адреналіну. Таким чином, порушення функціонування ГН-осі, однією з причин якої може бути неадекватна першопочаткова відповідь на дію стресового чинника, створює умови для хронічно підвищеної активності симпато-адреналової системи.

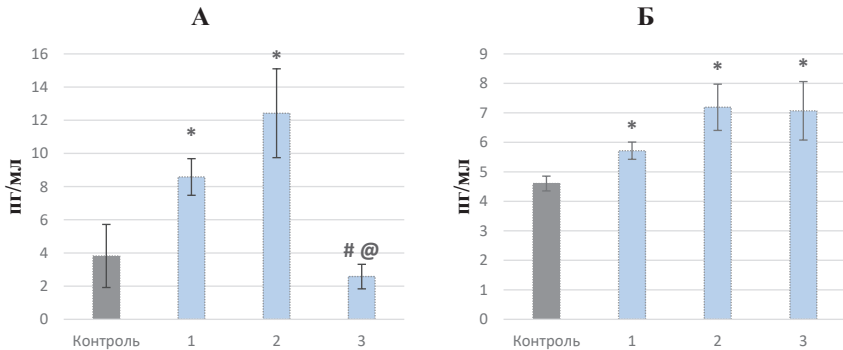
З огляду на вищевикладене, високі рівні адреналіну та тлі підвищеної або низької концентрації кортизолу можна вважати ключовими маркерами ПТСР.

### **Прозапальні цитокіни**

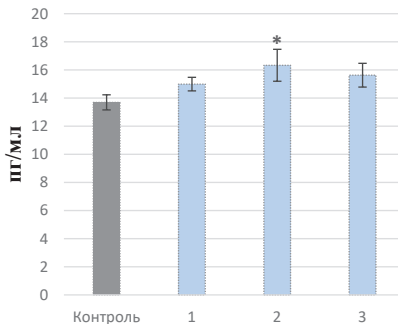
Результати наших досліджень показали, що в крові пацієнтів із ПТСР усіх досліджуваних груп виявлено стабільне підвищення вмісту  $\text{TNF-}\alpha$ , тоді як зростання вмісту  $\text{IL-1}\beta$  спостерігалось тільки у пацієнтів із легким та помірним ступенями ПТСР (рис. 3). Вірогідне зростання рівня  $\text{IL-6}$  було характерним тільки для пацієнтів з помірним ступенем розвитку захворювання (рис. 4).

Отримані дані свідчать про розвиток нейроімунної реакції на стрес у пацієнтів з ПТСР, суть якої полягає в активації імунної системи у відповідь на зростання активності симпатоадреналової системи і розвитку низькоградієнтного запального

процесу. За тяжкого перебігу захворювання спостерігаються різноспрямовані зміни досліджуваних медіаторів запалення, що вказує на порушення адаптивно-компенсаторних нейроімунних механізмів.



**Рис. 3.** Концентрація IL-1 $\beta$  (А) та TNF- $\alpha$  (Б) у плазмі крові хворих на посттравматичний стресовий розлад. Контроль – умовно здорові донори; 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ ; # – достовірні відмінності, порівняно з групою 2, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .



**Рис. 4.** Концентрація IL-6 у плазмі крові хворих на посттравматичний стресовий розлад. Контроль – умовно здорові донори; 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .



## Маркери нейродегенерації/нейропластичності

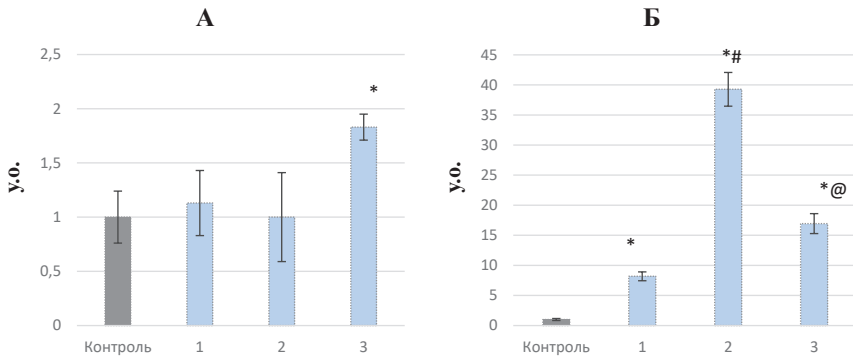
Денситометричний аналіз блотограм досліджуваних протеїнів у плазмі крові пацієнтів з різним ступенем ПТСР демонструє характерний спектр поліпептидних смуг, який порівнюють з таким у контрольній групі (здорові донори). Інтенсивність смуг протеїнів у плазмі крові донорів є базовою, її прийнято за умовну одиницю (1,0), що дозволяє порівнювати відносні зміни у пацієнтів.

При дослідженні нейрофіламентів, для важкої субодиноці NF-L спостерігали відносно стабільний сигнал: у пацієнтів з легким ПТСР він лише трохи перевищував контроль, у пацієнтів з середнім ПТСР практично не відрізнявся від норми, тоді як при тяжкому ПТСР відзначали більш виражене і статистично вірогідне підвищення. Отже, рівень NF-L не демонструє чіткої динаміки, але може відображати структурні ушкодження нейронів у тяжких випадках ПТСР (рис. 5, А).

