

О. Є. Ядловський, С. О. Мисливець, С. С. Таніна, Т. А. Бухтіарова

Дисрегуляція моноамінергічних систем як об'єкт цільової терапії посттравматичного стресового розладу. Частина 1: серотонінергічна дисфункція при посттравматичному стресовому розладі та перспективні засоби її фармакологічної корекції

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ*

*Ключові слова: посттравматичний
стресовий розлад, серотонінергічна
дисфункція, моноамінергічні системи,
цільова терапія, фармакологічна корекція*

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) описується як комплекс соматичних, когнітивних, афективних і поведінкових ефектів психологічної травми (страх і занепокоєння в поєднанні зі збудженням, поведінкою уникнення, порушеннями сну, симптомами вторгнення), що призводить до значної соціальної, професійної та міжособистісної дисфункції [1].

Незважаючи на медико-соціальну значущість, дотепер було відносно мало відомо про патофізіологію ПТСР. Унаслідок цього підходи до лікування здебільшого залишалися опортуністичними, походили від обмежених спостережень у невеликих когортах хворих, а методи лікування (психо- та фармакотерапія як окремо, так і в комбінації), що застосовувалися, демонстрували ефективність лише в чутливих осіб та усували лише окремі симптоми захворювання. Численні рекомендації щодо менеджменту ПТСР не спиралися на достатню доказову базу, а використання запропонованих підходів переважно базувалося на досвіді клініцистів і консенсусі експертів.

Після тривалого періоду «застою» відновився ентузіазм академічних, комерційних і громадських кіл щодо досліджень нейробиології ПТСР та розробки на цій основі нових стратегій його лікування. Поштовхом є пандемія COVID-19 [2, 3], війни й насамперед збройна агресія РФ проти України, численні природні катаклізми та техногенні катастрофи. Інтенсифікувалися фундаментальні дослідження не лише патофізіології ПТСР, а й доклінічні та клінічні розробки нових засобів і методів лікування. Зокрема, реєстр клінічних випробувань США (ClinicalTrials.gov) станом на 24.10.2024 містив понад 2000 зареєстрованих клінічних випробувань ефективності та безпеки різних засобів і методів психотерапевтичної фармакотерапії ПТСР та їхніх комбінацій з різним статусом, методів діагностики, розробки біомаркерів тощо. З них понад 400 охоплюють дослідження лікарських засобів (переважно відомих препаратів за новим призначенням) у вигляді як монотерапії, так і в поєднанні з іншими лікарськими засобами, методами та техніками психотерапії.

Унаслідок накопичення даних щодо нейробиології ПТСР наразі домінуючою є концепція «цільової» (мішень-орієн-

тованої) терапії, яка спирається на результати численних досліджень щодо структури та функцій задіяних у цьому розладі нейронних мереж і тонких механізмів функціонування взаємозалежних нейромедіаторних і нейромодуляторних систем. Водночас усе більше уваги приділяється існуючим проблемам у сфері як доклінічних досліджень, так і клінічних випробувань [4]. Зокрема, тривають дебати навколо клінічної значущості й обґрунтованості широко використовуваних експериментальних моделей (передусім у самців гризунів) тривоги та страху з огляду на те, що суб'єктивний досвід цих реакцій не може бути зафіксований у тварин [5, 6]. Недостатність знань щодо значення для розвитку ПТСР низки змінних (вік, стать, категорія хворих, характер і тривалість травми, термін виникнення перших ознак ПТСР та інші) також гальмує впровадження інноваційних підходів до лікування [7] і потребує розробки нових моделей та оціночних інструментів.

Наразі за межами найдетальніше досліджених у патогенезі ПТСР серотонін- (5-HTergic) та норадренергічної (NEergic) систем виявлені та вивчаються нові шляхи регуляції цього розладу [8–10], які спрямовані на ідентифікацію залучених біологічних факторів і механізмів на рівні мозкових ланцюгів і взаємозалежних нейромедіаторних і нейромодуляторних систем [11]. Запуск стресором каскаду нейрохімічних / гормональних процесів у тварин і людини забезпечує швидкі нейрофізіологічні та поведінкові реакції на загрозу та відновлення порушень гомеостазу після дії стресора. Перевантаження цих систем за умов екстремального та/або тривалого стресу може призвести до тривалих нейробіологічних змін і ПТСР [9, 12, 13], а серед факторів ризику важливими є індиві-

дуальні відмінності їхнього функціонування.

Мета дослідження – збір, аналіз та узагальнення даних літератури щодо місця та ролі 5-HTergic системи в патогенезі ПТСР і актуальних розробок у сфері, націленої на 5-HTergic систему фармакотерапії цього патологічного стану.

Матеріали та методи. Інформаційно-аналітичне дослідження матеріалів з ресурсів Internet (PubMed, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Drugbank).

Результати та їх обговорення. *ПТСР і дисрегуляція нейротрансмісії серотоніну (5-HT).* Дисрегуляція нейротрансмісії 5-HT є однією з гіпотез патогенезу ПТСР. 5-HT бере участь у регуляції низки біологічних функцій: настроїв, когнітивні функції, пам'ять, регуляція поведінки, сон та ін. [14]. Тіла 5-HT клітин розташовані в серединному та дорсальному ядрах шва. Численні проєкції від цих ядер до ключових структур мозку, що залучені до схем страху (мигдалина, гіпокамп і вентромедіальна префронтальна кора (vmPFC), насамперед націлені на ГАМК-ергічні (GABAergic) інгібіторні нейрони [15].

З ПТСР і тривогою пов'язують кілька рецепторів 5-HT, включаючи 5-HT_{1A}R, 5-HT_{1B}R, 5-HT_{2A}R та 5-HT_{2C}R [16, 17], стимуляція яких супроводжується антидепресивним або анксиолітичним ефектами. 5-HT_{1A}R і 5-HT_{1B}R mPFC модулюють подібну до анксиогенної поведінку в щурів [18], а 5-HT_{1A}R та 5-HT_{2A}R гіпокампа опосередковують тривожність у мишачій моделі ПТСР через шлях MAPK/ERK [19]. Клінічні дослідження виявили в осіб з ПТСР, особливо коморбідним із великим депресивним розладом, вищий потенціал зв'язування 5-HT з 5-HT_{1A}R у всіх досліджених областях мозку (крім гіпокампа) з найвищою

концентрацією в ядрах шва [20]. Особливе значення в модуляції страху та тривоги можуть мати 5-HT1BR та 5-HT2CR [21, 22]. Через 5-HT1BR 5-HT модулює гальмівний вплив кори на підкіркові структури. Методом фармакологічного аналізу було показано, що блокування 5-HT2CR збільшує рухливість і зменшує занепокоєння в гризунів [21, 22]. Навпаки, введення чоловікам-ветеранам бойових дій агоніста 5-HT2CR метаклорфенілпіперазину призводило до тривоги, нападів паніки та інших симптомів ПТСР [23].