На відміну від легкої субодиноці, NF-H показує значно більш виражені зміни: при легкому ПТСР рівень зростає у понад вісім разів, при середньому – майже у сорок разів, а при тяжкому – перевищує контрольний рівень у 17 разів. Така картина свідчить про високу чутливість NF-H до патологічних процесів за ПТСР, але водночас вказує на нелінійність змін. Таким чином, NF-L можна розглядати як додатковий маркер, що відображає ушкодження нейронів переважно у тяжких випадках, тоді як NF-H є більш чутливим індикатором навіть на ранніх стадіях ПТСР (рис. 5, Б).

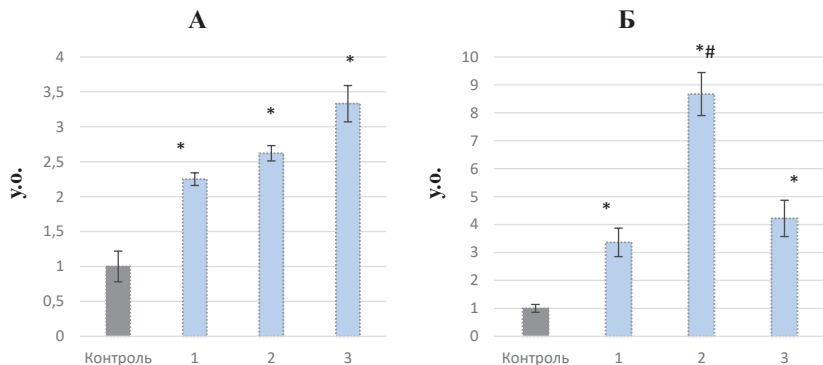
Найрелевантнішим підходом є комбіноване застосування NF-L та NF-H: перший додає специфічності у тяжких випадках, другий забезпечує високу чутливість за легких і середніх ступенів, що у сукупності підвищує діагностичну цінність нейрофіламентів як потенційних біомаркерів ПТСР. Поява та накопичення нейрофіламентних протеїнів у периферичній крові відображає порушення проникності ГЕБ. Високі кон-

центрації NF-H при легкому та середньому ПТСР можуть свідчити про ранні й транзиторні порушення бар'єрної функції, тоді як підвищення NF-L у тяжких випадках вказує на більш глибоке ушкодження нейрональних структур у поєднанні з дисфункцією ГЕБ.



**Рис. 5.** Рівень субодиниць нейрофіламентів NF-L (А) та NF-H (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Репрезентативні результати імуноблотингу. 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ ; @ – достовірні відмінності, порівняно з групою 2, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .

Аналіз блотограм, отриманих з використанням антитіл до т-протеїну, дозволив виокремити фракції інтактного т-протеїну та його агрегатів. У нормі т-протеїн є розчинним мономером. Його високомолекулярні агрегати можуть досягати маси сотень kDa і навіть мегадальтонних комплексів, що формують фібрилярні структури, які складають основу нейрофібрилярних клубків у хворобі Альцгеймера та інших тауопатіях. Виявлено чіткі відмінності між рівнями інтактного т-протеїну та його високомолекулярних агрегатів між здоровими донорами та пацієнтами з різним ступенем ПТСР (рис. 6).



**Рис. 6.** Рівень т-протеїну (А) та його агрегатів (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Репрезентативні результати імуноблотингу. 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР важкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ ; # – достовірні відмінності, порівняно з групою 1, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .

У контрольній групі інтактний т-протеїн представлений стабільним сигналом, що становить фізіологічну норму, тоді як агрегатні форми містяться у мінімальній кількості. У пацієнтів з легким ступенем ПТСР рівень інтактного т-протеїну в порівнянні з контролем зростає у 2,25 раза, що може свідчити про початкові зміни у процесах нейропластичності та стрес-індукованої дисфункції мікротрубочкової системи, а також порушенні цілісності ГЕБ. При середньому ступені ПТСР рівень інтактного т-протеїну підвищується у 2,62 раза, а за тяжкої форми ПТСР ще більше – у 3,33, що вказує на прогресуючу дисрегуляцію гомеостазу протеїнів нейронів (рис. 6, А).

Паралельно з цим у пацієнтів з ПТСР спостерігається зростання рівнів високомолекулярних агрегатів т-протеїну. У пацієнтів із легким ступенем ПТСР рівень агрегатних форм т-протеїну, порівняно з контролем, зростає у 3,36 раза, що свідчить про початкову активацію механізмів агрегації цього

протеїну. За ПТСР середнього ступеня рівень агрегатів т-протеїну зростає у 8,57 раз, що вказує на прогресуючу патологічну агрегацію та формування токсичних олігомерів. У пацієнтів з тяжкими випадками ПТСР рівень агрегатів підвищений у 4,22 раз (рис. 6, Б).

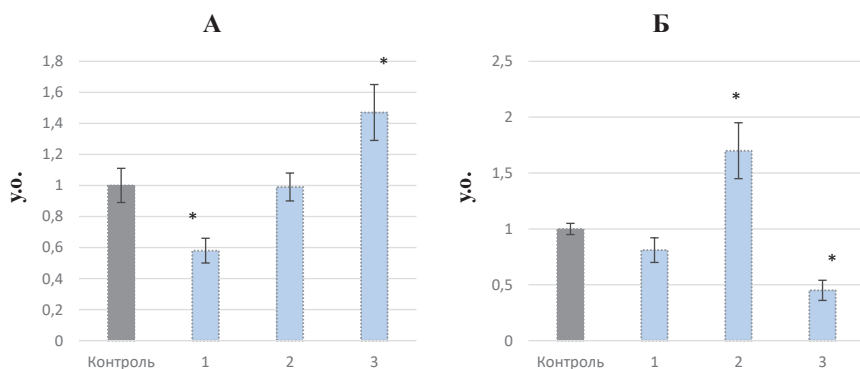
Виявлені стрес-індуковані зміни можуть свідчити про порушення балансу між синтезом, агрегацією та кліренсом т-протеїну, що виникає на тлі нейрональної деструкції та порушення цілісності ГЕБ. Агрегати т-протеїну, що домінують у плазмі крові пацієнтів з ПТСР, особливо середнього та тяжкого ступенів, формують протеїновий профіль, характерний для глибоких нейробиологічних порушень. Отже, одночасне визначення рівня інтактного т-протеїну та його агрегатів у плазмі крові є релевантним підходом для діагностики та стратифікації ПТСР, оскільки дозволяє не лише фіксувати факт наявності розладу, а й оцінювати його тяжкість та патофізіологічну основу.

Визначали також вміст BDNF та його попередника (pro-BDNF), що є маркером нейропластичності та стрес-адаптації, а в клінічному контексті – маркером психічної чутливості та терапевтичної відповіді. У ході досліджень виявлено чіткі відмінності між здоровими донорами та пацієнтами з різним ступенем ПТСР, зокрема статистично достовірне зниження рівня pro-BDNF при легкому ПТСР (що може свідчити про стрес-індуковану перебудову нейротрофічних механізмів і початкову дисфункцію нейропластичності), часткове відновлення при середньому ступені, і півтораразове підвищення порівняно з контрольним рівнем у випадку тяжкого ПТСР (рис. 7, А).

Такий профіль може свідчити про фазову перебудову протеолітичного процесингу BDNF, де на ранніх етапах переважає адаптивна конверсія в зрілу форму, а на пізніх – накопичення попередника через порушення кліренсу або активацію альтернативних сигнальних каскадів. Не виключено, що високий



рівень проформи BDNF у пацієнтів з тяжким ступенем ПТСР на фоні відносно низького рівня зрілого нейротрофічного фактора є наслідком пригнічення протеолітичного процесингу попередника в зрілу форму через інгібування внутрішньоклітинних конвертаз (наприклад, фурину, PC1/3, PC2) та/або зниження активності позаклітинних протеїназ (у першу чергу, плазміну та MMP9). Дія цих чинників за умов стресу, запалення, оксидативного дистресу і гормональних зсувів може призводити до накопичення pro-BDNF і виснаження запасів зрілого BDNF. За умов дисбалансу між формами BDNF активується сигнальний шлях pro-BDNF, який через комплекс рецепторів p75NTR–sortilin посилює проапоптотичні каскади, індукує довготривале депресивне потенціювання (LTD), сприяє дендритному «принігуну» та зменшенню щільності синаптичних зв'язків. Водночас дефіцит зрілого BDNF, що діє через TrkB-рецептор, ослаблює довготривале потенціювання,



**Рис. 7.** Рівень попередника нейротрофічного фактора pro-BDNF (А) та зрілого нейротрофічного фактора BDNF (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Репрезентативні результати імуноблотингу. 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .

нейрогенез і механізми консолідації пам'яті та згасання страхових реакцій. Додатково, порушення секреції й трафіку BDNF (астроцитарна та мікрогліальна дисфункція, ушкодження ГЕБ) може обмежувати доставку зрілої форми до ключових ланок мереж (гіпокамп, медіальна префронтальна кора, мигдалеподібне тіло), поглиблюючи розрив між потребою в трофічній підтримці та її фактичним забезпеченням. У підсумку цей феномен інтегрується до патогенезу ПТСР як молекулярний вузол, що зміщує пластичність у бік уразливості до стресу: надлишок pro-BDNF активує стрес-реактивні, проапоптотичні та «антипластичні» сигнали, тоді як дефіцит зрілого BDNF позбавляє нейрональні мережі здатності до відновлення й зменшення емоційної сили травматичних спогадів (трейсів).

Таким чином, визначення рівнів pro-BDNF і зрілого BDNF у плазмі крові є інформативним діагностичним підходом при ПТСР, що дозволяє не лише виявити наявність розладу, а й стратифікувати його тяжкість у контексті нейропластичної вразливості та втрати адаптивного потенціалу нервової системи.

### **Маркери гліальної реактивності**

Астрогліальна реактивність є ключовим компонентом нейрозапального процесу, що супроводжує посттравматичні розлади. Одним із найчутливіших маркерів астроцитозу є цитоскелетний протеїн проміжних філаментів GFAP, рівень якого у плазмі крові може відображати ступінь гліальної реактивності за ПТСР. Виявлено чітку градацію концентрації GFAP, залежно від ступеня ПТСР. У пацієнтів з легким ступенем ПТСР рівень GFAP зростає у 2,57 раза в порівнянні з контролем, що свідчить про помірну реактивність астроцитів у відповідь на стресові навантаження. При середньому ступені ПТСР рівень GFAP перевищує контрольне значення у 2,72 раза, що вказує на стабільно підвищену гліальну активність, яка може відображати тривале порушення