Важливу роль у центральній нервовій системі (ЦНС) та в етіології неврологічних захворювань відіграє рецептор 5-HT6 (5-HT6R), який розглядається як приваблива терапевтична мішень для лікування пов'язаної з хворобою Альцгеймера когнітивної дисфункції, ожиріння, депресії та тривоги. 5-HT6R експресується виключно в ЦНС і не має відомих ізоформ. Існує кілька добре відомих неселективних лігандів, які міцно зв'язуються з 5-HT6R, наприклад, діетиламід лізергінової кислоти (LSD). З часу відкриття людського 5-HT6R [24] зростає кількість і різноманітність його селективних агоністів та антагоністів, що розроблені з використанням 5-HT6R-специфічних високопродуктивних технологій скринінгу [25, 26]. На кількох тваринних моделях були продемонстровані позитивні ефекти низки нових високоселективних антагоністів 5-HT6R. До відкриття таких антагоністів було відомо, що 5-HT6R мають високу спорідненість до різних атипичних антипсихотичних препаратів і трициклічних антидепресантів, але вони не демонстрували чіткої селективності [27]. Натепер на різних етапах досліджень і розробки знаходиться понад 20 селективних антагоністів 5-HT6R, найпотужнішими та найселективні-

шими серед них є Ro 04-6790 та Ro 63-0563 (100-разова селективність), SB-271046 (50-разова селективність), SB-258585 (100-разова селективність), SB-399885 (200-разова селективність) та ін. [28–31]. Низка антагоністів 5-HT6R наразі перебуває на етапі клінічної розробки як засоби лікування когнітивних розладів [32, 33]. Значно менше сполук претендує на роль селективних агоністів 5-HT6R. Серед них речовини різних хімічних класів, зокрема EMDT, EMD386088, WAY-466, E-6801, LY586713 та інші [31]. EMD386088 демонструє 20-разову селективність до 5-HT6R порівняно з іншими 5-HTR агоністами /антагоністами [34], а R13-c – 50-разову селективність [35]. Властивості потужного часткового агоніста 5-HT6R виявили E-6801 і E-6837 [36]. Найповніше охарактеризований перорально активний високоафінний і селективний повний агоніст 5-HT6R WAY-181187 [37, 38]. Він викликає значне підвищення позаклітинних рівнів ГАМК у фронтальній корі, гіпокампі, смугастому тілі та мигдалині щурів, не впливаючи на концентрації в прилеглому ядрі або таламусі, і має помірний вплив або зовсім не впливає на рівні 5-HT, норадреналіну (NE), дофаміну (DA) або глутамату (Glu) у цих областях [38, 39].

WAY-181187 продемонстрував ефективність на моделях депресії та тривоги в дослідженнях на гризунах, однак погіршував когнітивні функції та пам'ять [39, 41]. З урахуванням даних щодо локалізації 5-HT6R і нейрохімічного профілю WAY-181187 вважають, що активація цього рецептора може бути ефективним методом лікування деяких типів тривожних розладів, зокрема, obsesивно-компульсивного розладу [38, 40]. Більше того, вважають, що селективний і потужний агоніст 5-HT6 може мати додаткові переваги порівняно з доступними

на даний момент методами лікування, включаючи швидкий початок дії. Це різко контрастує з уповільненим ефектом, що спостерігається серед антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення 5-HT (SSRIs) [38] та антидепресантів інших груп. Також повідомлено про новий агоніст 5-HT_{6R} ST1936 [42]. Незважаючи на те, що більшість досліджень 5-HT_{6R} зосереджено на їхній участі в прокогнітивних ефектах, наразі розглядається роль цих рецепторів у патогенезі депресії та тривоги, однак доклінічні результати є сумнівними, а все ще відсутня повна характеристика функціонального профілю 5-HT_{6R} потребує відповідних досліджень на молекулярному й клітинному рівнях, що дозволить краще зрозуміти роль 5-HT_{6R} у ЦНС й оцінити їхній потенціал як мішені для лікування неврологічних захворювань.

Останнім клонованим рецептором 5-HT є 5-HT_{7R}. Він є членом надроддини рецепторів клітинної поверхні GPCR, що активується 5-HT [43]. У людини були ідентифіковані три варіанти сплайсингу (позначені як h5-HT_{7(a)}, h5-HT_{7(b)} і h5-HT_{7(d)}), які кодують 5-HT_{7R} і відрізняються своїми карбоксильними кінцями [44]. Активація 5-HT 5-HT_{7R} запускає каскад подій, починаючи з вивільнення стимулюючого білка G_s комплексу GPCR, який активує аденілатциклазу і таким чином підвищує внутрішньоклітинні рівні цАМФ [45, 46]. 5-HT_{7R} експресується в різних тканинах людини, зокрема в мозку, шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та кровоносних судинах [46]. У ЦНС висока щільність 5-HT_{7R} спостерігається в таламусі, гіпоталамусі, гіпокампі та корі головного мозку. 5-HT_{7R} бере участь у терморегуляції, циркадному ритмі, нав-

чанні та пам'яті, регуляції сну, розслабленні гладенької мускулатури судинної системи та ШКТ [43]. Припускають, що 5-HT_{7R} може брати участь у регуляції настрою та бути корисною мішенню за лікування депресії [47–49].

Вищевикладене обґрунтовує розробку націлених на певні типи 5-HT_R лікарських засобів для терапії ПТСР та інших психічних розладів. На нашу думку, у цьому аспекті важливим є визначення внеску не тільки 5-HT загалом, а й кожного з типів 5-HT_R у прояв симптомів захворювання як підґрунтя для розробки нових шляхів пошуку ефективних препаратів.

Серотонінергічні препарати в клінічній розробці. Повільнодіючі антидепресанти. Клінічний досвід свідчить про ефективність різних груп повільнодіючих антидепресантів (slow-acting antidepressants) у терапії ПТСР. Серед них найефективнішими та найбезпечнішими вважаються повільнодіючі SSRIs – сертралін, пароксетин і флуоксетин, а також селективний інгібітор зворотного захоплення 5-HT та NE венлафаксин, які в низці настанов із менеджменту ПТСР означені як засоби першої лінії фармакотерапії [50–54]. Слід зазначити, що з них лише сертралін і пароксетин натепер отримали схвалення Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) як засоби лікування ПТСР, тому наразі продовжуються доклінічні та клінічні дослідження (зокрема й порівняльні) з доведення ефективності та переносимості за ПТСР цих і низки інших добре відомих і широко використовуваних у клініці повільнодіючих антидепресантів (амітриптиліну, іміпраміну, міртазапіну та ін.). Зокрема, понад 50 клінічних випробувань досліджують різні аспекти застосування сертраліну, пароксетину та флуоксетину за ПТСР. Левова

їхня частка відноситься саме до сертраліну й пароксетину та присвячена поглибленому вивченню їхньої ефективності та безпеки в різних категорій хворих на ПТСП. Наприклад, ретроспективне багатоцентрове дослідження NCT01607593 присвячене вивченню дозування, ефективності та безпеки сертраліну в пацієнтів з ПТСП, дослідження NCT00839397 – клінічній оцінці пароксетину гідрохлориду гідрату (BRL29060A) при ПТСП. Декілька досліджень ставлять за мету порівняння ефективності сертраліну або пароксетину з такою серед препаратів інших фармакологічних груп у купірованні окремих симптомів ПТСП і розладу загалом. Наприклад, дослідження NCT00202449 присвячене порівнянню пароксетину та празозину в боротьбі з пов'язаними зі стресом кошмарами та порушеннями сну в комбатантів із ПТСП. Низка досліджень проводить вивчення ефективності та безпеки комбінованого застосування SSRIs із препаратами інших фармакологічних груп. Наприклад, дослідження NCT04124614 вивчає комбіноване застосування сертраліну та атипичного антипсихотика брекспіпразолу в дорослих із ПТСП, дослідження NCT00248261 має дати відповідь на питання про здатність іншого антипсихотика зипразидону, який включений до схеми лікування сертраліном, прискорити полегшення симптомів ПТСП, а дослідження NCT00025740 – оцінити комбінацію протисудомного засобу клоназепаму та пароксетину в лікуванні симптомів ПТСП. Дослідники не обійшли увагою й порівняння ефективності та безпеки застосування SSRIs і різних методів психотерапії як окремо, так і в комбінації. Наприклад, дослідження NCT03469128 і NCT00391430 мають на меті порівняння ефективності когнітивно-поведінкової терапії та сертраліну, а дослідження NCT04961190 і

NCT00121888 – оцінку використання SSRIs для посилення ефектів пролонгованої експозиційної терапії.