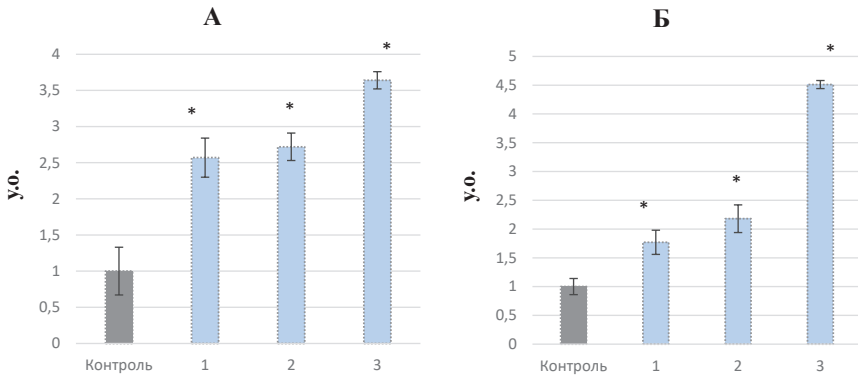


нейрогліального гомеостазу (рис. 8, А). Найвищий рівень GFAP спостерігається у пацієнтів з тяжким ступенем ПТСР (збільшення у 3,64 раза відносно контролю), що вказує на виражену астроцитарну реактивність, потенційно пов'язану з хронічним нейрозапаленням, порушенням бар'єрної функції ГЕБ і нейрональною деструкцією. Така кількісна динаміка підтверджує, що GFAP є чутливим маркером активації макроглії, а його визначення у плазмі крові може слугувати релевантним інструментом для діагностики ПТСР, стратифікації його тяжкості та оцінки нейрозапального патерну в патогенезі стресового розладу.

Іншим маркером, що експресується переважно в астроцитах і відображає їхню функціональну активність, є кальцій-зв'язувальний протеїн S100b. У плазмі крові він може слугувати індикатором порушення бар'єрної функції ГЕБ та гліального навантаження при ПТСР. У поєднанні з GFAP, який відображає структурну реактивність астроцитів, S100b доповнює діагностичну картину, дозволяючи оцінити як морфологічну, так і функціональну складові гліального дисбалансу, що лежить в основі нейрозапального патерну ПТСР.

За результатами даних денситометричного аналізу біотограм, рівень S100b у плазмі крові демонструє монотонне зростання відповідно до ступеня ПТСР: у порівнянні зі здоровим контролем він підвищується у пацієнтів із легким ступенем у 1,77 раза, помірним – у 2,18 раза і тяжким – у 4,51 раза (рис. 8, Б). Важливо зазначити, що ці зміни корелюють зі змінами рівня попередньо описаного маркера реактивності астроцитів GFAP, що вказує на потенційний поріг реактивності астроцитів та/або посилення порушення бар'єра при тяжких стресових станах.

Рівень S100b у плазмі крові може вважатися релевантним показником для скринінгу та моніторингу гліального навантаження за ПТСР, зокрема для стратифікації тяжкості розладу. Водночас для діагностики у вузькому сенсі варто враховувати контекст і потенційні конфаундери: екстрацеребральні



**Рис. 8.** Рівень гліального фібрилярного кислого протеїну GFAP (А) та протеїну S100b (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Репрезентативні результати імуноблотингу. 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .

джерела S100b, фізіологічні варіації, а також те, що він краще інтерпретується в панелі з GFAP (морфологічна реактивність) і, за можливості, іншими маркерами бар'єрної цілісності та нейрозапалення. Узагальнюючи, S100b у плазмі крові показує кількісну кореляцію з тяжкістю ПТСР і є корисним біомаркером для клінічної оцінки гліального дисбалансу та динаміки стану, проте найбільшу діагностичну цінність він має у поєднанні з відповідними комплементарними показниками.

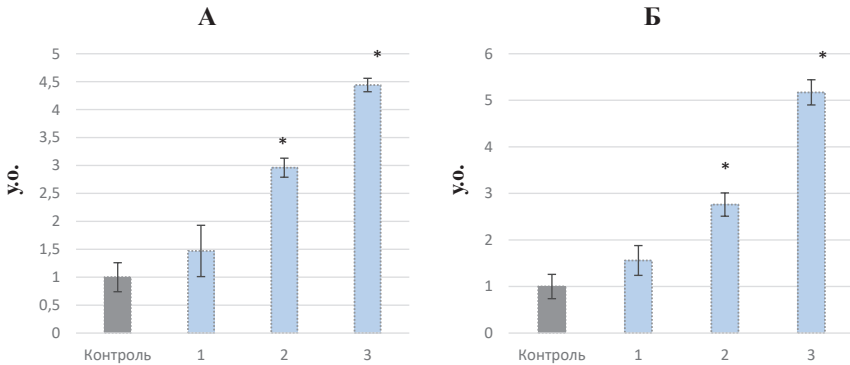
У процесах, пов'язаних з патогенезом ПТСР, відіграє провідну роль специфічний протеїн мікроглії Iba-1 (allograft inflammatory factor 1, AIF-1). Його експресія зростає при активації мікроглії, що супроводжує порушення нейроімунного гомеостазу після психотравми. Виявлення Iba-1 у плазмі крові може відображати системну реакцію на церебральне запалення та слугувати непрямим індикатором мікрогліального навантаження.



У пацієнтів з легким ступенем ПТСП рівень мономеру Іба-1 зростає у 1,47 раза, порівняно з цим показником у здорових донорів, втім, така різниця виявилася статистично недостовірною. Однак, у пацієнтів з помірним ступенем ПТСП спостерігається значне зростання рівня мономерного Іба-1 (у 2,96 раза), досягаючи максимуму у випадку тяжкої форми ПТСП (у 4,44 раза) (рис. 9, А).