Таким чином, повільнодіючі антидепресанти залишаються переважним об'єктом досліджень при ПТСП. Однак, на нашу думку, доцільним було б розробити стандартизовані протоколи таких досліджень, щоб прискорити прогрес у визначенні місця відомих і нових препаратів для фармакокорекції як окремих симптомів ПТСП, так і цього розладу загалом.

Інші потенційно корисні при ПТСП серотонінергічні препарати. Серед нових потенційно корисних при ПТСП серотонінергічних препаратів сьогодні увага приділена атиповому антипсихотику пімавансерину, сублінгвальної форми м'язового релаксанту циклобензаприну (TNX-102 SL) та серотонінергічним психоделікам.

Пімавансерин. Атиповий антипсихотик пімавансерин був схвалений FDA у квітні 2016 року для лікування галюцинацій і марень, які пов'язані з психозом при хворобі Паркінсона [55]. Пімавансерин має унікальний механізм дії. На відміну від інших антипсихотичних засобів, пімавансерин не є антагоністом дофамінових рецепторів (DR), включаючи D2R, а скоріше є селективним антагоністом або зворотним агоністом 5-HT2AR і, меншою мірою, 5-HT2CR [56–58]. Пімавансерин демонструє слабе зв'язування з рецепторами α_1 і не має помітної спорідненості до 5-HT2BR, мускаринових (MR), гістамінових H1 (H1R), адренергічних (AR) рецепторів або кальцієвих каналів.

З урахуванням даних про те, що 5-HT2AR можуть відігравати певну роль у тривожності та емоційній пам'яті, цікавим є питання щодо здатності пімавансерину полегшувати симптоми ПТСП. У дослідях на щурах емоційно

гіперреактивної лінії Льюїс пімавансерин суттєво та загалом залежно від дози зменшував стійкі ефекти стресу (прояви тривоги в реакції на акустичний переляк, поведінку в піднятому хрестоподібному лабіринті та три параметри поведінки у відкритому полі), але відчутно не впливав на поведінкові показники в нормальних щурів, які не відчували стресу. Ці, узгоджені з роллю 5-HT_{2A}R, результати дозволили припустити, що пімавансерин може мати потенціал для зменшення деяких наслідків травматичного стресу [59]. Зокрема, вважають, що його застосування відкриє перспективи для нового підходу до лікування найпоширенішої та рефрактерної скарги ветеранів із ПТСР – безсоння [60–62]. На користь цього свідчать попередні дані про те, що пімавансерин, як й інші антагоністи 5-HT_{2A}R, може покращувати «глибокий» сон [63, 64], не викликаючи денної сонливості та звикання [65, 66]. Досвід шести дорослих ветеранів з активним ПТСР і хронічним безсонням описує завершене з результатами відкрите пілотне дослідження пімавансерину NCT04188392. Пацієнти повідомили про суб'єктивне покращання симптомів безсоння та просили продовжити прийом ліків після дослідження [67]. Попередній оцінці доцільності застосування пімавансерину (34 мг перед сном протягом 6 тижнів) для лікування безсоння у ветеранів із ПТСР було присвячене відкрите дослідження NCT04809116, за результатами якого визнана необхідність перевірки ефективності та безпеки пімавансерину проти плацебо в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Наразі на етапі рекрутингу попереднє рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження NCT05441280, в якому порівнюватимуться пімавансерин у дозі 34 мг перед сном і плацебо для лікування

пов'язаного з ПТСР безсоння. У майбутніх дослідженнях планується також вивчити механізми, за допомогою яких пімавансерин може впливати на якість сну.

TNX-102 SL. 4 вересня 2024 року компанія Tonix Pharmaceuticals (США) оголосила про значні досягнення в своїх зусиллях щодо боротьби з ПТСР і гострими стресовими реакціями. Компанія представила доклінічні дані та клінічні результати, які пов'язані з їхнім продуктом *TNX-102 SL* (сублінгвальна лікарська форма циклобензаприну – міорелаксанту центральної дії з хімічною структурою, дуже схожою на структуру трициклічних антидепресантів, таких як амітриптилін та іміпрамін).

Циклобензаприн є потужним блокатором транспортера 5-HT (SERT) та транспортера NE (NET) за низької мікромолярної спорідненості до транспортера DA (DAT). У діапазоні терапевтичних концентрацій препарат діє як антагоніст 5-HT_{2A}R, 5-HT_{2B}R, 5-HT_{2C}R, 5-HT₆R та 5-HT₇R [68, 69]. Також є антагоністом α_1 - і α_2 -адренорецепторів (α_1 R і α_2 R) [68], антагоністом MR M1, M2 і M3, але не M4 або M5 [70], неконкурентним антагоністом H1R [71]. Вважається, що антигістамінна активність циклобензаприну відіграє важливу роль у його седативній дії [71].

У дослідженнях на тваринах циклобензаприн виявив подібний до трициклічних антидепресантів антидепресивний ефект [72]. Зазначене склало підґрунтя досліджень потенціалу циклобензаприну в формі сублінгвальної таблетки (*TNX-102 SL*) для полегшення симптомів і зменшення частоти виникнення гострого стресового розладу (ГСР) і ПТСР при застосуванні невдовзі після травматичної події. Сублінгвальна форма дозволяє обходити першу фазу метаболізму в печінці, що забезпечує

швидко та ефективно поглинання ліків і їхню швидко дію.

У реєстрі клінічних випробувань США станом на 24.10.2024 знайдено 8 досліджень безпеки та ефективності TNX-102 SL (NCT03062540, NCT03110575, NCT03841773, NCT02421679, NCT02277704, NCT03508700, NCT06636786, NCT05372887). Наразі TNX-102 SL пройшов два подвійних сліпих рандомізованих клінічних випробування, зосереджених на ПТСР у військових. У 12-тижневому подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні фази 3 (NCT03062540) оцінювали ефективність і безпеку TNX-102 SL у військових із ПТСР і встановили раннє та стійке покращання сну за шкалою PROMIS Sleep Disturbance та шкалою ПТСР (CAPS-5). Первинне порівняння зміни загальної тяжкості ПТСР за шкалою CAPS-5 від вихідного рівня не виявило значущої різниці між TNX-102 SL і плацебо на 12-му тижні, однак 4-й тиждень асоціювався з покращанням. Вторинні результати показали, що лікування TNX-102 SL було пов'язане з перевагами в загальній оцінці клініциста про покращання на 4-му тижні та загальному баченні пацієнта про зміни на 12-му тижні. Час після впливу травми був дискримінатором відповіді на лікування CAPS-5 у підгрупі ≤ 9 років з моменту основної події [73]. Це дослідження хоча й надало попередні докази того, що TNX-102 SL добре переноситься та може сприяти одужанню після ПТСР шляхом усунення симптомів, які пов'язані зі сном, було передчасно припинене через неадекватне розділення первинної кінцевої точки ефективності на 12-му тижні відповідно до проміжного аналізу, проведеного на перших 274 (50 %) пацієнтах.