Наявність димерної форми Іба-1 може свідчити про посилену активацію мікроглії та зміну її функціонального стану в умовах хронічного нейрозапалення. Така димеризація може бути асоційована з порушенням регуляції цитоскелета, фагоцитозу та міжклітинної взаємодії, що робить значний внесок до розвитку патологічного процесу за ПТСП. Щодо димерної форми Іба-1, її поява та інтенсивність смуги на блотограмі теж корелюють з тяжкістю ПТСП: у контролі вона практично відсутня або не виражена, при легкому ступені – ледь помітна, при помірному – чітко виявляється, а при тяжкому – стає домінантною, що може свідчити про зміну функціонального стану мікроглії та її переходу до хронічно активованого фенотипу. Кількісно такі зміни виглядають наступним чином: у пацієнтів з легким ступенем ПТСП рівень димерної форми підвищується у 1,56 раза, порівняно з контролем, але зазначена різниця не сягає рівня статистичної вірогідності. У пацієнтів з помірним ПТСП спостерігається збільшення вмісту димеру Іба-1 у 2,76 раза, а за тяжкого ступеня стресового розладу – у 5,17 раза (рис. 9, Б).

Така динаміка свідчить про нелінійне посилення мікрогліальної активації, що супроводжується димеризацією Іба-1 як потенційного маркера переходу до хронічного запального стану. Найбільший приріст спостерігається між помірним і тяжким ступенями, що може вказувати на пороговий ефект або фазовий зсув у патогенезі ПТСП. У цьому контексті Іба-1 у плазмі крові набуває значення як чутливий маркер мікрогліального навантаження, здатний відображати як ступінь акти-



**Рис. 9.** Рівень маркера запалення мікроглії Iba-1 (А) та його димерної форми (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Репрезентативні результати імуноблотингу.  
 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості;  
 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .

вації, так і потенційний перехід до патологічної хронізації запалення. Кількісна динаміка Iba-1 та поява димерної форми роблять цей протеїн мікрогліального походження релевантним показником для стратифікації тяжкості ПТСР, а також для моніторингу ефективності терапії. Водночас для діагностичного застосування необхідна стандартизація методів виявлення, контроль за можливими екстрацеребральними джерелами протеїну та поєднання з іншими маркерами нейрозапалення, що дозволить підвищити специфічність і клінічну інтерпретованість результатів.

### Маркер імунзапальних процесів

Рецептор TLR-4 є ключовим сенсором вродженого імунітету, що розпізнає молекули небезпеки та запускає запальні каскади. У пацієнтів із ПТСР його рівень у плазмі крові може відображати активацію імунної системи у відповідь на хронічний стрес. Такий показник належить до групи імунзапаль-



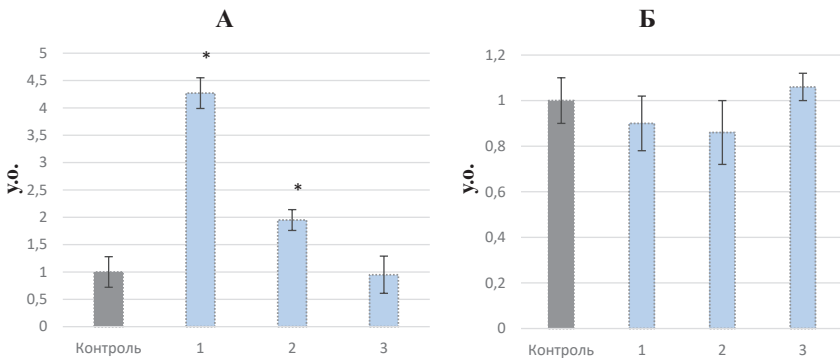
них маркерів стресових станів, які фіксують дисбаланс між нейроендокринною та імунною регуляцією.

Як показано на рисунку 10, А, інтенсивність сигналу в здорових осіб є найнижчою, що узгоджується з базовим, відносно слабким, рівнем імунозапальної активації. У пацієнтів з легким ступенем ПТСР рівень TLR-4 достовірно зростає вчетверо ( $p < 0,05$ ), що свідчить про значну активацію вродженого імунітету. У пацієнтів із помірним ступенем ПТСР рівень рецептора перевищує контрольне значення майже вдвічі ( $p < 0,05$ ), тоді як у випадку тяжкого ПТСР рівень TLR-4 майже не відрізняється від контрольного значення, що може вказувати на гетерогенність імунної відповіді на стрес. Така кількісна динаміка підтверджує потенціал TLR-4 як чутливого маркера ступеня імунозапального навантаження.

При легкому ПТСР підвищення рівня TLR-4 у плазмі крові відображає активацію вродженого імунітету та вивільнення рецептора з клітинних поверхонь, можливо, через шейдинг ектодомену (за участі металопротеїназ), вивільнення мікрочасток та екзосом. До цих процесів можуть бути залучені моноцити, нейтрофіли, тромбоцити та ендотеліоцити, які експресують TLR-4 і регулюють його вивільнення до крові. У випадку тяжкого перебігу ПТСР відзначається зниження рівня TLR-4, що може свідчити про розвиток імунної толерантності, інтерналізацію рецептора або його шеддінг у формі, недоступній для детекції. Ймовірно, падіння рівня TLR-4 за тяжкого ПТСР зумовлене також міграцією клітин до тканин, їхньою толерантністю до стимулів, зниженням експресії та зміною профілю позаклітинних везикул. Сукупність цих факторів призводить до зниження рівня TLR-4 у плазмі крові пацієнтів із тяжким ступенем ПТСР, порівняно з цим показником у групах з менш вираженим перебігом розладу. Така динаміка вочевидь вказує на перепрограмування імунної відповіді за хронічного стресу, що має діагностичне значення

для стратифікації ПТСР. Отже, визначення рівня TLR-4 у плазмі крові є релевантним насамперед для діагностики початкових стадій розвитку ПТСР, де його підвищення відображає активацію вродженого імунітету та може слугувати чутливим маркером стрес-індукованої імунної реакції.

Насамкінець, наводимо дані щодо вмісту в плазмі крові сироваткового альбуміну, які підтверджують адекватність нанесення загального протеїну. Як показано на рисунку 10, Б, загальний рівень альбуміну лишається незмінним у пацієнтів усіх груп, що свідчить про коректність виконаних аналізів та достовірність отриманих результатів.



**Рис. 10.** Рівень маркера імунзапальних процесів TLR-4 (А) та сироваткового альбуміну (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Репрезентативні результати імуноблотингу. 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .

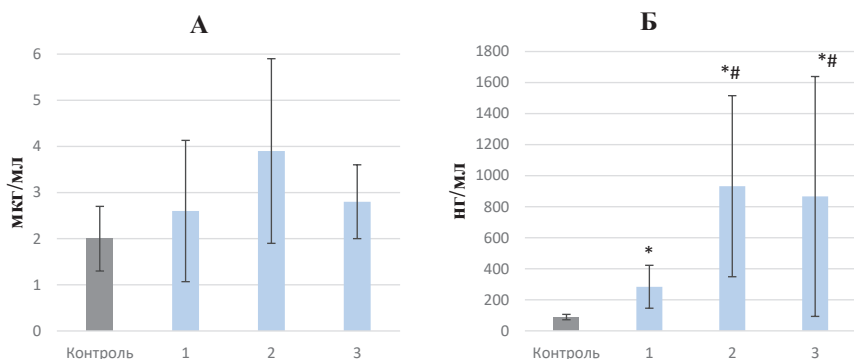
### Маркери патологічної активації системи гемостазу

Система гемостазу – надзвичайно лабільна і чутлива система, яка найперша реагує на будь-які зміни в організмі. Омиваючи всі системи та органи, кров виконує інтегруючу функцію, системно реагуючи навіть на локальні патологічні зміни. Тож з одного боку, параметри системи гемостазу можуть бути



маркерами такого стану, а з іншого – його тригерами. Відповідно, за умов розвитку ПТСР нами було виявлено суттєві порушення у функціонуванні системи гемостазу. І ці порушення не лише свідчать про низькоградієнтне запалення, але і вказують на загрозу додаткових ускладнень – головним чином внутрішньосудинного тромбоутворення.

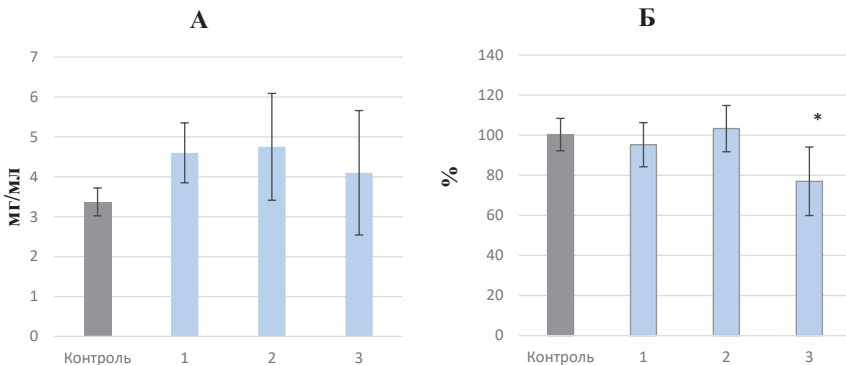
Зокрема, у плазмі крові більшості пацієнтів усіх досліджуваних груп, незалежно від ступеня тяжкості ПТСР, виявлено появу розчинного фібрину. Хоча загрозового вмісту розчинного фібрину виявлено не було, на цей параметр необхідно звертати увагу дослідникам та лікарям (рис. 11, А). Важливо, що у всіх трьох групах виявлено накопичення D-димеру, яке вказує на існування у кровотоці мікрозгустків чи фібринових депозитів, які зазнають руйнування фібринолітичною системою. При цьому концентрація D-димеру в кровотоці достовірно вища у пацієнтів із середнім та тяжким перебігом ПТСР, порівняно з пацієнтами з легким перебігом захворювання (рис. 11, Б).



**Рис. 11.** Концентрація розчинного фібрину (А) та D-димеру (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ ; # – достовірні відмінності, порівняно з групою 1.

Концентрація D-димеру вказує на загрозу емболізації та потребу в додатковій діагностиці. А у випадку, коли високий вміст D-димеру супроводжується накопиченням розчинного фібрину – на тривалість патологічного процесу, пов'язаного з формуванням та гідролізом фібринових згустків.

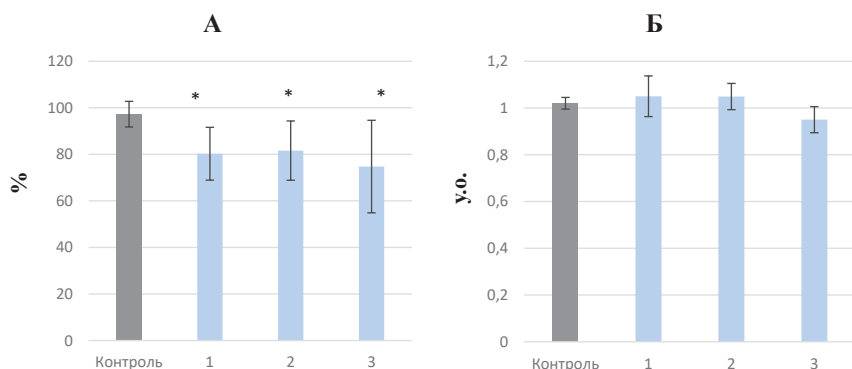
На підвищений прокоагулянтний потенціал у пацієнтів з ПТСР вказує також і тенденція до підвищення концентрації фібриногену. В окремих випадках вона перевищує контрольні значення удвічі, хоча залежності від ступеня прояву захворювання виявити не вдалося (рис. 12, А). Підвищення концентрації фібриногену як правило пов'язують з розвитком запального процесу або з низькоградієнтним запаленням. Визначення іншого важливого маркера, зміну концентрації якого пов'язують з запаленням – протеїну С – дозволило виявити достовірні зміни у групі пацієнтів з тяжким перебігом хвороби (рис. 12, Б). Зниження вмісту протеїну С свідчить про його споживання у ході реалізації його антикоагулянтної та проти-запальної функцій.