В іншому 12-тижневому рандомізованому багатоцентровому дослідженні (NCT02421679) оцінювали ефективність і безпеку TNX-102 SL (2,8 мг або 5,6 мг проти плацебо) у пацієнтів із ПТСР, пов'язаним із військовою діяльністю, які успішно пройшли подвійне сліпе дослідження NCT02277704. Первинний аналіз, в якому порівнювалася зміна показників від вихідного рівня за шкалою CAPS-5 у пацієнтів, що отримували TNX-102 SL у дозі 2,8 мг і плацебо, не виявив значущих відмінностей. Вторинний аналіз (TNX-102 SL у дозі 5,6 мг проти плацебо) продемонстрував середню різницю в (-4,5) – (-5,0) одиниць. За загальним враженням клініциста рівень реагування на лікування був вищим у групі 5,6 мг, ніж у плацебо, як і середнє функціональне покращання в соціальному домені Шкали інвалідності Шихана (Sheehan Disability Scale) і тенденції в робочому домені. Отримані дані показали, що раннє покращання сну передбачало послаблення симптомів ПТСР через 12 тижнів для TNX-102 SL, але не для плацебо. Найпоширенішою реакцією на місці введення в групах TNX-102 SL була оральна гіпестезія, тоді як найпоширенішою системною побічною реакцією була сонливість. Таким чином, були отримані попередні докази того, що TNX-102 SL у дозі 5,6 мг зменшує симптоми ПТСР, покращує сон і психосоціальну функцію, а також добре переноситься [74].

Спираючись на ці та інші багатообіцяючі дані, дослідниками з Університету Північної Кароліни ініційоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження OASIS (Optimizing Acute Stress Reaction Interventions) (NCT06636786) з оцінки ефективності та безпеки TNX-102 SL у зменшенні посттравматичних нейропсихічних проблем у пацієнтів відділень невід-

кладної допомоги, які зазнали ДТП (випробування фази 2, спонсор – Міністерство оборони США, початок – третій квартал 2024 р.). У дослідження передбачається включити приблизно 180 учасників, випадковим чином розподілених на прийом TNX-102 SL або плацебо протягом 2 тижнів, починаючи з 24 год після травматичної події. Дослідження OASIS має на меті перевірити, чи може TNX-102 SL зменшити гострі реакції на стрес (первинний результат), покращити нейрокогнітивну функцію та запобігти появі або зменшити симптоми ПТСР (вторинні результати) у довгостроковій перспективі. Очікується, що нове лікування може прискорити одужання, підвищити ефективність роботи та якість життя військовослужбовців, ветеранів і цивільних [75].

Психоделіки. Розглядаючи моноамінергічну систему як мішень цільової терапії ПТСР, не можна обійти увагою сполуки з психоделічними властивостями, що змінюють сприйняття та впливають на емоційний стан і різноманітні психічні процеси. З фармакологічної точки зору найчастіше психоделіками є агоністи 5-HT_{2A}R, які модулюють активність пов'язаних із сенсорним сприйняттям і пізнанням ключових ланцюгів у мозку. Однак психоделічні властивості можуть мати й речовини, які впливають на інші типи нейрорецепторів (наприклад, кетамін, що діє через глутаматні рецептори). Найвідомішими психоделіками є діетиламід лізергінової кислоти (LSD), мескалін, псилоцибін і диметилтриптамін. Останніми роками опубліковано кілька оглядів, зокрема щодо потенціалу психоделіків у фармакотерапії ПТСР [76–79].

LSD та його похідні. Найвідомішим психоделіком, що використовується як

інструмент в різних трансцендентальних практиках (медитація, психонавтика або психоделічна психотерапія), вважається рекреаційний наркотик LSD. Механізм його дії повністю невідомий, хоча вважається, що LSD реалізує свої ефекти через серотонінергічні механізми. Доведено, що він діє як частковий агоніст більшості підтипів рецепторів 5-HT, включаючи 5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A}R, 5-HT_{2B}R, 5-HT_{2C}R і 5-HT₆R [80]. Психоделічні ефекти LSD пов'язують з його високою спорідненістю до 5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A}R і 5-HT_{2C}R [81–83]. LSD здатен активувати й інші, відмінні від ендогенного 5-HT, внутрішньоклітинні сигнальні каскади [84]. LSD також ефективно зв'язується з усіма підтипами рецепторів дофаміну (DAR) та норадреналіну (NER). Суб'єктивним ефектам LSD зокрема сприяє його агоністична активність щодо D₂R [85].

На розробці психоделічних сполук другого покоління зосереджена компанія BetterLife Pharma Inc. (Канада), яка 27 вересня 2021 року оголосила про подання заявки на патентний захист нової композиції LSD другого покоління (2-Bromo-LSD) для лікування кластерних головних болів, невропатичного болю та низки психічних розладів, включаючи депресію, тривожність і ПТСР. Композиція 2-Bromo-LSD або BETR-001 (раніше TD-0148A, BOL-148) є негалюциногенним похідним LSD і, отже, не підпадає під дію правил щодо контрольованих речовин [86]. 2-Bromo-LSD протестовано на понад 30 пов'язаних з G-білком (GPCR) амінергічних рецепторах [87] (продемонстровано частковий агонізм на кількох амінергічних GPCR, включаючи 5-HT_{2A}R). 2-Bromo-LSD не індукував реакцію посмикування голови в мишей, що підтверджує його належність до негалюциногенного

часткового агоніста 5-HT_{2A}R. На відміну від LSD, 2-Bromo-LSD не є агоністом 5-HT_{2B}R. 2-Bromo-LSD індукує дендритогенез і спіногенез (процес формування або генерації дендритних шипиків на нейронах) у культивованих нейронах кори головного мозку щурів і посилює активну поведінку подолання стресу в мишей. Ефект блокується селективним антагоністом 5-HT_{2A}R волітансеріном (M100907). 2-Bromo-LSD також змінює поведінкові прояви хронічного стресу в тварин, не викликає толерантності *in vivo* після багаторазового введення, що вказує на можливість частого дозування при розладах настрою й інших показаннях. У цілому вважають, що 2-Bromo-LSD має покращаний фармакологічний профіль порівняно з ЛСД і може мати значну терапевтичну цінність при розладах настрою та інших показаннях. Найближчим часом очікується початок клінічної розробки 2-Bromo-LSD.

Псилоцибін. Останнім часом привертає увагу природна психоделічна сполука псилоцибін як потенційний антидепресант при великих депресивних розладах [88]. Псилоцибін – природний алкалоїд (фосфорний ефір похідного триптаміну), який у деяких країнах синтезують з метою фармако- та психотерапевтичного використання. Препарат швидко дефосфорилюється в організмі до псилоцину, який є агоністом кількох 5-HT_R, зокрема, проявляє властивості часткового агоніста 5-HT_{2A}R і 5-HT_{2C}R. У щурів виявляє високу спорідненість до 5-HT_{2A}R і низьку спорідненість до 5-HT_{1R}, включаючи 5-HT_{1A}R і 5-HT_{1D}R [89]. Психотоміметичні ефекти псилоцину можуть бути заблоковані залежно від дози антагоністом 5-HT_{2A}R кетансеріном [90]. Існують докази того, що псило-

цин опосередковано підвищує концентрацію DA у базальних гангліях, і деякі психотоміметичні ефекти псилоцину зменшуються під дією антагоніста DA галоперидолу. Водночас псилоцибін і псилоцин не мають спорідненості до D₂R, що підвищує ймовірність того, що індукований псилоцибіном психотомімізис є вторинною реакцією на посилення дофамінергічної (DAergic) передачі, як було продемонстровано в подвійному сліпому плацебо-контрольованому ПЕТ-дослідженні на людині [91]. Псилоцин також має властивості антагоніста H₁R з помірною афінністю до них [89].

У доклінічному дослідженні повідомлено про протизапальну дію псилоцибіну як окремо, так і в комбінації з евгенолом у мозку мишей із системно індукованим запаленням, що свідчить про потенційний механізм, за допомогою якого псилоцибін може проявляти свою терапевтичну дію при захворюваннях, які пов'язані з запальними процесами, зокрема ПТСР [92, 93]. Станом на 24.10.2024 у реєстрі клінічних випробувань США зареєстровано 8 клінічних випробувань псилоцибіну при ПТСР з різним статусом як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з психотерапією (NCT06386003, NCT06407635, NCT06442423, NCT05312151, NCT05554094, NCT05562973, NCT05243329, NCT05163496). Два випробування завершено, одне – відкликано. У завершеному рандомізованому клінічному випробуванні NCT05163496 встановлено, що терапія псилоцибіном призводить до значного стійкого зменшення симптомів депресії, які зазначали клініцисти після роботи на передовій під час пандемії COVID-19. Вважають, що терапія псилоцибіном є новою парадигмою лікування цього постпандемічного стану [94]. Завершене міжнародне

багатоцентрове відкрите дослідження фази 2 (NCT05312151) на 22 пацієнтах із важким ПТСР, які отримали одну дозу синтезованої композиції псилоцибіну COMP360 (25 mg) і психологічну підтримку, досягло первинних показників безпеки та вторинної ефективності [95]. COMP360 виявився ефективним для покращання симптомів депресії в дослідженні фази 2b, що свідчить про його клінічно значущу користь і здатність суттєво покращити повсякденні функції пацієнта та якість життя [96]. Триває набір учасників до дослідження NCT0554094 з оцінки ефективності та безпеки поєднання двох сеансів введення псилоцибіну з психотерапією та з'ясування обмежень поточного лікування важкого, стійкого до лікування ПТСР серед ветеранів збройних сил США [97].

3,4-Метилендіоксиметамфетамін. Популярним, широко відомим під сленговою назвою «екстазі» наркотиком із добре задокументованим впливом на 5-HT_{2A}ERGIC, DAERGIC, холінергічну та глутаматергічну системи є 3,4-метилендіоксиметамфетамін (MDMA). MDMA діє як інгібітор транспортерів моноамінів (MATs): NE (NET), DA (DAT), 5-HT (SERT) і везикулярного транспортера моноамінів 2 (VMAT2), що призводить до підвищення рівня медіаторів. Завдяки значенню MATs у передачі нейронних сигналів їх зазвичай асоціюють з лікарськими препаратами, що використовуються для лікування психічних розладів, а також із рекреаційними наркотиками. Сполуки, що націлені на MATs, варіюють від трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну до стимулюючих препаратів (метилфенідат, амфетамін і його похідні, ліздексамфетамін). Унаслідок інгібіції MATs підвищується рівень пролактину, дегідроепіандростерону (DHEA), окситоцину та кортизолу в крові.

MDMA за ПТСР досліджується переважно як додаткове до поведінкової терапії лікування. Наразі отримані обнадійливі результати. Проведене на 90 пацієнтах з ПТСР дослідження NCT03537014 показало значне зменшення симптомів і тяжкості ПТСР [98]. Вважають, що цей ефект може бути пов'язаний зі збільшенням вивільнення глутамату та зменшенням парвальбумін-позитивних GABAergic гальмівних нейронів у дорсальному гіпокампі, що виявлено в дослідженнях на щурах [99]. Після завершення в серпні 2024 року III фази клінічного випробування NCT04077437 FDA відмовилося схвалити використання MDMA для лікування ПТСР через недостатність даних і запропонувало спонсору (компанія Lykos Therapeutics, США) провести додаткове випробування фази III з метою отримання більш ґрунтовної інформації щодо безпеки та ефективності [100]. Станом на 24.10.2024 у реєстрі клінічних випробувань США (ClinicalTrials.gov) представлено 23 клінічні випробування MDMA з різним статусом (NCT04264026, NCT06189027, NCT05961527, NCT05067244, NCT05219175, NCT00353938, NCT04030169, NCT02876172, NCT01689740, NCT01211405, NCT01793610, NCT05790239, NCT05837845, NCT06353282, NCT06117306, NCT05979844). Завершено 6 випробувань (5 – з результатами), одне – припинено з результатами та два випробування відкликано.

Висновки

1. Дисрегуляція нейротрансмісії 5-HT, який бере участь у регуляції настрою, когнітивних функцій, пам'яті, поведінки, сну, є однією з гіпотез патогенезу ПТСР, що

робить серотонінергічну систему важливою мішенню для фармако-терапевтичних втручань при цьому патологічному стані.

2. Серед засобів цільової терапії ПТСР найдослідженішими є повільнодіючі антидепресанти групи SSRIs (сертралін, пароксетин, флуоксетин), ефективність і переносимість яких за ПТСР як самостійно, так і в комбінації з психотерапією залишаються предметом інтенсивних доклінічних і клінічних досліджень.
3. Серед нових, потенційно корисних при ПТСР серотонінергічних препаратів основну увагу зосереджено на клінічній розробці за новими показаннями (терапія ПТСР) атипичного антипсихотика пімавансе-

рину, сублінгвальної форми м'язового релаксantu циклобензаприну (TNX-102 SL) та 5-HTergic психоделіків (LSD, 2-Bromo-LSD, псилоцибіну, MDMA).

4. Майбутній прогрес у фармакотерапії та фармакопрофілактиці ПТСР потребує подальших фундамен-тальних доклінічних і клінічних досліджень щодо з'ясування місця та ролі серотонінергічної системи, її певних складових у патогенезі ПТСР, розширення спектра тестованих серотонінергічних препара-тів з селективною дією на окремі ланки серотонінергічної дисфунк-ції для оптимізації схем і методів моно- та комбінованої терапії ПТСР і коморбідних станів.

1. Shalev A., Liberzon I., Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *N. Engl. J. Med.* 2017. V. 376 (25). P. 2459–2469. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>.
2. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. M. Taquet, S. Luciano, J. R. Geddes, P. J. Harrison. *Lancet Psychiatry.* 2021. V. 8 (2). P. 130–140. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4). Epub 2020 Nov 9.
3. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. D. F. Santomauro, A. M. M. Herrera, J. Shadid et al. *Lancet.* 2021. V. 398 (10312). P. 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7). Epub 2021 Oct 8.
4. The role of pharmacogenetics in the treatment of anxiety disorders and the future potential for targeted therapeutics. M. Scherf-Clavel, H. Weber, J. Deckert, A. Erhardt-Lehmann. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2021. V. 17 (11). P. 1249–1260. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1991912>. Epub 2021 Oct 15.
5. Fanselow M. S., Pennington Z. T. The danger of LeDoux and Pine's two-system framework for fear. *Am. J. Psychiatry.* 2017. V. 174 (11). P. 1120–1121. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17070818>.
6. LeDoux J. E., Pine D. S. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *Am. J. Psychiatry.* 2016. V. 173 (11). P. 1083–1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>. Epub 2016 Sep 9.
7. Novel pharmacological targets of post-traumatic stress disorders. D. Marazziti, C. Carmassi, G. Cappellato et al. *Life (Basel).* 2023. V. 13 (8). P. 1731. Published online 2023 Aug 11. <https://doi.org/10.3390/life13081731>.
8. Impact of oxytocin on the neural correlates of fearful face processing in PTSD related to childhood trauma. J. C. Flanagan, L. M. Sippel, M. M. Moran-Santa Maria et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2019. V. 10 (1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1606626>.
9. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. B. Kelmendi, T. G. Adams, S. Yarnell et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2016. V. 7. P. 31858. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v7.31858>.
10. Trauma reactivation under propranolol among traumatized Syrian refugee children: preliminary evidence regarding efficacy. S. Thierree, S. Richa, A. Brunet et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2020. V. 11 (1). P. 1733248. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1733248>.
11. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. G. I. Al Jowf, Z. T. Ahmed, R. A. Reijnders et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24 (6). P. 5238. <https://doi.org/10.3390/ijms24065238>.
12. Heim C., Nemeroff C. B. Neurobiological pathways involved in fear, stress, and PTSD. In: *Neurobiology of PTSD: from brain to mind* (I. Liberzon & K. J. Ressler Eds.). Oxford University Press, 2016. P. 220–238.
13. Biological studies of post-traumatic stress disorder. R. K. Pitman, A. M. Rasmusson, K. C. Koenen et al. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13 (11). P. 769–787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>. Epub 2012 Oct 10.