**Рис. 12.** Концентрація фібриногену (А) та рівень протеїну С (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ .



У всіх пацієнтів, які страждають на ПТСР, виявлено зниження вмісту загального протромбіну, дещо яскравіше виражене у осіб з тяжким перебігом захворювання (рис. 13, А). Це свідчить про споживання цього фактора згортання крові та – поруч з такими маркерами як накопичення розчинного фібрину і зниження вмісту протеїну С – сигналізує про загрозу внутрішньосудинного тромбоутворення. Що ж до загальноприйнятого та поширеного тесту МНВ, він не виявив достовірних змін (рис. 13, Б), хоча такі зміни нам вдалося детектувати шляхом визначення молекулярних маркерів загрози внутрішньосудинного тромбоутворення.



**Рис. 13.** Загальний рівень протромбіну (А) та міжнародне нормалізоване відношення (Б) у плазмі крові здорових донорів та пацієнтів з різним ступенем посттравматичного стресового розладу (ПТСР). 1 – ПТСР легкого ступеня тяжкості; 2 – ПТСР середнього ступеня тяжкості; 3 – ПТСР тяжкого ступеня. \* – достовірні відмінності, порівняно з групою контролю, за методом Манна – Уїтні за  $p \leq 0,05$ ; # – достовірні відмінності, порівняно з групою 1.

## Підсумки

Для створення клінічних панелей діагностики ПТСР доцільно поєднувати біохімічні маркери, що відображають стан основних систем організму, порушення яких призводить до

розвитку ПТСР та його ускладнень, щоб забезпечити баланс між чутливістю та специфічністю. Зокрема йдеться про показники активності симпатoadреналової системи, прозапальні медіатори, показники стану системи гемостазу та кілька груп нейроспецифічних протеїнів.

За ПТСР необхідно виявляти зростання активності симпатoadреналової системи і вчасно діагностувати розвиток низькоградієнтного запального процесу. За тяжкого перебігу захворювання можуть спостерігатися різноспрямовані зміни концентрації прозапальних цитокінів, що вказує на порушення адаптивно-компенсаторних нейроімунних механізмів.

Комбіноване визначення NF-L та NF-H дозволяє виявляти як ранні, так і тяжкі випадки ушкодження нейронів, оскільки NF-H є більш чутливим на початкових стадіях, а NF-L додає специфічності при тяжких формах стресового розладу. Одночасне визначення інтактного  $\tau$ -протеїну та його агрегованих форм дає змогу оцінювати різні рівні нейрональної дестабілізації та стратифікувати ступінь розладу. Профілювання BDNF, зокрема співвідношення між pro-BDNF та зрілою формою, відображає нейропластичну вразливість і може бути корисним для прогнозування терапевтичної відповіді. Включення гліальних маркерів GFAP та S100b забезпечує комплексну оцінку морфологічної та функціональної реактивності астроцитів, що підсилює діагностичну точність. Додаткове визначення Iba-1 дозволяє врахувати мікрогліальний компонент і нейрозапальний процес, який є важливим для розуміння патогенезу ПТСР.

Діагностика стану системи гемостазу у хворих на ПТСР дає змогу не так підтвердити низькоградієнтне запалення, як виявити загрозу внутрішньосудинного тромбоутворення і запобігти розвитку таких смертельно небезпечних недуг як інфаркт міокарда, інсульт головного мозку, тромбоемболія



легеневої артерії. Наші дослідження підтвердили, що ПТСР може бути причиною їх розвитку.

Загалом, сукупність отриманих даних свідчить про багатовимірний характер нейробіологічних змін при ПТСР, де одночасне визначення маркерів може забезпечити більш точну стратифікацію. Подальші дослідження варто спрямувати на валідацію запропонованих діагностичних підходів у великих когортних вибірках та на визначення їхньої прогностичної цінності.

## ГЛОСАРІЙ

**Біомаркер** – надійно верифікований кількісний біологічний показник, який відображає нормальні або патологічні процеси в організмі, а також реакцію на терапевтичне втручання, і використовується для діагностики, прогнозування або моніторингу захворювань.

**Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ)** – селективна фізіологічна структура, утворена ендотелійними клітинами капілярів мозку, астроцитарними ніжками та перичитами, яка регулює транспорт речовин між кров'ю та ЦНС, забезпечуючи нейрональний гомеостаз і захист мозку від токсинів, патогенів та імунних агентів.

**Імунохімічні методи** – аналітичні лабораторні підходи, що базуються на специфічній взаємодії антигенів і антитіл, і використовуються для якісного та кількісного визначення біомолекул у біологічних зразках, зокрема протеїнів, гормонів, цитокінів як маркерів різних патологічних станів.