-
14. Young S. N. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J. Psychiatry Neurosci.* 2007. V. 32 (6). P. 394–399.
 15. Neumeister A. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain Res.* 2009. V. 1293. P. 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.044>.
 16. Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatment. C. R. Bailey, E. Cordell, S. M. Sobin, A. Neumeister. *CNS Drugs.* 2013. V. 27 (3). P. 221–232. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0051-4>.
 17. Increased 5-HT_{2C} receptor editing predisposes to PTSD-like behaviors and alters BDNF and cytokines signaling. M. Règue, C. Poilbout, V. Martin et al. *Transl. Psychiatry.* 2019. V. 9 (1). P. 100. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0431-8>.
 18. Solati J., Salari A. A., Bakhtiari A. 5HT(1A) and 5HT(1B) receptors of medial prefrontal cortex modulate anxiogenic-like behaviors in rats. *Neurosci. Lett.* 2011. V. 504 (3). P. 325–329. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.09.058>. Epub 2011 Oct 1.
 19. Serotonin receptors 2A and 1A modulate anxiety-like behavior in post-traumatic stress disordered mice. M. Xiang, Y. Jiang, Z. Hu et al. *Am. J. Transl. Res.* 2019. V. 11 (4). P. 2288–2303. eCollection 2019.
 20. Higher *in vivo* serotonin-1a binding in posttraumatic stress disorder: a PET study with [¹¹C]WAY-100635. G. M. Sullivan, R. T. Ogden, Y. Y. Huang et al. *Depress Anxiety.* 2013. V. 30 (3). P. 197–206. <https://doi.org/10.1002/da.22019>. Epub 2013 Feb 13.
 21. Pharmacological modulation of 5-HT(2C) receptor activity produces bidirectional changes in locomotor activity, responding for a conditioned reinforcer, and mesolimbic DA release in C57BL/6 mice. C. J. Browne, X. Ji, G. A. Higgins et al. *Neuropsychopharmacology.* 2017. V. 42 (11). P. 2178–2187. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.124>. Epub 2017 Jun 13.
 22. Behavioral characteristics of 5-HT(2C) receptor knockout mice: locomotor activity, anxiety-, and fear memory-related behaviors. M. Nebuka, Y. Ohmura, S. Izawa et al. *Behav. Brain Res.* 2020. V. 379. P. 112394. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112394>. Epub 2019 Nov 28.
 23. Krystal J. H., Neumeister A. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain Res.* 2009. V. 1293. P. 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.044>. Epub 2009 Mar 28.
 24. Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor. R. Kohen, M. A. Metcalf, N. Khan et al. *J. Neurochem.* 1996. V. 66 (1). P. 47–56. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66010047.x>.
 25. Functional human 5-HT₆ receptor assay for high throughput screening of chemical ligands and binding proteins. H.-Ji. Kim, H.-M. Yun, T. Kim et al. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2008. V. 11 (4). P. 316–324. <https://doi.org/10.2174/138620708784246059>.
 26. Characterization of the 5-HT₆ receptor coupled to Ca²⁺ signaling using an enabling chimeric G-protein. J. Y. Zhang, S. Nawoschik, D. Kowal et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. V. 472. P. 33–38. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01855-7](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01855-7).
 27. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. V. 268 (3). P. 1403–1410.
 28. 5-chloro-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)-3-methyl-2-benzothiophenesulfon-amide (SB-271046): a potent, selective, and orally bioavailable 5-HT₆ receptor antagonist. S. M. Bromidge, A. M. Brown, S. E. Clarke et al. *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. P. 202–205. <https://doi.org/10.1021/jm980532e>.
 29. Characterization of [¹²⁵I]-SB-258585 binding to human recombinant and native 5-HT(6) receptors in rat, pig and human brain tissue. W. D. Hirst, J. A. L. Minton, S. M. Bromidge et al. *Br. J. Pharmacol.* 2000. V. 130 (7). P. 1597–1605. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703458>.
 30. Characterization of Ro 04-6790 and Ro 63-0563: potent and selective antagonists at human and rat 5-HT₆ receptors. A. J. Sleight, F. G. Boess, M. Böss et al. *Br. J. Pharmacol.* 1998. V. 124 (3). P. 556–562. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701851>.
 31. Serotonin receptors of type 6 (5-HT₆): what can we expect from them? D. Marazziti, S. Baroni, M. C. Dell'Osso et al. *Curr. Med. Chem.* 2011. V. 18 (18). P. 2783–2790. <https://doi.org/10.2174/092986711796011283>.
 32. Codony X., Vela J. M., Ramírez M. J. 5-HT(6) receptor and cognition. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2011. V. 11 (1). P. 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.01.004>.
 33. AVN-492, a novel highly selective 5-HT₆R antagonist: preclinical evaluation. A. V. Ivachtchenko, I. Okun, V. Aladinskiy et al. *J. Alzheimers.* 2017. V. 58 (4). P. 1043–1063. <https://doi.org/10.3233/JAD-161262>.
 34. 2-Alkyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indoles as novel 5-HT₆ receptor agonists. C. Mattsson, C. Sonesson, A. Sandahl et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. V. 15 (19). P. 4230–4234. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.06.067>.
-

35. Discovery of 5-arylsulfonamido-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indole derivatives as potent, selective 5-HT₆ receptor agonists and antagonists. D. C. Cole, W. J. Lennox, S. Lombardi et al. *J. Med. Chem.* 2005. V. 48 (2). P. 353–356. <https://doi.org/10.1021/jm049243i>.
36. Chronic 5-HT₆ receptor modulation by E-6837 induces hypophagia and sustained weight loss in diet-induced obese rats. A. Fisas, X. Codony, G. Romero et al. *Br. J. Pharmacol.* 2006. V. 148 (7). P. 973–983. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706807>.
37. Discovery of N1-(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)tryptamine as a potent, selective, and orally active 5-HT(6) receptor agonist. D. C. Cole, J. R. Stock, W. J. Lennox et al. *J. Med. Chem.* 2007. V. 50 (23). P. 5535–5538. <https://doi.org/10.1021/jm070521y>.
38. Neuropharmacological profile of novel and selective 5-HT₆ receptor agonists: WAY-181187 and WAY-208466. L. E. Schechter, Q. Lin, D. L. Smith et al. *Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 33 (6). P. 1323–1335. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301503>.
39. Activation of the 5-HT₆ receptor attenuates long-term potentiation and facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. P. J. West, V. R. Marcy, M. J. Marino, H. Schaffhauser. *Neuroscience*. 2009. V. 164 (2). P. 692–701. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.061>. Epub 2009 Aug 4.
40. Carr G. V., Schechter L. E., Lucki I. Antidepressant and anxiolytic effects of selective 5-HT₆ receptor agonists in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011. V. 213 (2–3). P. 499–507. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1798-7>. Epub 2010 Mar 9.
41. Loiseau F., Dekeyne A., Millan J. Pro-cognitive effects of 5-HT₆ receptor antagonists in the social recognition procedure in rats: implication of the frontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. V. 196 (1). P. 93–104. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0934-5>. Epub 2007 Oct 6.
42. ST1936 stimulates cAMP, Ca²⁺, ERK1/2 and Fyn kinase through a full activation of cloned human 5-HT₆ receptors. T. Riccioni, F. Bordini, P. Minetti et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2011. V. 661 (1–3). P. 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.04.028>. Epub 2011 Apr 28.
43. Vanhoenacker P., Haegeman G., Leysen J. E. 5-HT₇ receptors: current knowledge and future prospects. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000. V. 21 (2). P. 70–77. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01432-7](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01432-7).
44. Four 5-hydroxytryptamine₇ (5-HT₇) receptor isoforms in human and rat produced by alternative splicing: species differences due to altered intron-exon organization. D. E. Heidmann, M. A. Metcalf, R. Kohen, M. W. Hamblin. *Journal of Neurochemistry*. 1997. V. 68 (4). P. 1372–1381. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.68041372.x>.
45. Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT₇) activating cAMP formation. M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993. V. 90 (18). P. 8547–8551. Bibcode:1993PNAS..90.8547R. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.18.8547>.
46. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase. J. A. Bard, J. Zgombick, N. Adham et al. *The Journal of Biological Chemistry*. 1999. V. 274 (31). P. 23422–23426. <https://doi.org/10.1074/JBC.274.31.23422>.
47. Hedlund P. B., Sutcliffe J. G. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004. V. 25 (9). P. 481–486. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.07.002>. PMID 15559250.
48. 5-HT₇ receptor antagonists as a new class of antidepressants. O. Mnie-Filali, L. Lambás-Señas, L. Zimmer, N. Haddjeri. *Drug News & Perspectives*. 2007. V. 20 (10). P. 613–618. <https://doi.org/10.1358/dnp.2007.20.10.1181354>.
49. Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders. V. S. Naumenko, N. K. Popova, E. Lacivita et al. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2014. V. 20 (7). P. 582–590. <https://doi.org/10.1111/cns.12247>.
50. National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder (NICE Quality Standard NG116) 2018 [Internet] c. [cited 2019 Sep 9]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116/evidence>.
51. Australian guidelines for the prevention and treatment of acute stress disorder, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder. Phoenix, Australia Centre for Posttraumatic Mental Health. National Health and Medical Research Council; Canberra, Australia, 2020.
52. Veterans Health Administration, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of post-traumatic stress. Washington : Veterans Health Administration, Department of Defense, 2017.
53. Clinical practice guideline for the treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in adults. American Psychological Association, Guideline Development Panel for the Treatment of PTSD in Adults. 2017. URL: <https://www.apa.org/ptsd-guideline>.
54. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014. V. 14 (Suppl 1). P. S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.

55. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. J. Cummings, S. Isaacson, R. Mills et al. *Lancet*. 2014. V. 383 (9916). P. 533–540.
56. Friedman J. H. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013. V. 14 (14). P. 1969–1975. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.819345>.
57. Pharmacological and behavioral profile of N-(4-fluorophenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl) carbamide (2R,3R)-dihydroxybutanedioate (2:1) (ACP-103), a novel 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. K. E. Vanover, D. M. Weiner, M. Makhay et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. V. 317 (2). P. 910–918. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.097006>.
58. New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. F. Caraci, M. Santagati, G. Caruso et al. *F1000research*. 2020. V. 9 (Faculty Rev). P. 686. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22662.1>.
59. Pimavanserin reverses multiple measures of anxiety in a rodent model of post-traumatic stress disorder. D. H. Malin, P.-H. Tsai, J. R. Campbell et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2023. V. 939. P. 175437. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175437>. Epub 2022 Dec 9.
60. Sleep disturbances in the Vietnam generation: findings from a nationally representative sample of male Vietnam veterans. T. C. Neylan, C. R. Marmar, T. J. Metzler et al. *Am. J. Psychiatry*. 1998. V. 155 (7). P. 929–33. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.7.929>.
61. Larsen S. E., Fleming C. J. E., Resick P. A. Residual symptoms following empirically supported treatment for PTSD. *Psychol. Trauma*. 2019. V. 11 (2). P. 207–215. <https://doi.org/10.1037/tra0000384>. Epub 2018 Jul 2.
62. It is time to address the crisis in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a consensus statement of the PTSD Psychopharmacology Working Group. J. H. Krystal, L. L. Davis, T. C. Neylan et al. *Biol. Psychiatry*. 2017.V. 82 (7). P.e51–e59. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.007>. Epub 2017 Mar 14.
63. Pimavanserin tartrate, a 5-HT(2A) receptor inverse agonist, increases slow wave sleep as measured by polysomnography in healthy adult volunteers. S. Ancoli-Israel, K. E. Vanover, D. M. Weiner et al. *Sleep Med.* 2011. V. 12 (2). P. 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.10.004>. Epub 2011 Jan 21.
64. Landolt H. P., Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT2A/2C receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 29 (9). P. 1795–809. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06718.x>. Epub 2009 Apr 28.
65. Nighttime sleep and daytime sleepiness improved with pimavanserin during treatment of Parkinson's disease psychosis. N. Patel, P. LeWitt, A. B. Neikrug et al. *Clin. Neuropharmacol.* 2018. V. 41 (6). P. 210–215. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000307>.
66. Effect of adjunctive pimavanserin on sleep/wakefulness in patients with major depressive disorder: secondary analysis from CLARITY. M. K. Jha, M. Fava, M. P. Freeman et al. *J. Clin. Psychiatry*. 2020. V. 82 (1). P. 20m13425. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13425>.
67. Pimavanserin 34 mg at bedtime for the treatment of insomnia in 6 veterans with posttraumatic stress disorder. M. B. Jones, R. Agrawal, A. Sharafkhaneh et al. *J. Clin. Psychiatry*. 2023.V. 84 (6). P. 23br14992. <https://doi.org/10.4088/JCP.23br14992>.
68. Электронный ресурс. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00924>.
69. Mestres J., Seifert S. A., Oprea T. I. Linking pharmacology to clinical reports: cyclobenzaprine and its possible association with serotonin syndrome. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 90 (5). P. 662–5. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.177>.
70. A universal pharmacological-based list of drugs with anticholinergic activity. M. Lavrador, A. C. Cabral, M. T. Verissimo et al. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15 (1). P. 230. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010230>.
71. The skeletal muscle relaxer cyclobenzaprine is a potent non-competitive antagonist of histamine H1 receptors. K. Singh, I. S. Senatorov, A. Cheshmehkani et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2022. V. 380 (3). P. 202–209. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000998>.
72. Network-based drug repositioning: a novel strategy for discovering potential antidepressants and their mode of action. T. Zhang, R. Xue, X. Wang et al. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 28 (10). P. 1137–1150. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.07.096>.
73. A phase 3, randomized, placebo-controlled, trial to evaluate the efficacy and safety of bedtime sublingual cyclobenzaprine (TNX-102 SL) in military-related posttraumatic stress disorder. M. E. Parmenter, S. Lederer, F. W. Weathers et al. *Psychiatry Res.* 2024. V. 334. P. 115764. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115764>. Epub 2024 Feb 1.
74. Randomized clinical trial of bedtime sublingual cyclobenzaprine (TNX-102 SL) in military-related PTSD and the role of sleep quality in treatment response. G. M. Sullivan, R. M. Gendreau, J. Gendreau et al. *Psychiatry Res.* 2021. V. 301. P. 113974. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113974>. Epub 2021 Apr 30.
75. Электронный ресурс. URL: <https://synapse.patsnap.com/article/tonix-pharma-presented-data-on-tnx-102-sl-for-stress-ptsd-and-wound-healing-at-2024-mhsrcs/>.

76. Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. E. Krediet, T. Bostoen, J. Breeksema et al. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2020. V. 23 (6). P. 385–400. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>.
77. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. C. M. Reiff, E. E. Richman, Ch. B. Nemeroff et al. *Am. J. Psychiatry.* 2020. V. 177 (5). P. 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>. Epub 2020 Feb 26.
78. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. L. Jerome, A. A. Feduccia, J. B. Wang et al. *Psychopharmacology (Berl).* 2020. V. 37 (8). P. 2485–2497. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05548-2>. Epub 2020 Jun 4.
79. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. M. D. Hoskins, J. Bridges, R. Sinnerton et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2021. V. 12 (1). P. 1802920. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1802920>. eCollection 2021.
80. Aghajanian G. K., Bing O. H. Persistence of lysergic acid diethylamide in the plasma of human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1964. V. 5. P. 611–614. <https://doi.org/10.1002/cpt196455611>.
81. Krebs-Thomson K., Paulus M. P., Geyer M. A. Effects of hallucinogens on locomotor and investigatory activity and patterns: influence of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Neuropsychopharmacology.* 1998. V. 18 (5). P. 339–351. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00164-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00164-4).
82. Titeler M., Lyon R. A., Glennon R. A. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology.* 1988. V. 94 (2). <https://doi.org/10.1007/BF00176847>. ISSN 0033-3158.
83. Metabotropic glutamate mGlu₂ receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists. J. L. Moreno, T. Holloway, L. Albizu et al. *Neuroscience Letters.* 2011. V. 493 (3). P. 76–79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.046>.
84. Backstrom J. Agonist-directed signaling of serotonin 5-HT_{2C} receptors differences between serotonin and lysergic acid diethylamide (LSD). *Neuropsychopharmacology.* 1999. V. 21 (2). P. 77S–81S. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00005-6).
85. Marona-Lewicka, Thisted R., Nichols D. Distinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: dopamine D₂ receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis. *Psychopharmacology.* 2005. V. 180 (3). P. 427–435. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2183-9>. eISSN 1432-2072.
86. Електронний ресурс. URL: <https://blossomanalysis.com/trials/better-life-pharma-td-0148a-phase-i/>.
87. A non-hallucinogenic LSD analog with therapeutic potential for mood disorders. V. Lewis, E. M. Bonniwell, J. K. Lanham et al. *Cell Rep.* 2023. V. 42 (3). P. 112203. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112203>. Epub 2023 Mar 6.
88. Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases – a systematic review and meta-analysis of clinical trials. A. S. Vargas, Á. Luis, M. Barroso et al. *Biomedicines.* 2020. V. 8 (9). P. 331. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090331>.
89. The pharmacology of psilocybin. T. Passie, J. Seifert, U. Schneider, H. M. Emrich. *Addict. Biol.* 2002. V. (4). P. 357–364. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>.
90. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via serotonin-2 agonist action. F. X. Vollenweider, M. F. I. Vollenweider-Scherpenhuysen, A. Bäbler et al. *Neuroreport.* 1998. V. 9 (17). P. 3897–902. <https://doi.org/10.1097/00001756-199812010-00024>.
91. 5-HAT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man – a PET study with [¹¹C]raclopride. F. X. Vollenweider, P. Vontobel, D. Hell, K. L. Leenders. *Neuropsychopharmacology.* 1999. V. 20 (5). P. 424–433. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00108-0).
92. The effect of combined treatment of psilocybin and eugenol on lipopolysaccharide-induced brain inflammation in mice. T. Zanikov, M. Gerasymchuk, G. E. Ghasemi et al. *Molecules.* 2023. 28 (6). P. 2624. <https://doi.org/10.3390/molecules28062624>.
93. Neylan T. C., O'Donovan A. Inflammation and PTSD. *PTSD Research Quarterly.* 2019. V. 29 (4). P. 1–10. ISSN: 1050-1835. URL: https://www.ptsd.va.gov/publications/rq_docs/V29N4.pdf.
94. Psilocybin therapy for clinicians with symptoms of depression from frontline care during the COVID-19 pandemic: a randomized clinical trial. A. L. Back, T. K. Freeman-Young, L. Morgan et al. *JAMA Netw. Open.* 2024. V. 7 (12). P. e2449026. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.49026>.
95. Compass pathways announces durable improvement in symptoms through 12 weeks in open-label phase 2 study of COMP360 psilocybin in post-traumatic stress disorder. *Compass News.* May 8, 2024. Accessed May 9, 2024. URL: <https://compasspathways.com/compass-pathways-announces-durable-improvement-in-symptoms-through-12-weeks-in-open-label-phase-2-study-of-comp360-psilocybin-in-post-traumatic-stress-disorder/>.

-
96. Duerr H. A. Phase 2 Study of COMP360 psilocybin finds improved PTSD symptoms. URL: <https://www.psychiatrytimes.com/view/phase2-study-of-comp360-psilocybin-finds-improved-ptsd-symptoms>.
97. Study Protocol of an open-label proof-of-concept trial examining the safety and clinical efficacy of psilocybin-assisted therapy for veterans with PTSD. A. K. Davis, A. W. Levin, P. B. Nagib et al. *BMJ Open*. 2023. V. 13 (5). P. e068884. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068884>.
98. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. J. M. Mitchell, M. Bogenschutz, A. Lilienstein et al. *Nat. Med.* 2021. V. 27 (6). P. 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>. Epub 2021 May 10.
99. MDMA increases glutamate release and reduces parvalbumin-positive gabaergic cells in the dorsal hippocampus of the rat: role of cyclooxygenase. J. H. Anneken, J. I. Cunningham, S. A. Collins et al. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2012. V. 8. P. 58–65. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9420-x>.
100. Електронний ресурс. URL: <https://www.biospace.com/drug-development/fda-rejects-lykos-mdma-assisted-ptsd-therapy-after-negative-adcomm>.

О. Є. Ядловський, С. О. Мисливець, С. С. Таніна, Т. А. Бухтіарова
Дисрегуляція моноамінергічних систем як об'єкт цільової терапії
посттравматичного стресового розладу. Частина 1: серотонінергічна
дисфункція при посттравматичному стресовому розладі та перспективні
засоби її фармакологічної корекції

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) описується як комплекс соматичних, когнітивних, афективних і поведінкових наслідків психологічної травми, що призводить до соціальної, професійної та міжособистісної дисфункції. З точки зору сучасних знань, ПТСР є наслідком дисфункції взаємозалежних нейромедіаторних / нейромодуляторних систем, глибоке розуміння місця та ролі яких у патогенезі ПТСР створює основу для розробки нових стратегій лікування.

В огляді наведено результати інформаційно-аналітичного дослідження матеріалів інтернет-ресурсів (PubMed, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Drugbank) щодо серотонінергічної дисфункції при ПТСР і сучасних розробок у галузі її фармакологічної регуляції з позицій мішень-орієнтованої терапії.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, серотонінергічна дисфункція, моноамінергічні системи, цільова терапія, фармакологічна корекція

O. E. Yadlovsky, S. O. Myslyvets, S. S. Tanina, T. A. Bukhtiarova
Dysregulation of monoaminergic systems as an object of targeted therapy for
post-traumatic stress disorder. Part 1: Serotonergic dysfunction in post-traumatic
stress disorder and promising means of its pharmacological correction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is described as a complex of somatic, cognitive, affective, and behavioral consequences of psychological trauma that results in social, occupational, and interpersonal dysfunction.

Taking into account current knowledge, PTSD is a consequence of dysfunction of interconnected neurotransmitter/neuromodulatory systems, a deep understanding of the place and role of which in the pathogenesis of PTSD creates the basis for the development of new treatment strategies.

This review presents the results of an information-analytical study of materials from Internet resources (PubMed, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Drugbank) regarding serotonergic dysfunction during PTSD and modern developments in the field of its pharmacological regulation from the standpoint of target-oriented therapy.

Key words: post-traumatic stress disorder, serotonergic dysfunction, monoaminergic systems, targeted therapy, pharmacological correction

Надійшла: 01 липня 2025 р.

Прийнята до друку: 18 листопада 2025 р.

Контактна особа: Бухтіарова Т. А., член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.