**Нейрозапалення** – імунологічно опосередкована реакція ЦНС на ушкодження, інфекцію або стрес, що включає активацію мікроглії, астроцитів та продукцію прозапальних цитокінів, і може призводити до порушення нейрональної функції, нейропластичності та спричинити розвиток нейропсихіатричних розладів.

**Нейроспецифічні протеїни** – це поліпептиди, експресія яких переважно обмежена клітинами нервової системи (нейронами, глією), і які відіграють ключову роль у підтриманні нейрональної структури, передачі сигналів, нейропластичності та нейроімунній регуляції, слугуючи потенційними біомаркерами патологічних процесів у ЦНС.

**Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)** – психічний стан, що виникає після переживання травматичної події, який характеризується стійкими симптомами повторного переживання, уникання, негативних змін у когнітивній сфері та настрої, а також гіперзбудженням, що зберігаються протягом тривалого часу, порушуючи повсякденне функціонування та якість життя.

**Система згортання крові** – складний каскад ензиматичних реакцій, що активується у відповідь на ушкодження судин і призводить до утворення фібринового згустка, який зупиняє кровотечу та забезпечує гомеостаз, за участі плазмових факторів згортання, тромбоцитів і ендотеліальних клітин.

**Система фібринолізу** – сукупність ензиматичних реакцій, що забезпечують розщеплення фібринового згустку після завершення гемостазу, підтримуючи прохідність судин і запобігаючи надмірному тромбоутворенню, за участі активаторів плазміногену (tPA, uPA), плазміну та інгібіторів (PAI-1,  $\alpha_2$ -антиплазміну).

**Стресіндуковані гормони** – біологічно активні речовини, які синтезуються клітинами ендокринної системи у відповідь на фізіологічний або психологічний стрес і регулюють адаптаційні реакції організму, зокрема мобілізацію енергії, серцево-судинну активність, імунну відповідь та поведінкові зміни.



## Рекомендований список літератури



Lee DH, Lee JY, Hong DY, Lee EC, Park SW, Lee MR, Oh JS. Neuroinflammation in Post-Traumatic Stress Disorder. *Biomedicines*. 2022 Apr 20;10(5):953. doi: 10.3390/biomedicines10050953.



Torrisi SA, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Therapeutic Challenges of Post-traumatic Stress Disorder: Focus on the Dopaminergic System. *Front Pharmacol*. 2019; 10:404. doi: 10.3389/fphar.2019.00404.



Cohen M, Meir T, Klein E, Volpin G, Assaf M, Pollack S. Cytokine levels as potential biomarkers for predicting the development of posttraumatic stress symptoms in casualties of accidents. *Int J Psychiatry Med*. 2011; 42(2):117-31. doi: 10.2190/PM.42.2.b.



Dell'Oste V, Fantasia S, Gravina D, Palego L, Betti L, Dell'Osso L, Giannaccini G, Carmassi C. Metabolic and Inflammatory Response in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review on Peripheral Neuroimmune Biomarkers. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(4):2937. doi: 10.3390/ijerph20042937.



Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.



von Majewski K, Kraus O, Rhein C, Lieb M, Erim Y, Rohleder N. Acute stress responses of autonomous nervous system, HPA axis, and inflammatory system in posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2023; 13(1):36. doi: 10.1038/s41398-023-02331-7.



Al Nakhebi OAS, Albu-Kalinovic R, Neda-Stepan O, Giurgi-Oncu C, Crișan CA, Enatescu VR, Marinescu I. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2025; 14(22):7979. doi: 10.3390/jcm14227979.



Park Y, Kc N, Paneque A, Cole PD. Tau, Glial Fibrillary Acidic Protein, and Neurofilament Light Chain as Brain Protein Biomarkers in Cerebrospinal Fluid and Blood for Diagnosis of Neurobiological Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(12):6295. doi: 10.3390/ijms25126295.



Tykhomyrov AA, Pavlova AS, Nedzvetsky, VS. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): on the 45th anniversary of discovery. *Neurophysiology.* 2016; 48(1):54-71. doi: 10.1007/s11062-016-9568-8



Silvestro S, Raffaele I, Quartarone A, Mazzon E. Innovative Insights into Traumatic Brain Injuries: Biomarkers and New Pharmacological Targets. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(4):2372. doi: 10.3390/ijms25042372.



Burg MM, Edmondson D, Shimbo D, Shaffer J, Kronish IM, Whang W, Alcántara C, Schwartz JE, Muntner P, Davidson KW. The 'perfect storm' and acute coronary syndrome onset: do psychosocial factors play a role? *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 55(6):601-10. doi: 10.1016/j.pcad.2013.03.003.



Клінічне значення визначення протеїну С: метод. рек. / [С. В. Комісаренко, М. М. Корда, Т. М. Платонова та ін.]. – Тернопіль: ТНМУ, 2025. 21 с.



Застосування імуноензимних методів для діагностики загрози внутрішньосудинного тромбоутворення : методичні рекомендації / Комісаренко С. В. та ін. Київ : Видавець Бихун В. Ю., 2019. 36 с.



Визначення загрози внутрішньосудинного тромбоутворення у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 : методичні рекомендації / Комісаренко С. В. та ін. Тернопіль : ТНМУ, 2024. 40 с.

*Виробничо-практичне видання*

**Комісаренко Сергій Васильович  
Корда Михайло Михайлович  
Гула Надія Максимівна та ін.**

## **Біохімічні маркери посттравматичного стресового розладу**

**Методичні рекомендації**

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 3,02. Тираж 100 пр. Зам. № 168.

Видавець і виготовлювач  
Тернопільський національний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідोцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів  
видавничої справи ДК № 7242 від 02.02.2021 р.